

Паракокцидиоидомикоз: характеристика возбудителей, эпидемиология, клинические формы и лабораторная диагностика

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

Федеральное казённое учреждение здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Волгоград

Paracoccidioidomycosis: properties of ethiological agents, epidemiology, clinical forms and laboratory diagnostics

A.V. Lipnitsky, A.A. Murugova, N.V. Polovets, A.V. Toporkov

Volgograd Plague Control Research Institute of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Humane Welfare, Volgograd, Russia

Аннотация

Паракокцидиоидомикоз, известный ранее как южноамериканский бластомикоз, эндемичен в регионах Центральной и Южной Америки. Большинство случаев описано в Бразилии, Венесуэле, Колумбии и Аргентине. Этиологические агенты заболевания – термозависимые диморфные грибы видов *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restripiensis* и *P. venezuelensis*. Болезнь возникает в результате ингаляции из почвы инфекционных частиц грибов. Инкубационный (латентный) период паракокцидиоидомикоза значительно варьирует, продолжаясь от одного месяца до десятилетий. Группу повышенного риска заболеваемости составляют лица, проживающие в сельской местности на эндемичных для *Paracoccidioides* территориях, и туристы, посетившие эти области. В большинстве случаев у взрослых отмечают хроническую форму заболевания с нарастанием симптомов в течение многих месяцев. Дифференциальный диагноз паракокцидиоидомикоза вызывает затруднения в связи с общностью симптомов со многими инфекционными (туберкулёз, бактериальные и вирусные пневмонии, лейшманиоз и т.д.) и неинфекционными заболеваниями (неоплазии различной локализации, болезнь Крона и т.д.). Лабораторная диагностика включает в себя микологическое исследование и микроскопию, серологические тесты, направленные на выявление специфических антител или антигенов, а также молекулярно-генетические методы.

Ключевые слова

Паракокцидиоидомикоз, *Paracoccidioides*, эпидемиология, лабораторная диагностика.

Введение

Паракокцидиоидомикоз (ПКМ) – эндемический системный микоз Латинской Америки с пре-

Summary

Paracoccidioidomycosis (PCM), formerly known as South American blastomycosis, is endemic in Central and South America. Most cases of PCM have been reported in Brazil, Venezuela, Colombia, and Argentina. The etiologic agents of the disease are heat-dependent dimorphic fungi of the species *P. brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restripiensis* and *P. venezuelensis*. The disease is caused by inhalation of infectious fungal particles from the soil. The incubation (latent) period of paracoccidioidomycosis varies considerably, lasting from one month to decades. The group at increased risk of morbidity consists of people living in endemic areas for *Paracoccidioides* countryside and tourists who have visited these areas. In most cases, adults have a chronic form of the disease with manifestation over many months. Differential diagnosis of paracoccidioidomycosis is difficult due to the similar symptoms a number of infections (tuberculosis, bacterial and viral pneumoniae, leishmaniasis etc.) and non-infectious diseases (neoplastic of various localizations, Crohn's disease, etc.). Laboratory diagnostics include mycological examination and microscopy, serological tests for identification of specific antibodies or antigens, as well as molecular genetic methods.

Keywords

Paracoccidioidomycosis, *Paracoccidioides*, epidemiology, clinical forms, laboratory diagnostics.

имущественным распространением во влажных и тропических регионах Аргентины, Бразилии, Колумбии и Венесуэлы [1].

Этиологические агенты ПКМ – диморфные грибы рода *Paracoccidioides*. Впервые возбудитель ПКМ был обнаружен в 1908 г. в Бразилии А. Lutz в образцах слизистой оболочки полости рта и биоптатах шейных лимфатических узлов двух больных. На протяжении многих лет гриб имел несколько различных наименований, пока в 1930 г. F. Almeida не назвал его *Paracoccidioides brasiliensis*. В 1971 году на симпозиуме по ПКМ в Колумбии это название гриба было официально утверждено [2].

Род *Paracoccidioides* долгое время был представлен одним видом *P. brasiliensis*, и лишь спустя 75 лет, в результате молекулярно-генетических исследований, были показаны существенные различия в геномах отдельных штаммов. На основании выявленных расхождений было предложено разделить род, по меньшей мере, на 4 филогенетических вида, обозначенных как S1, PS2, PS3 и PS4 [2]. Однако некоторые представители *P. brasiliensis* не соответствовали предложенным видам и позднее были включены в новый вид – *P. lutzii* [3,4].

В 2017 г. Turissini et al. [5] на основании филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей 21 гена комплекса видов *Paracoccidioides* предложили дополнить таксономическую схему возбудителей ещё тремя видами: *P. americana*, *P. restripiensis* и *P. venezuelensis*. С развитием и внедрением методов биоинформатического анализа подход к разделению видов внутри *Paracoccidioides* spp., а также их бинарная номенклатура претерпели ряд изменений [6,7].

Несмотря на значительные генетические различия предложенных видов, они мало отличаются в отношении характеристики вызываемых ими заболеваний [8,9].

Характеристика возбудителей

Как и другие возбудители особо опасных микозов, *Paracoccidioides* spp. обладают диморфизмом. При температуре 19-26°C грибы растут в виде мицелия, при 37°C гифы трансформируются в дрожжевую фазу как *in vivo* (в организме млекопитающих), так и *in vitro* (на искусственных питательных средах). Мицелиальная фаза представлена тонкими филаментами (нитьями) септированных (разделённых перегородками) разветвлённых гиф. По мере созревания мицелия могут образовываться в небольшом количестве булавовидные конидии и/или интеркалярные хламидоспоры. Дрожжевая фаза – сферические, овальные или продолговатые клетки различных размеров (до 50 мкм). При размножении гриба вокруг каждой «материнской» клетки в виде «короны» почкуются «дочерние» клетки [10].

Морфологические изменения *Paracoccidioides* в процессе диморфизма сопровождаются изменениями структуры их клеточной стенки [11]. Основная часть компонентов обеих фаз приходится на полисахариды и, в меньшей мере, на липиды и белки. Клеточная стенка дрожжевых клеток толще (0,2-0,6 мкм), чем у гиф (80-150 нм), и включает 81% углеводов, а также небольшое количество липидов и аминокислот [12].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению генома грибов рода *Paracoccidioides*. Хотя их телеоморфная (половая) форма не описана, однако имеются данные о геномном обмене между *P. brasiliensis* и *P. americana* [13]. Наличие двух типов локусов скрещивания MAT1-1 и MAT1-2, обнаруженных у 71 изолята *P. brasiliensis*, подтверждает возможность половой рекомбинации в жизненном цикле гриба. MAT1-2 была идентифицирована в геномах группы штаммов *P. brasiliensis* и *P. americana*, а MAT1-1 – у *P. lutzii* [14]. В более позднем исследовании показано, что эти изоляты являются гетероталлическими [15].

Для сравнительной оценки генетической варибельности представителей рода *Paracoccidioides* и возможности обмена генов между ними были исследованы 37 полногеномных последовательностей ДНК всех 5 видов. Показано, что микромицеты обладают высоким уровнем различий, однако генный поток между ними низок, а в некоторых случаях даже полностью отсутствует, несмотря на их географическую общность [19].

Во многих работах определены гены и белки *Paracoccidioides* spp., представляющие каждую фазу и участвующие в процессе трансформации мицелиальной формы в дрожжевую [20-23]. Большинство идентифицированных белков классифицируются как секретирующие, и некоторые из них участвуют в уклонении *Paracoccidioides* от иммунной защиты макроорганизма [24]. Moreira et al. [25] провели протеомный анализ конидий мицелиальной фазы *Paracoccidioides* как элементов, первично контактирующих с альвеолами лёгких после инфицирования. 242 идентифицированных белка были функционально охарактеризованы с помощью хромато-масс-спектрометрии. При этом была определена группа белков, участвующих в начальных процессах диморфизма и процессах раннего взаимодействия с макроорганизмом.

Эпидемиология

ПКМ географически ограничен странами Латинской Америки. Автохтонные случаи встречаются исключительно в тропической и субтропической зоне от 23° северной до 35°

южной широты. В настоящее время известно, что основной агент ПКМ *P. brasiliensis* обнаруживается преимущественно на юге Бразилии, в Аргентине, Боливии, Парагвае, Перу, Уругвае, Венесуэле и на островах Гваделупы. *P. restripiensis* и *P. venezuelensis* эндемичны для Колумбии и Венесуэлы, редкие случаи зафиксированы в Аргентине, Бразилии, Перу и Уругвае [26-33]. Эпицентр распространения *P. lutzii* – Бразилия, с отдельными случаями в Перу и регионе реки Амазонки [8]. По данным Alvarado et al. [34], при ретроспективном исследовании ПКМ в Венесуэле с 1954 по 2019 гг. из 17 клинических изолятов *Paracoccidioides* 16 были идентифицированы как *P. venezuelensis* и только один как *P. americana*. Спорадически *P. americana* регистрируется также в Аргентине.

Резервуар *Paracoccidioides* во внешней среде точно не определён, хотя несомненно, что большинство случаев заболевания связаны с ингаляцией возбудителя из почвы [35].

Для определения мест нахождения возбудителей ПКМ внутри эндемических регионов основное значение имеют образцы почвы и воздуха [36]. De Macedo et al. [37] провели анализ ДНК в образцах почвы одного из районов Рио-де-Жанейро, в котором недавно произошла вспышка ПКМ. ДНК *Paracoccidioides* была обнаружена в поверхностных образцах почвы вокруг дороги, что подтвердило связь между местом строительства шоссе и выявленными случаями заболевания. Тем не менее, наибольшее эпидемиологическое значение имеет получение изолятов гриба от больных ПКМ. Подчёркивается, что в регионах с высокой сельскохозяйственной активностью населения количество выявленных случаев ПКМ значительно выше [38,39].

Заболеваемость ПКМ регистрируется и за пределами эндемических территорий. Проведённый Wagner et al. [40] в 2021 г. ретроспективный анализ позволил расширить представления об эпидемиологии ПКМ. В работе были описаны завозные случаи в Африке (Марокко, Мадагаскар, Гана, Нигерия), Азии (Япония, Ливан), а также в странах Американского (США) и Европейского (Австрия, Болгария, Германия, Великобритания, Италия, Португалия, Испания (в т.ч. Канарские острова) и Швейцария) континентов. При этом основными местами инфицирования являлись Венесуэла, Бразилия, Перу, Колумбия и Эквадор.

На территории эндемических регионов возбудители ПКМ также выделены путём культивирования или определены с помощью иммунологических и молекулярно-генетических методов

у многих видов диких и домашних животных, включая броненосцев, дикобразов, бразильских морских свинок, хорьков, собак, кошек, свиней, кроликов, коз, овец и кур [41-48]. Существует мнение, что броненосцы не только являются естественным резервуаром возбудителей ПКМ, но и могут быть их переносчиками [49]. Более того, они характеризуются высокой чувствительностью к инфекции. Возбудители ПКМ изолированы от них в нескольких штатах Бразилии [50]. *Paracoccidioides* spp. обнаружены также внутри нор броненосцев и в почве вокруг них [51].

Sbeghen et al. [52] показали, что животные могут быть «индикаторами» наличия *Paracoccidioides* spp. Авторы исследовали образцы тканей 39 различных видов грызунов методами иммуноферментного анализа (ИФА), реакции иммунодиффузии (РИД), полимеразной цепной реакции (ПЦР), микроскопии (гистопатологическое окрашивание) и культивирования. Положительные результаты ИФА при выявлении антител к антигену gp43 составили около 24%. ДНК *Paracoccidioides* была обнаружена в образцах сердца и печени одного из грызунов – рисовой крысы рода *Oligoryzomys* семейства *Cricetidae* (*O. nigripes*).

Teles et al. [53] изучили возможности обнаружения антител к *P. brasiliensis* у собак различных пород, пола и возраста, обитающих на юге Бразилии, с помощью непрямого варианта ИФА и получили положительные результаты у 58 из 196 исследованных животных. Недавно ДНК *P. brasiliensis* впервые была выявлена в ПЦР у рыб вида *Nile tilapia* (*Oreochromis niloticus*), наиболее часто выращиваемых в аквакультуре и широко распространённых в естественной водной среде эндемических регионов ПКМ в Бразилии [54].

Следует особо подчеркнуть, что после 90 лет таксономической неопределённости некультивируемый вид грибов, вызывающий кожные заболевания людей и дельфинов, известный как *Lacazia loboi* [55], был разделён на два различных вида рода *Paracoccidioides* – *P. ceti* и *P. lobogeorgii*. Нуклеотидные последовательности ДНК, соответствующие *P. ceti*, в настоящее время обнаружены у некоторых видов дельфинов, пойманных в Бразилии, на Кубе, в Японии и США [56-59]. Ранее постулировалось, что культивируемые виды рода *Paracoccidioides* вызывают системное заболевание человека – ПКМ, тогда как некультивируемые, вызывающие кожные поражения дельфинов и человека, не относятся к этому роду. Однако недавний молекулярный и популяционно-генетический анализ выявил, что

ДНК, экстрагированная из некультивируемых дрожжевых клеток, поражающих дельфинов, обладает общими филогенетическими связями с культивируемыми видами *Paracoccidioides* [60].

Клинические формы ПКМ

Болезнь поражает преимущественно мужчин в возрасте от 30 до 60 лет, занятых сельским хозяйством или имевших продолжительный контакт с внешней средой в сельской местности. Заболевание возникает после аэрогенной ингаляции частиц мицелиальной фазы, что приводит к проникновению гриба в лёгкие. Клинические проявления после инфицирования развиваются лишь в 1-5% случаях, с генерализацией инфекционного процесса обычно у лиц с нарушением функций иммунной системы [1,61]. Однако гриб может оставаться в тканях организма длительное время без проявления болезни. Такой латентный (инкубационный) период, по данным ряда публикаций, может составлять несколько лет [40]. Хотя в некоторых случаях подобные сведения вызывают сомнения, однако несомненно, что период от инфицирования возбудителями до манифестации заболевания может быть весьма значительным. Так, Buccheri et al. [62] впервые привели данные об обследовании двух пациентов, представивших точно зафиксированное время контакта с возбудителем ПКМ. В одном случае первичное проявление заболевания с острым поражением лёгких было зафиксировано спустя 4 месяца, в другом – ограниченные респираторные симптомы выявлены через 45 дней после инфицирования.

Острая (ювенильная) форма ПКМ в основном возникает у детей и подростков, составляя 10% всех зарегистрированных случаев заболевания. При этой форме поражаются лимфатические узлы, печень, селезёнка, а также кожа и костная система. В большинстве случаев у взрослых развивается хроническая форма ПКМ, которая прогрессирует в течение многих месяцев и даже лет и может быть как унифокальной (с наиболее частым поражением лёгких), так и мультифокальной (диссеминированной) с включением кожи, слизистой оболочки полости рта, глотки, гортани, лимфатических узлов, надпочечников, центральной нервной системы, костей и суставов [61]. При заболевании лёгких клинические признаки схожи с туберкулёзом [63].

Messina et al. [64] провели в Буэнос-Айресе, Аргентина изучение субъектов, инфицированных ПКМ и ВИЧ, в сравнении с больными острой (ювенильной) и хронической формами

ПКМ. Ретроспективный анализ включал 119 пациентов с ПКМ и 14 – с коинфекцией ПКМ и ВИЧ. По данным авторов при таком коморбидном состоянии отмечались клинические отличия от типичных форм ПКМ. Инфекция напоминала ювенильную форму ПКМ (лихорадка, гепатомегалия, поражения кожи), однако имела тенденцию к поражению слизистой оболочки полости рта и паренхимы лёгких, что характерно для хронической формы ПКМ. Almeida et al. [61] у пациентов с коинфекцией ПКМ/ВИЧ отметили более высокий уровень летальности (32,8%), чем у больных только ПКМ (20%).

При клинической дифференциальной диагностике ПКМ наблюдается симптоматика, характерная для многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также схожесть результатов гистопатологических исследований. Длительный инкубационный период между временем инфицирования и появлением симптомов заболевания затрудняет диагностику ПКМ. Большинство медицинских специалистов в эндемических регионах не знакомы с этой инфекцией, что повышает риск постановки ошибочного диагноза и, как следствие, применение неэффективных средств лечения.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика ПКМ основана, прежде всего, на выявлении дрожжевых клеток *Paracoccidioides* путём прямой микроскопии биологического материала, такого как мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), образцы биопсированных тканей. В гистологически окрашенных препаратах выявляются группы почкующихся клеток, расположенных преимущественно внутри гранулём. Хотя микробиологический диагноз (выделение культур) является «золотым» стандартом, он малочувствителен и длителен по времени. Тем не менее биологический материал следует культивировать в течение 4-8 недель при 25-30°C и 37°C для подтверждения диморфизма [2].

Иммунологические методы выявления антигенов и антител широко используют в диагностике и мониторинге инфекции, а также оценке эффективности средств лечения. Наиболее часто применяют РИД в варианте двойной радиальной иммунодиффузии в геле. Помимо простоты постановки этот метод обладает достаточно высокой специфичностью. Его чувствительность по выявлению антител в значительной степени зависит от используемого антигена. Так, с антигеном gr43 он достигает чувствительности в 84,3% при специфичности 98,9% [65,66].

Иммунологические реакции с частицами латекса, сенсibilизированными очищенным антигеном gp43 (SLPs-gp43) или моноклональными антителами к этому антигену (mHb17c), были успешно использованы для выявления антигена или антител в сыворотках, БАЛ и спинномозговой жидкости пациентов с ПКМ. Однако перекрёстные реакции отмечены с сыворотками больных гистоплазмозом, аспергиллёзом и кандидозом [67].

ИФА оказался менее специфичным, чем РИД, но высокочувствительным методом диагностики ПКМ. В настоящее время он внедрён во многих лабораториях. Показано, что синтетические пептиды, гомологичные антигену gp75, обеспечивали высокую чувствительность и специфичность метода [68].

Для выявления специфических антител обычно используют иммуноблоттинг с антигенами *P. brasiliensis*. В вестерн-блоттинге доминирующим является гликопротеин 43 кДа, который обнаруживается во всех сыворотках больных ПКМ [68].

Антигенные различия выявлены не только между видами *P. brasiliensis* и *P. lutzii* [69], но и даже между изолятами *P. brasiliensis* из различных географических регионов [70]. По данным da Silva et al. [71], основной антиген *P. brasiliensis* gp43 не обнаруживается при заболеваниях, вызванных *P. lutzii*, что свидетельствует о важности поиска новых специфических антигенов *Paracoccidioides* spp. Не рекомендуется использовать только один препарат для иммунодиагностики ПКМ [72]. Сравнительная оценка данных из 6 референс-центров Бразилии выявила значительную вариабельность результатов, полученных в этих учреждениях при исследовании одного и того же клинического образца [73], что подчёркивает необходимость стандартизации тестов. Показана возможность использования бесклеточного антигена штамма *P. lutzii* EMP 2008 в тестах РИД, ИФА и вестерн-блоттинге не только для диагностики ПКМ, вызванного этим видом, но и другими возбудителями болезни. Пока антигены, используемые для диагностики ПКМ, получают из *P. brasiliensis* [74].

Альтернативой существующим методам диагностики ПКМ может быть применение наночастиц золота (AuNPS). Они имеют определённые оптические и электронные свойства для выявления биомолекул. В обзоре Ferreira et al. [75] представлены перспективы имплементации этого метода для диагностики ПКМ.

Melo et al. [76] оценили возможность использования ИФА для выявления антигена клеточной

стенки *Paracoccidioides* spp. (1→3) – β-D-глюкана (BDG) у 29 пациентов с установленным ПКМ и отметили его более высокую эффективность в сравнении с РИД. Однако, хотя BDG был выявлен в сыворотках большинства пациентов, не обнаружено его корреляции с уровнем специфических антител в сыворотках больных ПКМ, исследованных в РИД с экзоантигенами, а также с клиническим ответом на лечение ПКМ антимикотиками.

По данным Moreira et al. [77], для определения профиля антигенов, секретируемых *Paracoccidioides* spp., перспективными являются методы иммунопротеомики. Авторы использовали комбинацию иммунопреципитации с последующей идентификацией антигенов методами наноUPLS-MS. С помощью масс-спектрометрии были идентифицированы 79 экзоантигенов *Paracoccidioides*, в том числе два специфических для *P. lutzii*, а также 44 эпитопа комплекса *P. brasiliensis*. Определены 12 уникальных антигенных последовательностей для дифференцирования видов *Paracoccidioides*. Показано, что у каждого вида возбудителя ПКМ в качестве биомаркеров имеются специфические В-клеточные эпитопы.

Из молекулярно-генетических приёмов диагностики ПКМ наиболее часто используют амплификацию нуклеиновых кислот (в основном ДНК). При идентификации возбудителя методом ПЦР мишенью обычно являются нуклеотидные последовательности, кодирующие антиген gp43, поскольку в геноме патогена находятся две копии этого гена [78]. В публикациях по разработке и усовершенствованию ПЦР также отмечено использование праймеров и зондов на основе внутреннего транскрибируемого региона (ITS1) рибосомальной ДНК [79]. Для обнаружения ДНК в различных клинических образцах успешно применены варианты гнездовой и полугнездовой ПЦР [80-81]. Однако показано, что ПЦР неэффективна для выявления ДНК *Paracoccidioides* из образцов сывороток больных ПКМ в связи с отсутствием или низким уровнем фунгемии [82].

Rocha-Silva et al. [83] предприняли попытку стандартизации ПЦР в режиме реального времени путём амплификации фрагмента гена, кодирующего специфический белок РВ57. После конструирования *in silico* в экспериментах подтверждена высокая эффективность метода. Для идентификации криптических видов, входящих в комплекс *P. brasiliensis*, использовали комбинированный вариант ПЦР-PFLP (restriction fragment length polymorphism) гена альфа-тубулина (TUB1)

[84]. Pinheiro et al. [85] в ПЦР применили 2 экзон гена *gr43* для конструирования видоспецифических пар праймеров с целью дифференциации видов комплекса *P. brasiliensis* и *P. lutzii*. Первая пара праймеров определяла ДНК *P. brasiliensis*, образуя ампликон 308 п.н., тогда как другая – выявляла ДНК *P. lutzii* с длиной ампликонов – 142 п.н. При этом перекрестных реакций со штаммами других медицински значимых видов грибов не установлено. Также впервые в одном и том же образце биоптата методом ПЦР была обнаружена ДНК двух видов (*P. brasiliensis* и *P. lutzii*).

Следует отметить, что несмотря на перспективность внедрения молекулярно-генетических методов в диагностику ПКМ, их применение в большинстве стран Латинской Америки весьма ограничено. В результате анализа данных по диагностике эндемических микозов, включая ПКМ, представленного на первом международном совещании по эндемическим микозам Америки (IMEM1) в мае-июне 2021 г., было показано, что молекулярное тестирование *Paracoccidioides* spp. проводится только на половине исследованных территорий, причём в большинстве регионов лишь в референс-лабораториях по гистоплазмозу [86].

Литература

- Chaves A.F.A., Navarro M.V., de Barros Y.N., et al. Updates in Biology and Genetic Advances in Fungus Manipulation. *J Fungi* (Basel). 2021;7(2):116. doi:10.3390/jof7020116.
- Hahn R.C., Hagen F., Mendes R.P., et al. Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(4):e0023321. doi:10.1128/cmr.00233-21.
- Carrero L.L., Niño-Vega G., Teixeira M.M., et al. New *Paracoccidioides brasiliensis* isolate reveals unexpected genomic variability in this human pathogen. *Fungal Genet Biol.* 2008;45(5):605-612. doi:10.1016/j.fgb.2008.02.002.
- Teixeira M. de M., Theodoro R.C., Oliveira F.F., et al. *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol.* 2014;52(1):19-28. doi: 10.3109/13693786.2013.794311.
- Turissini D.A., Gomez O.M., Teixeira M.M., et al. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. *Fungal Genet. Biol.* 2017;106:9–25. doi: 10.1016/j.fgb.2017.05.007.
- Mendoza L., Vilela R. Current taxonomic status of the cultivable and uncultivable *Paracoccidioides* species. *Med Mycol.* 2024.12;62(11):myae108. doi: 10.1093/mmy/myae108.
- Mycobank. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.mycobank.org/Simple%20names%20search>. Дата доступа: 07.07.2025 г.
- Hahn R.C., Rodrigues A.M., Della Terra P.P., et al. Clinical and epidemiological features of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019;13:1–13. doi: 10.1371/journal.pntd.0007437.
- Pereira E.F., Gegembauer G., Chang M.R., et al. Comparison of clinico-epidemiological and radiological features in paracoccidioidomycosis patients regarding serological classification using antigens from *Paracoccidioides brasiliensis* complex and *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020.14:e0008485. doi: 10.1371/journal.pntd.0008485.
- de Hoog G.S., Guarro J., Gené J. Atlas of Clinical Fungi: The ultimate benchtool for diagnostics. Part α: Introductions, lower fungi, basidiomycetes, yeasts, filamentous ascomycetes A-B. 4th edition. // Foundation Atlas of Clinical Fungi. 2020. ISBN: 978-94-93226-12-8.
- de Curcio J.S., Paccetz J.D., Novaes E., et al. Cell Wall Synthesis, Development of Hyphae and Metabolic Pathways Are Processes Potentially Regulated by MicroRNAs Produced Between the Morphological Stages of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Front. Microbiol.* 2018;9:3057. doi: 10.3389/fmicb.2018.03057.
- Puccia R., Vallejo M.C., Longo L.V.G. The Cell Wall-Associated Proteins in the Dimorphic Pathogenic Species of *Paracoccidioides*. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2016;18:1074–1089. doi: 10.2174/1389203717666160812233437.
- Teixeira M.D.M., Cattana M.E., Matute D.R., et al. Genomic diversity of the human pathogen *Paracoccidioides* across the South American continent. *Fungal Genet. Biol.* 2020;140:103395. doi: 10.1016/j.fgb.2020.103395.
- Li W., Metin B., White T.C., et al. Organization and evolutionary trajectory of the mating type (MAT) locus in dermatophyte and dimorphic fungal pathogens. *Eukaryot. Cell.* 2010;9:46–58. doi: 10.1128/EC.00259-09.
- Teixeira M.D.M., Theodoro R.C., Derengowski L.D.S., et al. Molecular and morphological data support the existence of a sexual cycle in species of the genus *Paracoccidioides*. *Eukaryot. Cell.* 2013;12:380–389. doi: 10.1128/EC.05052-11.
- Desjardins C.A., Champion M.D., Holder J.W., et al. Comparative genomic analysis of human fungal pathogens causing paracoccidioidomycosis. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002345. doi: 10.1371/journal.pgen.1002345.

Заключение

Таким образом, анализ публикаций свидетельствует о том, что ПКМ является недостаточно изученным заболеванием, определяемым Всемирной организацией здравоохранения как «забытая тропическая болезнь». Очевидно, что многие случаи ПКМ остаются недиагностированными. Клиническая картина микоза достаточно разнообразна и в значительной степени обусловлена индивидуальными особенностями иммунологических механизмов инфицированных людей. Возможности своевременной клинической и лабораторной диагностики ПКМ осложнены наличием длительного латентного периода от момента инфицирования до манифестации клинических симптомов. Резервуары (источники) возбудителей ПКМ во внешней среде точно не определены. Установление взаимосвязи между обнаружением гриба в естественной среде обитания и заболеванием восприимчивых животных может помочь в изучении экологии возбудителя. Включение в род *Paracoccidioides* некультивируемых видов создаёт дополнительные сложности в установлении таксономической принадлежности возбудителей заболевания и дифференциальной диагностики ПКМ.

17. Muñoz J.F., Gallo J.E., Misas E., et al. Genome update of the dimorphic human pathogenic fungi causing paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014;8:e33348. doi: 10.1371/journal.pntd.0003348.
18. Misas E., Gómez O.M., Botero V., et al. Updates and Comparative Analysis of the Mitochondrial Genomes of *Paracoccidioides* spp. Using Oxford Nanopore MinION Sequencing. *Front. Microbiol.* 2020;11:1751. doi: 10.3389/fmicb.2020.01751.
19. Mavengere H., Mattox K., Teixeira M.M., et al. *Paracoccidioides* Genomes Reflect High Levels of Species Divergence and Little Interspecific Gene Flow. *mBio.* 2020. 11:10.1128/mbio.01999-20. doi.org/10.1128/mbio.01999-20.
20. Araújo D.S., Pereira M., Portis I.G., et al. Metabolic Peculiarities of *Paracoccidioides brasiliensis* Dimorphism as Demonstrated by iTRAQ Labeling Proteomics. *Front. Microbiol.* 2019;10:555. doi: 10.3389/fmicb.2019.00555.
21. de Oliveira A.R., Oliveira L.N., Chaves E.G.A., et al. Characterization of extracellular proteins in members of the *Paracoccidioides* complex. *Fungal Biol.* 2018;122:738–751. doi: 10.1016/j.funbio.2018.04.001.
22. Weber S.S., Parente A.F.A., Borges C.L., et al. Analysis of the Secretomes of *Paracoccidioides* Mycelia and Yeast Cells. *PLoS ONE.* 2012;7:e52470. doi: 10.1371/journal.pone.0052470.
23. Chaves A.F.A., Navarro M.V., Castilho D.G., et al. A conserved dimorphism-regulating histidine kinase controls the dimorphic switching in *Paracoccidioides brasiliensis*. *FEMS Yeast Res.* 2016;16:1–30. doi: 10.1093/femsyr/fow047.
24. Longo L.V.G., da Cunha J.P.C., Sobreira T.J.P., et al. Proteome of cell wall-extracts from pathogenic *Paracoccidioides brasiliensis*: Comparison among morphological phases, isolates, and reported fungal extracellular vesicle proteins. *EuPA Open Proteom.* 2014;3:216–228. doi: 10.1016/j.euprot.2014.03.003.
25. Moreira A. L. E., Cruz-Leite V. R. M., Silva L. O. S., et al. Proteome characterization of *Paracoccidioides lutzii* conidia by using nanoUPLC-MSE. *Fungal Biology.* 2020;124(9):766–780. doi.org/10.1016/J.FUNBIO.2020.05.004.
26. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J. Fungi (Basel Switz.)* 2017;3:1. doi: 10.3390/jof3010001.
27. Torrado E., Castañeda E., De la Hoz F., et al. Paracoccidioidomycosis: Definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica.* 2000;20:327. doi: 10.7705/biomedica.v20i4.1076.
28. Tracogna M.F., Fernández Lugo S., Gariboglio Vázquez M.L., et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con paracoccidioidomycosis diagnosticados en un hospital de Resistencia, Chaco. *Rev. Argent. Microbiol.* 2019;51:144–147. doi: 10.1016/j.ram.2018.06.001.
29. Zuño A.B. Aspectos clínicos de la Blastomycosis sudamericana (Paracoccidioidomycosis) en el Perú. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica [online].* 2002;19:43–47. ISSN 1726-4634.
30. López-Martínez R., Hernández-Hernández F., Méndez-Tovar L.J., et al. Paracoccidioidomycosis in Mexico: Clinical and epidemiological data from 93 new cases (1972–2012) *Mycoses.* 2014;57:525–530. doi: 10.1111/myc.12190.
31. Griffiths J., Lopes Colombo A., 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.
32. Fernández N.B., Toranzo A., Farias L., et al. Mycological diagnosis of paracoccidioidomycosis in a hospital from a nonendemic area: classical and molecular methods. *Biomedica.* 2023;43(Sp. 1):132-143. doi: 10.7705/biomedica.6888.
33. Martinez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015;57(19):11-20. doi: 10.1590/S0036-46652015000700004.
34. Alvarado P., Teixeira M.M., Cavallera E., et al. Epidemiology of paracoccidioidomycosis in Venezuela: a retrospective study from 1954 to 2019. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2021;8;116:e210203. doi: 10.1590/0074-02760210203.
35. Thompson G.R., Pasqualotto A.C. Endemic mycoses: Expansion of traditional geographic ranges and pitfalls in management. *Mycoses.* 2021;64(9):989-992. doi:10.1111/myc.13326.
36. Arantes T.D., Theodoro R.C., Da Graça Macoris S.A., et al. Detection of *Paracoccidioides* spp. in environmental aerosol samples. *Med Mycol.* 2013; 51(1): 83–92. doi:10.3109/13693786.2012.698444.
37. de Macedo P.M., Scramignon-Costa B.S., Almeida-Paes R., et al. *Paracoccidioides brasiliensis* habitat: far beyond armadillo burrows? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020;115:e200208. doi: 10.1590/0074-02760200208.
38. Vieira G. de D., Alves T. da C., Lima S.M., et al. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(1): 63–8. doi: 10.1590/0037-8682-0225-2013.
39. Mendes J.F., Von Groll A., Poester V.R., et al. *Paracoccidioides* spp. in Soil from the Pampa Biome in Southern Brazil. *Curr Microbiol.* 2019;76(2):258–262. doi: 10.1007/s00284-018-1621-y.
40. Wagner G., Moertl D., Glechner A., et al. Paracoccidioidomycosis Diagnosed in Europe-A Systematic Literature Review. *J Fungi (Basel).* 2021.23;7(2):157. doi: 10.3390/jof7020157.
41. Albano A.P., Klafke G.B., Brandolt T.M., et al. Wild animals as sentinels of *Paracoccidioides brasiliensis* in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia.* 2014;177(3-4):207–15. doi: 10.1007/s11046-014-9731-y.
42. Fontana F.F., dos Santos C.T., Esteves F.M., et al. Seroepidemiological survey of paracoccidioidomycosis infection among urban and rural dogs from Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia.* 2010;169(3):159–65. doi: 10.1007/s11046-009-9241-5.
43. de Farias M.R., Condas L.A., Ribeiro M.G., et al. Paracoccidioidomycosis in a dog: case report of generalized lymphadenomegaly. *Mycopathologia.* 2011;172(2):147–52. doi: 10.1007/s11046-011-9412-z.
44. Belitardo D.R., Calefi A.S., Sbeghen M.R., et al. *Paracoccidioides brasiliensis* infection in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Mycoses.* 2014;57(4):222–7. doi: 10.1111/myc.12146.
45. Oliveira G.G., Belitardo D.R., Balarin M.R., et al. Serological survey of paracoccidioidomycosis in cats. *Mycopathologia.* 2013;176(3-4):299–302. doi: 10.1007/s11046-013-9681-9.
46. Ferreira J.B., Navarro I.T., Freire R.L., et al. Evaluation of *Paracoccidioides brasiliensis* Infection in dairy goats. *Mycopathologia.* 2013;176(1-2):95–9. doi: 10.1007/s11046-013-9644-1.
47. Oliveira G.G., Navarro I.T., Freire R.L., et al. Serological survey of Paracoccidioidomycosis in sheep. *Mycopathologia.* 2012;173(1):63–8. doi: 10.1007/s11046-011-9463-1.
48. Oliveira G.G., Silveira L.H., Itano E.N., et al. Serological evidence of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in chickens from Paraná and Mato Grosso do Sul States, Brazil. *Mycopathologia.* 2011;171(3):197–202. doi: 10.1007/s11046-010-9366-6.
49. Hrycyk M.F., Garcia Garces H., de Bosco S.M.G., 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/mx142.
50. Theodoro R.C., Teixeira M.D.M., Felipe M.S.S., et al. Genus *Paracoccidioides*: Species recognition and biogeographic aspects. *PLoS ONE.* 2012;7:e37694. doi: 10.1371/journal.pone.0037694.

51. Theodoro R.C., Candeias J.M., Araújo J.P. Jr., et al. Molecular detection of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil. *Med Mycol*. 2005;43(8):725-9. doi: 10.1080/13693780500129418.
52. Sbeghen M.R., Zanata T.B., Macagnan R., et al. *Paracoccidioides brasiliensis* Infection in Small Wild Mammals. *Mycopathologia*. 2015;180(5-6):435-40. doi: 10.1007/s11046-015-9928-8.
53. Teles A.J., Klafke G.B., Cabana Â.L., et al. Serological Investigation into *Paracoccidioides brasiliensis* Infection in Dogs from Southern Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia*. 2016;181(3-4):323-8. doi: 10.1007/s11046-015-9972-4.
54. de Souza Suguiura I.M., Macagnan R., Omori A.M., et al. First report of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in fish. *Med Mycol*. 2020.1;58(6):737-743. doi: 10.1093/mmy/myz120.
55. Vilela R., Huebner M., Vilela C., et al. The taxonomy of two uncultivated fungal mammalian pathogens is revealed through phylogeny and population genetic analyses. *Sci Rep*. 2021.13;11(1):18119. doi: 10.1038/s41598-021-97429-7.
56. Sacristán C., Esperón F., Ewbank A.C., et al. Paracoccidioidomycosis ceti in an Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) Brazil *Transbound Emerg. Dis*. 2017;65:585-587. doi: 10.1111/tbed.12781.
57. Minakawa T., Ueda K., Tanaka M., et al. Detection of Multiple Budding Yeast Cells and a Partial Sequence of 43-kDa Glycoprotein Coding Gene of *Paracoccidioides brasiliensis* from a Case of Lacaziosis in a Female Pacific White-Sided Dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*). *Mycopathologia*. 2016;181(7-8):523-9. doi: 10.1007/s11046-016-9988-4.
58. Ueda K., Sano A., Yamate J., et al. Two cases of lacaziosis in bottlenose Dolphins (*Tursiops truncatus*) in Japan. *Case Rep. Vet. Med*. 2013. doi: 10.1155/2013/318548.
59. Esperon F., García-Párraga D., Bellière E.N., et al. Molecular diagnosis of lobomycosis-like disease in a bottlenose dolphin in captivity. *Med. Mycol*. 2012;50:106-109. doi: 10.3109/13693786.2011.594100.
60. Vilela R., de Hoog S., Bensch K., et al. A taxonomic review of the genus *Paracoccidioides*, with focus on the uncultivable species. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(4):e0011220. doi: 10.1371/journal.pntd.0011220.
61. Almeida F.A., Neves F.F., Mora D.J., et al. Paracoccidioidomycosis in Brazilian Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;8;96(2):368-372. doi: 10.4269/ajtmh.16-0254.
62. Buccheri R., Khoury Z., Barata L.C., et al. Incubation Period and Early Natural History Events of the Acute Form of Paracoccidioidomycosis: Lessons from Patients with a Single *Paracoccidioides* spp. Exposure. *Mycopathologia*. 2016 Jun;181(5-6):435-9. doi: 10.1007/s11046-015-9976-0.
63. Queiroz-Telles F.V., Peçanha Pietrobom P.M., Rosa Júnior M., et al. New Insights on Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):53-68. doi: 10.1055/s-0039-3400544.
64. Messina F., Romero M., Benchetrit A., et al. Clinical and microbiological characteristics of paracoccidioidomycosis in patients with AIDS in Buenos Aires, Argentina. *Med Mycol*. 2020;58(1):22-29. doi: 10.1093/mmy/myz021.
65. da Silva J.F., de Oliveira H.C., Marcos C.M., et al. Advances and challenges in paracoccidioidomycosis serology caused by *Paracoccidioides* species complex: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(1):87-94. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.004.
66. de Camargo Z.P. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165(4-5):289-302. doi: 10.1007/s11046-007-9060-5.
67. Dos Santos P.O., Rodrigues A.M., Fernandes G.F., et al. Immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides brasiliensis* using a latex test: detection of specific antibody anti-gp43 and specific antigen gp43. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2):e0003516. doi: 10.1371/journal.pntd.0003516.
68. Caldini C.P., Xander P., Kioshima Ê.S., et al. Synthetic peptides mimic gp75 from *Paracoccidioides brasiliensis* in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2012;174(1):1-10. doi: 10.1007/s11046-011-9518-3.
69. Queiroz Júnior L. de P., de Camargo Z.P., Tadano T., et al. Serological and antigenic profiles of clinical isolates of *Paracoccidioides* spp. from Central Western Brazil. *Mycoses*. 2014;57(8):466-72. doi: 10.1111/myc.12183.
70. Batista J. Jr., de Camargo Z.P., Fernandes G.F., et al. Is the geographical origin of a *Paracoccidioides brasiliensis* isolate important for antigen production for regional diagnosis of paracoccidioidomycosis? *Mycoses*. 2010;53(2):176-80. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01687.x.
71. da Silva J.F., de Oliveira H.C., Marcos C.M., et al. Advances and challenges in paracoccidioidomycosis serology caused by *Paracoccidioides* species complex: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(1):87-94. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.004.
72. Machado G.C., Moris D.V., Arantes T.D., et al. Cryptic species of *Paracoccidioides brasiliensis*: impact on paracoccidioidomycosis immunodiagnosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(5):637-43. doi: 10.1590/0074-0276108052013016.
73. Vidal M.S., Del Negro G.M., Vicentini A.P., et al. Serological diagnosis of paracoccidioidomycosis: high rate of inter-laboratorial variability among medical mycology reference centers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3174. doi: 10.1371/journal.pntd.0003174.
74. Gegembauer G., Araujo L.M., Pereira E.F., et al. Serology of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2986. doi: 10.1371/journal.pntd.0002986.
75. Ferreira S.C., de Castro Ribeiro E.M., Goes M.Ad., et al. Current strategies for diagnosis of paracoccidioidomycosis and prospects of methods based on gold nanoparticles. *Future Microbiol*. 2016;11:973-85. doi: 10.2217/fmb-2016-0062.
76. Melo A.S.A., Santos D.W.C.L., Lima S.L., et al. Evaluation of (1 → 3)-β-D-glucan assay for diagnosing paracoccidioidomycosis. *Mycoses*. 2020;63(1):38-42. doi: 10.1111/myc.13007.
77. Moreira A.L.E., Oliveira M.A.P., Silva L.O.S., et al. Immunoproteomic Approach of Extracellular Antigens From *Paracoccidioides* Species Reveals Exclusive B-Cell Epitopes. *Front Microbiol*. 2020;10:2968. doi: 10.3389/fmicb.2019.02968.
78. Muñoz J.F., Gallo J.E., Misa E., et al. Genome update of the dimorphic human pathogenic fungi causing paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):e3348. doi: 10.1371/journal.pntd.0003348.
79. Dias L., de Carvalho L.F., Romano C.C. Application of PCR in serum samples for diagnosis of paracoccidioidomycosis in the southern Bahia-Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1909. doi: 10.1371/journal.pntd.0001909.
80. Teles F.R., Martins M.L. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. *Talanta*. 2011;85(5):2254-64. doi: 10.1016/j.talanta.2011.07.099.
81. Pitz Ade F, Koishi A.C., Tavares E.R., et al. An optimized one-tube, semi-nested PCR assay for *Paracoccidioides brasiliensis* detection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(6):783-5. doi: 10.1590/0037-8682-1625-2013.
82. Dias L., de Carvalho L.F., Romano C.C. Application of PCR in serum samples for diagnosis of paracoccidioidomycosis in the southern Bahia-Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1909. doi: 10.1371/journal.pntd.0001909.

83. Rocha-Silva F., Gomes L.I., Gracielle-Melo C., et al. Real Time Polymerase Chain Reaction (rt-PCR): A New Patent to Diagnostic Purposes for Paracoccidioidomycosis. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2017;10(2):143-149. doi: 10.2174/1872214810666160905150958.

84. Roberto T.N., Rodrigues A.M., Hahn R.C., de Camargo Z.P. Identifying *Paracoccidioides* phylogenetic species by PCR-RFLP of the alpha-tubulin gene. *Med Mycol.* 2016;54(3):240-7. doi: 10.1093/mmy/myv083.

85. Pinheiro B.G., Põssa A.P., Della Terra P.P., et al. A New Duplex PCR-Assay for the Detection and Identification of *Paracoccidioides* Species. *J Fungi (Basel).* 2021;7(3):169. doi: 10.3390/jof7030169.

86. Caceres D.H., Echeverri Tirado L.C., Bonifaz A., et al. Current situation of endemic mycosis in the Americas and the Caribbean: Proceedings of the first international meeting on endemic mycoses of the Americas (IMEMA). *Mycoses.* 2022;65(12):1179-1187. doi: 10.1111/myc.13510.

Сведения об авторах

Липницкий Анатолий Васильевич – д.м.н., 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.

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.

Половец Надежда Васильевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: vu-nadezhda@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7823-2301.

Топорков Андрей Владимирович – д.м.н., доцент, директор ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: info@vniipchi.rosпотребнадzor.ru. ORCID: 0000-0002-3449-4657.

Поступила 15.07.2025.