

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ГРИБЫ – КОНТАМИНАНТЫ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПАТОГЕННОСТЬ

© 2021 г. И. Л. Кузикова, Н. Г. Медведева

ФГБУН «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук»,
г. Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности
Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

Массовое распространение оппортунистических грибов в среде обитания человека, в том числе за счет развития процессов биоповреждений различных материалов, представляет глобальную экологическую проблему. В настоящее время во всем мире активно проводятся исследования по оценке контаминации грибами среды обитания человека, формирования специфических, отличных от природных, антропогенных микоценозов, негативно влияющих на его здоровье. Значительное число видов этих грибов являются аллергенными, токсигенными, относятся к возбудителям многих опасных заболеваний (инвазивный аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхиальная астма, мукокороз и др.). Количество микозов, вызываемых оппортунистическими грибами, ежегодно увеличивается во всем мире. О потенциальной патогенности этих грибов свидетельствует и тот факт, что условно патогенные грибы имеют практически такие же факторы патогенности, как и патогенные. Обладая уникальной способностью адаптироваться к изменяющимся условиям среды, они могут противостоять как защитным механизмам человека, так и действию различных антифунгальных средств. Эти свойства грибов обуславливают трудность борьбы с ними, которая не всегда завершается успешно. В настоящем обзоре представлены данные собственных исследований авторов и результаты других отечественных и зарубежных исследователей о распространении сапробных грибов в среде обитания человека, дана краткая характеристика факторов их патогенности. Обсуждается необходимость создания эффективных и экологически безопасных средств защиты от оппортунистических грибов, включая комплексные препараты.

Ключевые слова: оппортунистические грибы, биоповреждения, факторы патогенности, вирулентность

OPPORTUNISTIC FUNGI AS CONTAMINANTS OF HUMAN ENVIRONMENT AND THEIR POTENTIAL PATHOGENICITY

I. L. Kuzikova, N. G. Medvedeva

St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; Scientific Research
Centre for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Massive spread of opportunistic fungi in human environment is an emerging global environmental challenge. The amount of research on fungal contamination of the human environment and associations between anthropogenic mycocenoses and human health has been increasing in recent years. A significant number of fungal contaminants have been considered as causative agents of invasive aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, bronchial asthma, mucorosis, etc. Moreover, the incidence of mycoses caused by opportunistic fungi has been increasing globally. A significant number of pathogenic factors observed in opportunistic fungi are similar to those in the pathogenic ones. A unique ability to adapt to changing environment results in resistance to both human defense mechanisms and antifungal agents making control of fungal contamination a significant challenge. In this paper we review the evidence from national and international studies as well as own research on the distribution of various fungi species in human environment and their pathogenicity. We also discuss the need for development of safe, effective and ecofriendly fungicides.

Key words: opportunistic fungi, biodeterioration, pathogenicity factors, virulence

Библиографическая ссылка:

Кузикова И. Л., Медведева Н. Г. Оппортунистические грибы – контаминанты среды обитания человека и их потенциальная патогенность // Экология человека. 2021. № 3. С. 4–14.

For citing:

Kuzikova I. L., Medvedeva N. G. Opportunistic Fungi as Contaminants of Human Environment and Their Potential Pathogenicity. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 3, pp. 4-14.

Оппортунистические грибы (сапробионы-сапрофиты – потенциальные патогены, которые при определенных условиях могут вызывать заболевания) повсеместно распространены в природе – в почве, атмосфере, водоемах, среде обитания человека и др. Этому способствуют биологические особенности грибов – гифальная форма роста, обеспечивающая широкий контакт со средой, активный метаболизм, высокий уровень адаптации к условиям среды, спо-

собность к сапрофитному и паразитическому образу жизни [14]. Стремительное распространение оппортунистических грибов в среде обитания человека представляет глобальную проблему в связи с их негативным действием на человека.

Выделяют три основных типа поражения человека грибами: отравления (микотоксикоз), микогенная аллергия, инфекция (микозы) [6].

По данным некоторых авторов, количество ми-

козов, вызываемых оппортунистическими грибами, ежегодно увеличивается на 5–10 % и удваивается каждые 10 лет [3]. Потенциальная патогенность грибов обуславливается их свойствами адаптационного характера, позволяющими им противостоять защитным механизмам организма и осуществлять инвазию. К ним относятся экстрацеллюлярная секреция гидролитических ферментов (фосфолипаз, протеаз), оксидоредуктаз, капсуляция и пигментация клеток.

В помещениях различного назначения чаще других встречаются грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichoderma*, *Mucor*, *Scopulariopsis*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Stachybotrys* и др. [4, 6], многие из которых обладают аллергенными и/или патогенными свойствами.

В отсыревших помещениях грибы-контаминанты могут быть обнаружены в запредельных концентрациях — нескольких десятков тысяч на 1 см², или в 1 м³, в то время как по норме Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) они не должны превышать 500 колониеобразующих единиц (КОЕ/м³) [97].

Процесс распространения грибов в помещениях тесно связан с процессами микоповреждений различных материалов, постоянно происходящими во всех сферах человеческой деятельности, при этом значительная часть — до 60 % видов грибов, вызывающих биоповреждения, являются возбудителями грибковых заболеваний [6].

Опасность контаминации среды обитания человека грибами усугубляется широким и длительным использованием антифунгальных веществ, под действием которых могут изменяться их физиолого-биохимические свойства и уровень образования факторов патогенности [13, 69]. В целом вопрос о влиянии синтетических и природных фунгицидов на патогенные свойства оппортунистических грибов остается малоизученным.

Распространение грибов в среде обитания человека. Оппортунистические грибы широко распространены в природе, главным образом в почве, воздухе и воде. Этому способствует их полибиотрофность и высокая степень адаптации к условиям среды, в том числе и экстремальным [14]. В последние десятилетия значительное внимание уделяется вопросу распространения потенциально патогенных грибов в среде обитания человека, так как значительное число представителей их видов являются возбудителями грибковых заболеваний [6, 80].

В исследованиях, проведенных в городах многих стран, отмечено значительное таксономическое разнообразие обитающих в них микромицетов, региональная специфика антропогенных микоценозов как на родовом, так и на видовом уровне. Показано, что количество домов, контаминированных грибами, варьирует от 20 до 50 % в зависимости от страны, где проводились наблюдения. В жилых помещениях идентифицированы до 37 и более таксонов, при этом практически во всех указанных исследованиях к

наиболее распространенным отнесены грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Ulacladium*, *Chaetomium*, *Stachybotrys* [4, 6, 19]. Наблюдалась лишь некоторая вариабельность в качественно-количественном соотношении этих грибов в зависимости от климатических и других условий тех городов, где проводились эти исследования. Большое разнообразие микромицетов выявлено в воздухе служебных помещений. Кроме представителей родов *Aspergillus* и *Penicillium* отмечены *Acremonium charticola*, *Alternaria tenuissima*, *Aphanocladium album*, *Chaetomium globosum*, *Trichoderma viride*, *Chrysosporium merdarium*, *Chrysonilia sitophila*, *Mortierella isabellina*, *Stachybotrys chartarum* [58, 92].

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1982 году был принят термин «синдром больного здания» (sick building syndrome). По мнению многих исследователей, влажность вносит существенный вклад в развитие «синдрома больного здания». Влажная среда способствует увеличению контаминации помещений грибами и, как следствие, росту респираторных заболеваний у человека [15, 22, 49, 86].

Эта проблема тесно связана с процессами микоповреждений. Известно более 500 видов возбудителей деструкции, и их число будет постоянно возрастать в связи с использованием новых материалов, создаваемых человеком, возникновением агрессивных рас и видов грибов [6]. Чаще других встречаются грибы отделов *Ascomycota*, *Zygomycota*, *Basidiomycota*. Несовершенные аскомицетовые грибы (Deuteromycota) — самая многочисленная группа, включающая грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichoderma*, *Mucor*, *Scopulariopsis* и др. Плесневые (мицелиальные) виды несовершенных грибов являются основными возбудителями микологических повреждений в различных сферах человеческой деятельности [4, 6].

Объектами воздействия грибов могут быть самые разнообразные по химическому составу и свойствам материалы — камень, бетон, гипс, древесина и изделия из нее, металл, стекло, бумага, пергамент, краски, кожа, шерсть, нефть и нефтепродукты, силикаты, пластмассы, резина и многое другое [29, 36]. Такие свойства грибов свидетельствуют о сложности деструктивных процессов, о мультифункциональности грибов и делают невозможным получение биостойких материалов на длительное время, равно как и унифицированных средств защиты.

Состав микромицетов на пораженных грибами материалах определяется в первую очередь их химической структурой. Так, на целлюлозосодержащих материалах в основном представлены продуценты целлюлолитических ферментов, на углеводородах, маслах и их производных — продуценты липаз и оксидоредуктаз и т. д. [58]. Реакция грибов на любой материал, вещество, созданное человеком, оказывается такой же, какой она бывает на близкий по свойствам природный объект. Из этого следует, что в основе процессов биоразрушения и биоповреждения лежат процессы, протекающие в природе, и эта проблема

как в теоретическом, так и в практическом аспекте относится к общебиологической и является одним из разделов комплексной экологической проблемы.

В жилых помещениях особенно легко подвергаются микоповреждениям штукатурки стен, обои, древесина, изоляция трубопроводов, пластики, клеи, керамические материалы и другое, при этом ряд грибов ассоциирован с типом поражаемого материала.

Контаминация грибами любого здания, особенно если учесть более раннюю контаминацию строительных материалов, начинается после его возведения. Микоповреждения начинаются сразу при достижении активности воды (a_w) 0.7. Значительное количество грибов — *Penicillium chrysogenum*, *P. brevicompactum*, *P. commune*, *P. palitans*, *Aspergillus versicolor*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. ustis*, *A. sydowii*, *Paecilomyces variotii*, *Wallemia sebi* интенсивно растут при a_w меньше 0.8. В составе грибов, для роста которых необходима активность воды больше 0.9 в жилых помещениях, определены такие как *Chaetomium globosum*, *Memnoniella echinata*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma viride*, *T. citriniviride*, *T. harizianum*, *T. longibranchiatum* [39]. На формирование таких антропогенных микроценозов со специфической структурой организации, отличной от природной, влияют многие физико-химические факторы (влажность, температура, тип повреждаемого материала), экологические и климатические условия. Однако во всех случаях доминирующими компонентами комплекса являются грибы родов *Aspergillus* и *Penicillium*. В отсыревших помещениях обнаружены грибы — контаминанты в заданных концентрациях — нескольких десятков тысяч на 1 см², или в 1 м³ воздуха, превышающих норму ВОЗ (500 КОЕ/м³), что является риском для здоровья человека.

Основные факторы патогенности оппортунистических грибов. Многие грибы являются патогенами растений и практически всех живых организмов, не исключая и человека. Грибковые инфекции представляют повышенную опасность и важнейшую медицинскую проблему во всем мире. Выделяют две группы грибов, вызывающих микозы, — патогенные и оппортунистические патогены. Первые вызывают заболевания у людей с нормальной иммунной системой; оппортунистические действуют преимущественно на пациентов с ослабленным иммунитетом. В целом большинство микозов вызвано оппортунистическими грибами [6].

Оппортунистические грибы способны использовать организм как среду обитания, из чего следует, что диапазон их экологической толерантности включает в себя и условия существования в паразитической форме [9].

Деятельность человека создает рукотворные местообитания и новые экологические ниши для возбудителей, обеспечивая тем самым высокую их концентрацию в непосредственном своем окружении и риск заражения. Известно, что большинство грибов, вызывающих микоповреждения, являются

возбудителями заболеваний человека. Так, около 80 % грибов, выделенных из книгохранилищ, относятся к патогенным и условно-патогенным видам, до 67 % могут проявлять аллергенные свойства, 92 % синтезировать токсины [7]. О потенциальной патогенности грибов, не являющихся специализированными паразитами человека и животных, свидетельствует и тот факт, что у патогенных и условно-патогенных микроорганизмов универсальны и группы факторов патогенности — капсулы, капсульные структуры, пигменты, токсины, ферменты, факторы инвазии и др. Многие исследователи пришли к выводу о большой общности у них адаптационных биохимических механизмов, об отсутствии резкой границы между облигатными и факультативными паразитами. Переход от паразитического существования к сапрофитическому и обратно требует физиологической перестройки, которая у сапрофитов и паразитов происходит на уровне как отдельной клетки, так и популяции [1].

По мнению многих авторов, сапронозы можно рассматривать как «болезни цивилизации», эпидемиологическое проявление этих инфекций связано с урбанизацией — объектами непосредственного окружения человека [11].

В год в мире регистрируется до 500 случаев оппортунистических микозов на 1 млн жителей, и это при том, что не во всех странах они регистрируются. Это различные формы аспергиллеза, кандидоза, криптококкоза, зигомикоза и др. Конидии грибов могут попадать в органы дыхания и вызывать заболевания или сенсбилизацию с последующим развитием аллергии [60, 98].

Особую опасность представляют грибы рода *Aspergillus*: *A. niger*, *A. flavus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. fumigatus*, *A. terreus* [60, 83]. У людей с иммунодефицитом и инфицированных *A. flavus* смертность достигает 50 % [89]. По мнению многих авторов, *A. fumigatus* как возбудитель грибковых заболеваний лидирует во всем мире, и прежде всего у иммунодепрессивных пациентов — пациентов с трансплантацией костного мозга, онкологических больных [40]. Даже при использовании соответствующих лекарств смертность достигает 26–65 % (в зависимости от уровня иммуносупрессии) [44].

Повышенную опасность представляют грибы-возбудители глубоких микозов, к которым относятся, прежде всего, виды рода *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*), *Fusarium* (*F. moniliforme*, *F. oxysporum*), *Paecilomyces variotii*, *Alternaria alternata*, составляющие значительную часть от общего количества грибов городских почв [10].

Положение существенно осложнилось, когда в медицинскую практику были внедрены антибактериальные антибиотики, а затем сильнодействующие гормональные, антицитокиновые препараты, противораковые средства и др. Применение данных лекарственных средств приводит к снижению иммунной реактивности организма и является признанным фактором риска развития оппортунистических инфек-

ций, в том числе грибковых. В результате снижения иммунитета на фоне применения таких препаратов смертность от инвазивного аспергиллеза легких достигает 80 % [2].

Значительный интерес представляет исследование, указывающее на то, что к разнообразным проблемам со здоровьем приводят ассоциации грибов, и особенно в сырых помещениях. При исследовании пациентов с множественными жалобами на здоровье, вызванными проживанием в сырых зданиях, контаминированных ассоциациями грибов, выявлено, что воздействие комплекса токсинопродуцирующих грибов приводит к множественным проблемам со здоровьем, затрагивающим центральную нервную систему, иммунную систему, нарушению легочных функций и аллергии. Воздействие ассоциации грибов также вызывает воспалительные процессы. Авторы предлагают термин «смешанный грибной микотоксикоз» для обозначения мультисистемного заболевания, наблюдаемого у таких пациентов [46].

Токсины (микотоксины) в низких концентрациях вызывают значительное число острых и хронических системных патологий у человека и животных. К настоящему времени известно более 400 микотоксинов, представляющих собой сложные органические вещества с молекулярной массой от 200 до 800 кДа [23]. Этим продуктам биосинтеза грибов посвящено много монографий, сотни обзоров и тысячи статей.

По химической структуре различают афлатоксины, трихотеценовые микотоксины, охратоксины, фумонизин, зеараленон и его производные, монилиформин, фузарохроманон, алкалоиды спорыньи, циклопиазоновую кислоту, патулин, цитринин и т. п. Синтезируются микотоксины главным образом несовершенными грибами родов *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Helminthosporium*, *Paecilomyces*, *Trichoderma* и др. Однако не все виды указанных родов образуют токсины, некоторые из них лишены этого свойства и, напротив, другие (некоторые аспергиллы, фузариум, пенициллы) могут синтезировать несколько токсинов. Несмотря на то, что грибы способны к росту на многих природных и синтетических субстратах, токсины образуются преимущественно на определенных материалах, обеспечивающих этот процесс [16].

Многими исследователями подтверждено наличие микотоксинов в воздухе и в массе материалов помещений различного назначения — жилых, служебных, больничных и др. [27]. В организм человека они попадают, как и грибы, при вдыхании воздуха, содержащего споры грибов, гифальных фрагментов и контаминированной грибами пыли. В воздухе закрытых помещений выявлены многие токсины — канцерогенные афлатоксины и их предшественники, стеригматосцистин, имеющий иммуносуппресивное и канцерогенное свойство; фумонизины, охратоксины (нефротоксины и канцерогены), зеараленон (эстроген), глиотоксин (иммунодепрессант), патулин (канцероген, невротоксин), цитринин (невротоксин)

и др. [48]. Наиболее изученным токсигенным грибом является *Stachybotrys chartarum* — продуцент многих токсинов, в том числе макроциклических трихотеценов, роридина Е, сатратоксинов F, G и H, изосатратоксинов F, G и H, веррукаринов В и J и 4 немакроциклических вещества — триховерина А и В триховерролов А и В [16].

Значительная роль загрязнения воздуха помещений отведена грибам родов *Aspergillus* и *Penicillium*. Наиболее изученными токсинами, образуемыми видами *Aspergillus* и *Penicillium*, являются афлатоксины, охратоксины. Высокотоксичные охратоксины часто выявляются в продуктах питания, особенно в зерновых, кофе, сухофруктах, специях, вине и др. Данные о частом обнаружении их в моче, в крови и других тестируемых образцах свидетельствуют о регулярном поступлении их в организм человека [59].

Учитывая, что микотоксины относятся к экстремально токсичным веществам, контроль за их образованием и распространением в среде обитания человека представляется важным. Эта задача является междисциплинарной, требующей знаний в областях аналитической химии, токсикологии, физиологии и метаболизма грибов, экологии и др.

Факторы грибов, воздействующие на человека, весьма разнообразны. Это белки, вызывающие аллергию, структурные элементы, включающие β -1, 3 глюканы, которые могут вызывать воспалительные процессы, летучие органические вещества, образующиеся в процессе роста грибов, токсины и другие вторичные метаболиты, содержащиеся в спорах и мицелии грибов [55, 62].

Патогенность микромицетов определяется комплексом свойств адаптивного характера, позволяющих противостоять защитным механизмам организма, осуществлять инвазию. К таким свойствам относят повышенную способность к адгезии, меланизацию клеток [8, 26, 78], капсулообразование, экстраклеточную секрецию ферментов — аспарагиновых протеаз, фосфолипаз, оксидаз, [30, 84, 96], диморфизм [95] и др. Степень патогенности грибов определяется уровнем этих признаков. В патогенезе заболеваний существенную роль играет фенотипическая перестройка, особенно характерная для дрожжеподобных грибов. Так, клетки *Candida albicans* могут существовать в одноклеточной и гифальной формах (клеточный диморфизм). В одноклеточной форме дрожжи легко распространяются в окружающей среде и достигают человека. Предполагается, что обе формы необходимы дрожжам для проявления вирулентных свойств, так как мутанты, лишённые генов, ответственных за образование одной из форм, менее вирулентны, однако молекулярная основа явления диморфизма у дрожжей не вполне ясна [100].

Меланиновые пигменты. Меланиновые пигменты обнаружены у представителей всех царств живой природы — от бактерий до млекопитающих и состоят, главным образом, из различных типов фенольных и индофенольных мономеров. Меланины — обычно чер-

ные или темно-коричневые полимеры, молекулярная структура которых чрезвычайно многообразна, столь же многообразна и их функция [42, 63].

Пигменты могут выделяться в среду культивирования грибов или/и содержаться в мицелии, конидиях, что в значительной степени зависит от вида гриба, так же как и от типа меланина. Так, у *Aspergillus niger* и *A. tubigenensis* меланин определен в биомассе и фильтрате культуральной жидкости, у *A. tamari*, *A. flavus* только в биомассе, а у *A. terreus* только в фильтрате среды культивирования, т. е. локализация меланинов у аспергиллов варьирует от вида к виду [74]. Грибные меланины играют важнейшую роль в защите грибов от многих стрессовых воздействий окружающей среды — УФ-излучения, засухи, высоких концентраций солей, тяжелых металлов, радионуклидов, фунгицидов и др. [13, 38, 42].

Возрастание обилия и встречаемости темноокрашенных и меланинодержащих грибов регистрируется в урбанизированных условиях, в таких компонентах городской среды, как почва, снег, приземные слои воздуха, и может являться одним из индикаторов присутствия в среде загрязняющих веществ [10].

Особый интерес меланины вызывают как фактор патогенности для человека, животных, растений [37].

Связь вирулентности грибов с меланиногенезом особенно интенсивно изучалась с использованием клинических изолятов *Cryptococcus neoformans*, вызывающих опасные инфекции [72, 73]. Показано, что меланинообразующие штаммы *C. neoformans* более вирулентны, чем альбино-мутанты [72], при этом меланин синтезируется и в процессе инфекции [71].

Меланин препятствует фагоцитозу, нейтрализует активность антимикробных пептидов [34], активно связывается с антифунгальным антибиотиком амфотерицином В и каспофунгином [94]. Логично, что пигменты становятся целью терапии, изучается новый подход к борьбе с криптококковой инфекцией путем подавления продукции меланина [70].

Аналогичные исследования с мицелиальными грибами весьма ограничены, несмотря на то, что многие из них образуют пигменты, отличающиеся большим разнообразием структуры, свойств и функций.

Меланины повышают вирулентность грибов путем снижения их чувствительности к защитным функциям организма, в том числе от гипохлорита, перекиси водорода — элементов иммунного ответа [54].

По мнению некоторых авторов, меланины — антиоксидантный фактор, по важности сравнимый с супероксиддисмутазой [42]. Отмечаются и другие возможные механизмы влияния меланинов на устойчивость грибов к защитным функциям организма — удержание гидролитических ферментов грибов в тесном контакте с клеточной оболочкой организма, изменение заряда клеточной поверхности грибов и тем самым ослабление фагоцитоза [54].

Отсутствие меланинов приводит к существенному снижению степени патогенности грибов. Так, беспигментные штаммы *Aspergillus fumigatus* менее виру-

лентны, чем пигментированные, более легко и быстро связываются с комплементом организма, более чувствительны к антифунгальным препаратам. Последнее свойство некоторые авторы связывают со снижением прочности клеточных стенок из-за отсутствия пигментов и, как следствие, повышенной проницаемостью клеток [73]. Влияние пигментов на уровень патогенности грибов подтверждено и работами, выполненными с конидиями *A. fumigatus*, являющимися основным инфекционным агентом легочного аспергиллеза, вызываемого этими грибами. Показано, что малопигментированные конидии менее устойчивы к действию моноцитов и менее вирулентны для животных [50, 81]. Аналогичные результаты были получены при использовании другой культуры — *Aspergillus nidulans* [50].

В целом вопрос о роли меланинов как факторов патогенности оппортунистических мицелиальных грибов мало изучен, отсутствует информация по вопросу о том, являются ли факторами патогенности другие пигменты, образуемые в комплексе с меланинами или без них.

Полисахариды грибов. Другим фактором патогенности грибов являются полисахариды (ПС). Полисахариды — полимеры, образующиеся в результате конденсации моносахаридов и являющиеся обязательным компонентом клеток всех живых организмов. Полисахариды чрезвычайно различны по мономерному составу и структуре. Особым разнообразием отличаются ПС микроорганизмов, имеющие в подавляющем большинстве уникальную структуру.

В соответствии с локализацией ПС разделяют на две основные группы — внутри- и внеклеточные. К первой группе относят ПС цитоплазмы, мембран, клеточных стенок, ко второй — ПС капсул, свободной слизи, не прилегающей к клеточной стенке и выделяющейся в среду. Мономерный состав слизи и капсул в большинстве случаев одинаков.

По функциям микробные ПС объединяют по группам: резервные, опорные, участвующие в активном транспорте, защитные и др. Основная, общебиологическая функция внеклеточных ПС — защитная. Они предохраняют микробные клетки от высушивания, от губительного действия УФ-лучей, различных химических агентов, лекарственных препаратов, фунгицидов и др. Защитная функция ПС подтверждается тем, что под действием неблагоприятных факторов среды различной природы их биосинтез усиливается [13].

Интерес к ПС в значительной степени обусловлен их свойством повышать вирулентность грибов [33].

Основным объектом исследования роли ПС в вирулентности грибов, как и в случае с пигментами, являются капсулированные патогенные дрожжи *Cryptococcus neoformans*, дрожжи рода *Candida*. *Cryptococcus neoformans* вызывает тяжелые системные инфекции, главным образом у иммунодефицитных пациентов [33]. В процессе инфекции у *C. neoformans* образуется толстая полисахаридная капсула, которая может подавлять миграцию лейкоцитов из кровяного русла к воспаленному участку [76]. Важную роль

внеклеточные ПС играют и в процессе адгезии грибов к клеткам макроорганизма. Так, ПС участвуют в соединении клеток *C. albicans* с клетками эпителия или эндотелиальными [90]. Kozel T. R. с соавторами показали, что бескапсульные изоляты быстро подвергались фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами *in vitro*, в то время как капсульные резистентны к фагоцитозу [52].

Установлено, что развитие легочной инфекции, вызванной *A. fumigatus*, было обусловлено наличием в биопленке гриба галактозаминогалактана (ГАГ) [45]. ГАГ представляет собой частично деацетилированный гетерополимер α -1,4-связанной галактозы и N-ацетилгалактозамина, который обеспечивает адгезию и защиту от иммунной системы хозяина. ГАГ играет решающую роль в поддержании внеклеточного матрикса биопленок *A. fumigatus*. Штаммы с дефицитом продукции ГАГ не способны продуцировать внеклеточный матрикс и не способны образовывать биопленки на пластике или клетках-хозяевах *in vitro*. В результате штаммы с дефицитом ГАГ демонстрируют ослабленную вирулентность у мышей и беспозвоночных моделей инвазивного аспергиллеза [45, 57]. Образование биопленки грибами становится важным фактором патогенеза грибковых заболеваний человека и важным фактором при выборе терапевтических стратегий для этих заболеваний [90].

Ферменты (фосфолипазы, протеазы, каталаза). К числу факторов патогенности грибов отнесены и некоторые гидролитические ферменты. Для проникновения в ткань хозяина микробные клетки образуют конститутивные и индуцибельные гидролитические ферменты, которые повреждают клеточные мембраны или нарушают их функции, разрушают клетки и молекулы иммунной системы макроорганизма.

Так как основными компонентами цитоплазматической мембраны макроорганизма являются фосфолипиды и белки, особое внимание уделяется ферментам, гидролизующим эти соединения, — фосфолипазам и протеазам. К тому же в многочисленных исследованиях показано, что более низкая экспрессия фосфолипаз и протеаз коррелирует с более низкой вирулентностью и наоборот, что подтверждает их роль как важнейших факторов патогенности [65, 82].

Фосфолипазы. Фосфолипазы — гетерогенная группа энзимов, часть которых может гидролизовать одну или более эфирных связей в глицерофосфолипидах — основных компонентах клеточных мембран. В зависимости от связи, на которую они действуют, их обозначают как фосфолипазы А, В, С, D [20, 43].

Фосфолипазы рассматриваются как важные факторы патогенности различных микроорганизмов — бактерий [53], дрожжей [95], мицелиальных грибов [5, 25].

Фосфолипазы выявлены у *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *Cryptococcus neoformans* [43, 91]. У *C.*

albicans обнаружены четыре типа фосфолипаз — А, В, С, D [93, 100], из которых для вирулентности дрожжей особенно важна фосфолипаза В, обладающая активностью гидролазы и лизофосфолипазы — трансацилазы [43]. При сравнительном исследовании фосфолипаз В, секретируемых патогенными и непатогенными дрожжами, показано, что по некоторым свойствам они различаются. Так, специфическая активность очищенных фосфолипаз В у патогенных *Cryptococcus neoformans* и *Candida albicans* в 10–200 раз выше, чем у непатогенных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [56, 61], фосфолипазы патогенных дрожжей более легко разрушают мембраны организма [35].

Высокая активность фосфолипаз у штаммов *C. albicans* коррелирует с их высокой вирулентностью как *in vitro*, так и *in vivo* (на мышах) и рассматривается как важнейший, универсальный фактор патогенности грибов [35, 43].

Свойство фосфолипаз повышать вирулентность дрожжей было продемонстрировано и в исследовании Ganendren R. с соавторами [41], проведенном с использованием ингибитора фосфолипаз — александина дигидрохлорида, под действием ингибитора грибная инфекция развивалась слабо. Активность этих ферментов значительно снижалась в присутствии антигрибковых антибиотиков — амфотерицина В, нистатина [18].

Аналогичные исследования выполнены и с мицелиальными оппортунистическими грибами [24, 25, 88]. Свойство образовывать внеклеточные фосфолипазы выявлено у *A. fumigatus* — наиболее распространенного среди возбудителей микозов инвазивного патогена человека, при этом активность ферментов возрастает с увеличением температуры роста культуры до 37 °С [25].

Значительно выраженная активность фосфолипаз наблюдалась у видов рода *Aspergillus* (*A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*), *Ulocladium chartarum*, *Trichoderma konigii*, *Cladosporium cladosporoides*, *Alternaria alternate*, *Penicillium spp.* (*P. funiculosum*, *P. chrysogenum*, *P. simplicissimum*), изолированных из музейных и библиотечных помещений Санкт-Петербурга [5, 7]. По мнению ряда исследователей, для снижения вирулентности грибов необходим поиск ингибиторов синтеза и секреции этих ферментов [7].

Протеазы. Важным фактором патогенности грибов рода *Candida* признаны секретируемые аспарагиновые протеиназы (Saps), способствующие инвазии в ткани хозяина путем гидролиза и разрушения поверхностных структур, в том числе клеточных мембран [79, 84].

В настоящее время известно около 10 различных Saps (Sap1 — Sap10), часть из которых представлена конститутивными ферментами, играющими роль в первоначальных этапах адгезии, другие — индуцируются при наличии внеклеточных белков, включая коллаген, ламинин, фибронектин, муцин, макроглобулин, почти все иммуноглобулины [8, 67, 68, 84].

Протеиназы Sap1, Sap2, Sap3 оказывают значительное действие на деструкцию тканей и инвазию в оральный эпителий, разрыв эпителия [67], Sap9 и Sap10 играют роль в адгезии грибов [17]. Определение точных механизмов действия каждой Sap существенно затруднено различиями в заболеваниях, в характере их взаимодействия с иммунной системой макроорганизма и многим другим [32].

Следует отметить, что наибольшая вирулентность грибов коррелирует с активностью Sap2 [32, 68]. Показано, что некоторые формы орофарингеального кандидоза, вызываемого *C. albicans* у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, излечиваются значительно быстрее при комбинированной терапии с использованием ингибиторов ВИЧ — аспарагиновых протеиназ — ритонавира, саквинавира, индинавира [64].

Вопрос о протеазах как факторе патогенности мицелиальных оппортунистических грибов изучен в меньшей степени, чем у дрожжей, однако их роль в патогенезе человека не вызывает сомнений, что показано на примере *Aspergillus fumigatus* [31, 66].

Aspergillus fumigatus — обычный экологический агент — вездесущий аскомицет, споры которого в воздухе содержатся в высоких концентрациях — 1–100 конидий/м³, вызывает аспергиллез у человека, в том числе и аспергиллез легких [31]. Изучение механизмов патогенности этого гриба показало, что важнейшая роль в возникновении заболеваний различных органов и тканей, содержащих эластин и коллаген, принадлежит протеолитическим ферментам — эластазам. Так как матрикс легких состоит преимущественно из эластина и коллагена, значение этих ферментов в возникновении аспергиллеза легких становится очевидным. Это положение подтверждено экспериментами, проведенными с иммунодефицитными мышами, которых подвергали воздействию спор двух видов *A. fumigatus* — образующих и не образующих эластазу. Через 48–96 ч погибли только мыши, инфицированные эластазообразующим видом, при этом в легких мышей обнаружены гифы гриба, некроз альвеол [51].

В работе [5], посвященной анализу активности протеиназ у мицелиальных грибов, изолированных из воздуха различных помещений, в том числе музейных, показано, что существенных значений она достигала у двух штаммов *Aspergillus niger* B-1 и Rm-602, *Cladosporium cladosporoides* M-1, *Ulocladium chartarum* X-1. При учете таких факторов, как наличие фосфолипазной и протеолитической активности, к числу наиболее опасных предположительно отнесены штаммы *Aspergillus niger* B-1 и Rm-602, *Ulocladium chartarum* X-1, *Trichoderma konigii* T-1, *A. versicolor* Rm-83. Средними по предполагаемой степени их потенциальной патогенности являются *Cladosporium cladosporoides* M-1 и F-13, *Alternaria alternata* Rm-8, *A. ochraceus* Bo-2, *Rhizopus stolonifer* Rs-1, *Chaetomium* sp. F-236, *Cladosporium* sp. Rm-126, *Ulocladium chartarum* B-112.

Значительная активность протеиназ выявлена у штаммов *Penicillium funiculosum* шт. 26,

P. chrysogenum шт. 38, *P. simplicissimum* шт. 24, *Aspergillus terreus* шт. 35, выделенных из библиотечных помещений Санкт-Петербурга [7]. Кроме того, установлено, что применение таких фунгицидов, как метатин, катамин АБ и метацид, в качестве защиты от биоповреждений способствует активации протеазной и фосфолипазной активности исследуемых оппортунистических грибов.

Каталаза. К факторам патогенности медицинские микробиологи относят и ферменты из класса оксидоредуктаз — каталазу и пероксидазу [12, 28, 81]. Впервые прямая связь активности каталазы с вирулентностью была выявлена у многих патогенных бактерий [12]. Каталаза играет непосредственную роль в подавлении фагоцитоза при стафилококковой инфекции путем действия на лизосомный аппарат нейтрофилов и макрофагов, повышая тем самым резистентность патогена. Показано, что микобактерии выживают в макрофагах благодаря наличию у них каталазы, пероксидазы и супероксиддисмутазы [21]. Такая же зависимость уровня вирулентности от активности каталазы отмечена и у фитопатогенов — бактерий рода *Agrobacterium* [99] и грибов рода *Botrytis* [85].

Исследования с мицелиальными грибами единичны и выполнены главным образом с *Aspergillus fumigatus* — основным и наиболее опасным из грибных патогенов. Как и в случае с другими микроорганизмами при инфекции, *A. fumigatus* подвергается действию реактивного кислорода фагоцитируемых клеток. Детоксикация H₂O₂ также осуществляется каталазами гриба [87].

У *A. fumigatus* идентифицированы три активных каталазы — одна конидиальная (CatAp) и две мицелиальные (Cat1p и Cat2p), при этом мицелиальные и конидиальные каталазы имеют разные структуры [75]. Конидиальная каталаза монофункциональная, резистентная к повышенной температуре, ионам металлов, детергентам. У бескаталазных мутантов чувствительность конидий не отличается от контрольных, однако при использовании их для заражения животных (мышей) наблюдается значительная задержка инфицирования.

Мицелиальные каталазы — бифункциональные каталазы — пероксидазы, чувствительные к повышенной температуре, ионам металлов, детергентов. В отличие от конидиальной каталазы они играют важную защитную роль у грибов и являются факторами патогенности [47, 77].

Таким образом, каталаза как фактор патогенности присутствует у аэробных микроорганизмов различных систематических групп, в том числе и мицелиальных грибов, и заслуживает внимания при оценке опасности оппортунистических грибов в среде обитания человека.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что массовое распространение оппортунистических грибов в среде обитания человека, в том числе за счет развития процессов биоповреждений различных материалов, представляет глобальную экологическую

проблему. Значительное число видов этих грибов являются аллергенными, токсигенными, относятся к возбудителям многих опасных заболеваний, и прежде всего у людей с иммунодефицитом. Количество микозов, вызываемых оппортунистическими грибами, главным образом представителями группы дейтеромицетов, ежегодно увеличивается во всем мире.

О потенциальной патогенности этих грибов свидетельствует и тот факт, что у условно патогенных грибов факторы патогенности практически такие же, как у патогенных.

Обладая уникальной способностью адаптироваться к изменяющимся условиям среды, они могут противостоять как защитным механизмам человека, так и действию различных антифунгальных средств – фунгицидам, получаемым химическим синтезом, и фунгицидам природного происхождения (антибиотикам). Эти свойства грибов обуславливают трудность борьбы с ними, которая не всегда завершается успешно.

В соответствии с важностью проблемы в настоящее время во многих странах проводятся исследования по созданию эффективных и экологически безопасных для природы и человека средств защиты от оппортунистических грибов, включая комплексные препараты, обладающие свойством ингибировать адаптационные, в том числе патогенные, свойства грибов.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № АААА-А19-119020190099-1)

Авторство

Кузикова И. Л. осуществила поиск и анализ данных литературных источников, написание текста рукописи; Медведева Н. Г. структурировала обзор, редактировала текст рукописи, окончательно утвердила ее к публикации.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Кузикова Ирина Леонидовна – ORCID 0000-0001-6199-3104; SPIN 9797-3486

Медведева Надежда Григорьевна – ORCID 0000-0003-0588-8427; SPIN 7103-9322

Список литературы / References

1. Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Тимченко Н. Ф. Эволюция понятия сапронозы и трансформация экологической концепции паразитизма в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 5 С. 119–126.

Andryukov B. G., Somova L. M., Timchenko N. F. Evolution of the sapronosis notion and transformation of the environmental concept of parasitism in infectology. *Zurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2017, 5, pp. 119-126. [In Russian]

2. Антонов В. Б. Влияние биоповреждений на здоровье человека // Материалы международной конференции «Проблемы долговечности зданий и сооружений». Санкт-Петербург. 2007. С. 137–142.

Antonov V. B. The effect of biodeterioration on human health. *Materialy mezhdunarodnoi konferentsii «Problemy dolgovечnosti zdaniy i sooruzhenii»*, Sankt-Peterburg

[Proceedings of conference «Problems of durability of buildings and structures», Saint Petersburg]. 2007, pp. 137-142.

3. Антонов В. Б. Антропогенно-очаговые болезни жителей большого города // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1, № 2/3, С. 7–12.

Antonov V. B. Antropogenic-herarth illness of habitants of large city. *Zhurnal infektologii* [Jurnal Infektologii]. 2009, 1 (2/3), pp. 7-12. [In Russian]

4. Ахапкина И. Г., Глушаклова А. М., Антропова А. Б., Качалкин А. В., Биланенко Е. Н., Желтикова Т. М. Микробиота пыли жилых помещений разного назначения: перспектива оценки аллергенной и пирогенной нагрузок помещений // Гигиена и санитария. 2019. № 4. С. 380–387.

Akhapkina I. G., Glushakova A. M., Antropova A. B., Kachalkin A. V., Bilanenko E. N., Zheltikova T. M. House dust microbiota: prospect of the assessment of allergenic and pyrogenic loads. *Gigiena i Sanitariya*. 2019, (4), pp. 380-387. [In Russian]

5. Богомолова Е. В., Миненко Е. А., Курцидели И. Ю. Потенциальная вирулентность микромицетов, изолированных из музейных помещений // Микология и фитопатология. 2007. Т. 41, №.2. С. 113–118.

Bogomolova E. V., Minenko E. A., Kirtsideli I. Yu. Potential virulence of opportunistic fungi isolated from museum environment. *Mikologiya i fitopatologiya* [Mycology and phytopathology]. 2007, 41 (2), pp. 113-118. [In Russian]

6. Васильева Н. В., Елинов Н. П. Микроорганизмы – контаминанты и патогены – индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей. Санкт-Петербург: КОСТА, 2009. 224 с.

Vasil'eva N. V., Elinov N. P. *Mikroorganizmy - kontaminanty i patogeny - induktory protsessov stareniya bol'nichnykh zdaniy i pomeshchenii meditsinskogo naznacheniya, a takzhe vozбудiteli nekotorykh zabolevaniy lyudei* [Microorganisms - contaminants and pathogens - inducers of the aging processes of hospital buildings and medical facilities, as well as pathogens of certain human diseases]. Saint Petersburg, KOSTA Publ., 2009, 224 p.

7. Кузикова И. Л., Тилева Е. А., Трошева Т. Д., Медведева Н. Г. Потенциальная патогенность микромицетов-контаминантов библиотечных фондов // Микология и фитопатология. 2012. Т. 46, № 5. С. 329–333.

Kuzikova I. L., Tileva E. A., Troshcheva T. D., Medvedeva N. G. Potential pathogenicity of microfungi contaminating library funds. *Mikologiya i fitopatologiya* [Mycology and phytopathology]. 2012, 46 (5), pp. 329-333. [In Russian]

8. Лисовская С. А., Глушко Н. И., Халдеева Е. В., Фассахов Р. С., Файзуллина Е. В., Зинатуллина Г. М. Влияние экстрактов мицелиальных грибов на адгезивные свойства *Candida albicans* // Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12, № 1. С. 34–37.

Lisovskaya S. A., Glushko N. I., Khaldeeva E. V., Fassakhov R. S., Faizullina E. V., Zinatullina G. M. The effect of mycelial fungi in the adhesion of *Candida albicans*. *Problemy meditsinskoi mikologii* [Problems in medical mycology]. 2010, 12 (1), pp. 34-37. [In Russian]

9. Литвин В. Ю., Сомов Г. П., Пушкарева В. И. Сапронозы как природно-очаговые болезни // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 50, № 1. С. 10–16.

Litvin V. Yu., Somov G. P., Pushkareva V. I. Sapronoses as the natural focal diseases // *Epidemiologiya i vaktzinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2010, 50 (1), pp. 10-16. [In Russian]

10. Марфенина О. Е., Кулько А. Б., Иванова А. Е. Микроскопические грибы во внешней среде города // Микология и фитопатология. 2002. Т. 36, №. 4. С. 22–31.

Marfenina O. E., Kul'ko A. B., Ivanova A. E. The microfungus communities in the urban outdoor environment. *Mikologiya i fitopatologiya* [Mycology and phytopathology]. 2002, 36 (4), pp. 22-31. [In Russian]

11. Панин А. Л., Сбойчаков В. Б., Белов А. Б., Краева Л. А., Власов Д. Ю., Гончаров А. Е. Природно-техногенная очаговость инфекционных болезней на территории антарктических поселений // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136, № 1. С. 53–67.

Panin A. L., Sboichakov V. B., Belov A. B., Kraeva L. A., Vlasov D. Yu., Goncharov A. E. Natural and technogenic focality of infectious diseases in the territory of antarctic settlements. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Advances in Modern Biology]. 2016, 136 (1), pp. 53-67. [In Russian]

12. Сомов Г. П., Литвин В. Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Экологические аспекты. Новосибирск: Наука, 1988. 205 с.

Somov G. P., Litvin V. Yu. *Saprofitizm i parazitizm patogennykh bakterii. Ekologicheskie aspekty* [Saprophytism and parasitism of pathogenic bacteria. Ecological aspects]. Novosibirsk, Nauka Publ., 1988, 205 p.

13. Сухаревич В. И., Кузикова И. Л., Медведева Н. Г. Защита от биоповреждений, вызываемых грибами. СПб.: Элби, 2009, 206 с.

Sukharevich V. I., Kuzikova I. L., Medvedeva N. G. *Zashchita ot biopovrezhdenii, vyzyvayemykh gribami* [Protection against biodeterioration caused by fungi]. Saint Petersburg, Elbi Publ., 2009, 206 p.

14. Феофилова Е. П., Алехин А. И., Гончаров Н. Г., Мысякина И. С., Сергеева Я. Фундаментальные основы микологии и создание лекарственных препаратов из мицелиальных грибов. М.: Национальная академия микологии, 2013. 152 с.

Feofilova E. P., Alekhin A. I., Goncharov N. G., Mysyakina I. S., Sergeeva Ya. *Fundamental'nye osnovy mikologii i sozdanie lekarstvennykh preparatov iz mitselial'nykh gribov* [The fundamentals of mycology and the creation of drugs from mycelial fungi]. Moscow, Natsional'naya akademiya mikologii, 2013, 152 p.

15. Adams R. I., Mendell M. J. Measuring building moisture to thwart mold growth. *ASHRAE Journal*. 2019, 61 (2), pp. 58-60.

16. Aleksic B., Bailly S., Draghi M., Pestka J. J., Oswald I. P., Robine E., Bailly J. D., Lacroix M. Z. Production of four macrocyclic trichothecenes by *Stachybotrys chartarum* during its development on different building materials as measured by UPLC-MS/MS. *Building and Environment*. 2016, 106, pp. 265-273.

17. Albrecht A., Felk A., Pichova I., Naglik J. R., Schaller M., de Groot P., Maccallum D., Odds F. C., Schafer W., Klis F., et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteases of *Candida albicans* target proteins necessary for both cellular processes and host-pathogen interactions. *J. Biol. Chem*. 2006, 281 (2), pp. 688-694.

18. Aril S., Samaranayake L. P. Brief exposure to antimycotics reduces the extracellular phospholipase activity of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Chemotherapy*. 2003, 49, pp. 243-247.

19. Aringoli E. E., Basilico M. L., Altahus R. L., Basilico J. C. Multivariate analysis of fungal association in the indoor air of Argentinean houses. *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2008, 62, pp. 281-286.

20. Barman A., Gohain D., Bora U., Tamuli R. Phospholipases play multiple cellular roles including growth, stress tolerance, sexual development, and virulence in fungi. *Microbiological Research*. 2018, 209, pp. 55-69.

21. Bartos M., Falkinham J. O., Pavlik J. Mycobacterial catalases, peroxidases and superoxide dismutases and their effects on virulence and isoniazid- susceptibility in mycobacteria. *A review. Veterinari Medicina*. 2004, 49 (5), pp. 161-170.

22. Belachew H., Assefa Y., Guyasa G. et al. Sick building syndrome and associated risk factors among the population of Gondar town, northwest Ethiopia. *Environ Health Prev Med*. 2018, 23 (54), pp. 1-9.

23. Bennett J. W., Inamdar A. A. Are some fungal volatile organic compounds (VOCs) mycotoxins. *Toxins*. 2015, 7, pp. 3785-3804.

24. Birch M., Robson G., Law D., Denning D. Evidence of multiple extracellular phospholipase activities of *Aspergillus fumigatus*. *Infection and Immunity*. 1996, 64 (3), pp. 751-755.

25. Birinci A., Bilgin K., Tanriverdi C. Y. Investigation of acid proteinase and phospholipase activity as virulence factors in clinical *Aspergillus* spp. isolates. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2014, 48 (3), pp. 491-494.

26. Butler M. I., Day A. W., Henson J. M. Pathogenic properties of fungal melanins. *Mycologia*. 2001, 93 (1), pp. 1-8.

27. Castillo N. I., Ibanez M., Beltran E., Rivera-Monroy J., Ochoa J. C., Paez-Castillo M., Posada-Buitrago M. L., Sulyok M., Hernandez F. Identification of mycotoxins by UHPLC-QTOF MS in airborne fungi and fungi isolated from industrial paper and antique documents from the Archive of Bogota. *Environmental Research*. 2016, 144 (A), pp. 130-138.

28. Chromy B. A., Choi M. W., Murphy G. A., Gonzales A. D. et al. Proteomic characterization of *Yersinia pestis* virulence. *J. of Bacteriology*. 2005, 187 (23), pp. 8172-8180.

29. Correa Pinto A. M., Palomar T., Alves L. C., da Silva S. H. M., Monteiro R. C., Macedo M. F., Vilarigues M. G. Fungal biodeterioration of stained-glass windows in monuments from Belem do Para (Brazil). *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2019, 138, pp. 106-113.

30. Cox G. M., McDade H. C., Chen S. C. A., Tucker S. C. et al. Extracellular phospholipases activity is a virulence factor for *Cryptococcus neoformans*. *Molecular Microbiology*. 2001, 39 (1), pp. 166-175.

31. Dagenais T. R., Keller N. P. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clinical microbiology reviews*. 2009, 22 (3), pp. 447-465.

32. De Bernardis F., Sullivan P. A., Cassone A. Aspartyl proteinases of *Candida albicans* and their role in pathogenicity. *Medical Mycology*. 2001, 39 (4), pp. 303-313.

33. De Oliveira H. C., Trevijano-Contador N., Garcia-Rodas R. Cryptococcal pathogenicity and morphogenesis. *Current Fungal Infection Reports*. 2019, 13, pp. 67-76.

34. Doering T. L., Nosanchuk J. D., Roberts W. K., and Casadevall A. Melanin as a potential cryptococcal defence against microbicidal proteins. *Med. Mycol*. 1999, 37, pp. 175-181.

35. Djordjevic J. T. Role of phospholipases in fungal fitness, pathogenicity and drug development - lessons from *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology*. 2010, 1(125), pp. 1-13.

36. Dydka M., Decewicz P., Romaniuk K., Wojcieszak M., Sklodowska A., Dziewit L., Drewniak L., Laudy A. Application of metagenomic methods for selection of an optimal growth medium for bacterial diversity analysis of microbiocenoses on historical stone surfaces. *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2018, 131, pp. 2-10.

37. Eisenman H. C., Casadevall A. Synthesis and assembly of fungal melanin (Review). *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2012, 93 (3), pp. 931-940.
38. Esbelin J., Mallea S., Ram A. F. J., Carlin F. Role of pigmentation in protecting *Aspergillus niger* conidiospores against pulsed light radiation. *Photochemistry and Photobiology*. 2013, 89 (3), pp. 758-761.
39. Flannigan B., Miller J. D. *Microbial growth in indoor environments (Book Chapter). Microorganisms in home and indoor work environments: Diversity, health impacts, investigation and control: Second edition*. CRC Press. Edited by B. Flannigan, R. A. Samson, J. D. Miller. 2017, pp. 57-144.
40. Furukawa T., van Rhijn N., Fraczek M. et al. The negative cofactor 2 complex is a key regulator of drug resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Nat Commun*. 2020, 11 (1), p. 427.
41. Ganendren R., Widmer F., Singhal V., Wilson C., Sorrell T., Wright L. In Vitro antifungal activities of inhibitors of phospholipases from the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2004, 48, pp. 1561-1569.
42. Gessler N. N., Egorova A. S., Belozerskaya T. A. Melanin pigments of fungi under extreme environmental conditions (Review). *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2014, 50, pp. 105-113.
43. Ghannoum M. A. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, pp. 122-143.
44. Gifford A. H., Klippenstein J. R., Moore M. M. Serum stimulates growth of and proteinase secretion by *Aspergillus fumigatus*. *Infect. Immun.* 2002, pp. 19-26.
45. Gravelat F. N., Beauvais A., Liu H., Lee M. J., Snarr B. D., Chen D., Xu W., Kravtsov I., Hoareau C. M., Vanier G., Urb M., Campoli P., Al Abdallah Q., Lehoux M., Chabot J. C., et al. *Aspergillus galactosaminogalactan* mediates adherence to host constituents and conceals hyphal β -glucan from the immune system. *PLoS Pathog.* 2013, 9 (8), p. e1003575.
46. Gray M. R., Thrasher G. D., Crago R., Madison R. A., Arnold L et al. Mixed mold mycotoxicosis: immunological changes in humans following exposure in water-damaged building. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 2003, 58 (7), pp. 410-420.
47. Hamilton A. J., Holdom M. D. Antioxidant systems in the pathogenic fungi of man and their role in virulence. *Med. Mycol.* 1999, 37, pp. 375-389.
48. Hendry K. M., Cole E. C. A review of mycotoxins in indoor air. *J. Toxicology and Environmental Health*. 1993, 38 (2), pp. 183-198.
49. Hope. J. A review of the mechanism of injury and treatment approaches for illness resulting from exposure to water-damaged buildings, mold, and mycotoxins. *Sci. World J.* 2013, 2013, p. 20.
50. Jahn B., Boukhalouk F., Lotz J., Langfelder K. et al. Interaction of human phagocytes with pigmentless *Aspergillus conidia*. *Infection and Immunity*. 2000, 68 (6), pp. 3736-3739.
51. Kothary M. H., Chase J., Macmillan J. D. Correlation of elastase production by some strains of *Aspergillus fumigatus* with ability to cause pulmonary invasive aspergillosis in mice. *Infect. Immun.* 1984, 43, pp. 320-325.
52. Kozel T. R., Cuerlain A. S., Highison B. A., Highison G. J. Role of the capsule in phagocytosis of *Cryptococcus neoformans*. *Rev. Infect. Dis.* 1988, 10, pp. 8436-8439.
53. Kumari B., Kaur Jas., Kaur Jag. Phospholipases in bacterial virulence and pathogenesis. *Adv Biotech and Micro.* 2018, 10 (5), pp. 106-113.
54. Langfelder K., Streibel M., Jahn B. et al. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. *Fungal genetics and Biology*. 2003, 38, pp. 143-158.
55. Latge J. P., Beauvais A., Chamilo G. The cell wall of the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*: biosynthesis, organization, immune response, and virulence. *Annu Rev Microbiol.* 2017, 71, pp. 99-116.
56. Lee K. S., Patton J. L., Fido M., Hines L. K., Kohlwein S. D., Paltauf F., Henry S. A., Levin D. E. The *Saccharomyces cerevisiae* PLB1 gene encodes a protein required for lysophospholipase and phospholipase B activity. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, pp. 19725-19730.
57. Lee M. J., Liu H., Barker B. M., Snarr B. D., Gravelat F. N., Al Abdallah Q., Gavino C., Baistrocchi S. R., Ostapska H., Xiao T., Ralph B., Solis N. V., Lehoux M., Baptista S. D., Thammahong A., et al. The fungal exopolysaccharide galactosaminogalactan mediates virulence by enhancing resistance to neutrophil extracellular traps. *PLoS Pathog.* 2015, 11, pp. 1-22.
58. Ljaljevic-Grbic M., Stupar M., Vukojevic J., Maricic I., Bungur N. Molds in museum environments: Biodeterioration of art photographs and wooden sculptures. *Archives of Biological Sciences*. 2013, 65 (3), pp. 955-962.
59. Medina A., Akbar A., Baazeem A., Rodriguez A., Magan N. Review. Climate change, food security and mycotoxins: Do we know enough. *Fungal Biology Reviews*. 2017, 31 (3), pp. 143-154.
60. Menzies D., Holmes L., McCumesky G., Prys-Picard C., Niven R. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma: aspergillus, bronchiectasis and severe asthma. *Allergy*. 2011, 66 (5), pp. 679-685.
61. Merkel O., Fido M., Mayr J. A., Pruger H., Raab F., Zandonella G., Kohlwein S. D., Paltauf F. Characterization and function in vivo of two novel phospholipases B/lysophospholipases from *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, pp. 28121-28127.
62. Miller J. D., McMullin D. R. Fungal secondary metabolites as harmful indoor air contaminants: 10 years on. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014, 98, pp. 9953-9966.
63. Ming Ye., Geng-Yi G., Ying L., Sheng S. et al. Purification, structure and antiradiation activity melanin from *Lachnum YM 404*. *International journal of biological macromolecules*. 2014, 63, pp. 170-176.
64. Monod M., Borg-von Zepelin M., Telenti A., Sanglard D. The inhibition of *Candida albicans* - secreted aspartic proteases by three different HIV protease inhibitors. *Dermatology*. 1999, 198, pp. 412-414.
65. Monod M., Capoccia S., Lechenne B., Zaugg C., Holdom M., Jousson O. Secreted proteases from pathogenic fungi. *Int J Med Microbiol.* 2002, 292 (5-6), pp. 405-419.
66. Monod M., Fatih A., Jatou-Ogay K. Paris S., Latge J. P. The secreted proteases of pathogenic species of *Aspergillus* and their possible role in virulence. *Can. J. Bot.* 1995, 73, pp. 1081-1086.
67. Naglik G. R., Albrecht A., Bader O., Hube B. *Candida albicans* proteinases and host / pathogen interactions. *Cell Microbiol.* 2004, 6, pp. 915-926.
68. Naglik G. R., Hube B. Secreted *Candida* proteins: Pathogenicity and host immunity. R. Ashbee and E. M. Bignell (eds.), *Pathogenic yeasts, the yeast handbook*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009, pp. 97-120.
69. Nguyen H. N., Chaves-Lopez C., Oliveira R. C., Paparella A., Rodrigues D. F. Cellular and metabolic approaches to investigate the effects of graphene and graphene

- oxide in the fungi *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*. *Carbon*. 2019, 143, pp. 419-429.
70. Nosanchuk J. D., Ovalle R., Casadevall A. Glyphosate inhibits melanization of *Cryptococcus neoformans* and prolongs survival of mice after systemic infection. *J. Infect. Dis.* 2001, 18, pp. 1093-1099.
71. Nosanchuk J. D., Valadon P., Feldmesser M., Casadevall A. Melanization of *Cryptococcus neoformans* in murine infection. *Mol. Cell. Biol.* 1999, 19, pp. 745-750.
72. Nosanchuk J. D., Casadevall A. Budding of melanized *Cryptococcus neoformans* in the presence or absence of L-dopa. *Microbiology*. 2003, 149, pp. 1945-1951.
73. Nosanchuk J. D., Stark R. E., Casadevall A. Fungal melanin: what do we know about structure. *Front. Microbiol.* 2015, 6, p. 1463.
74. Pal A. K., Gajjar D. U., Vasavada A. R. DOPA and DHN pathway orchestrate melanin synthesis in *Aspergillus* species. *Medical mycology: official publication of the international society for human and animal mycology*. 2013, 52 (1), pp. 1-9.
75. Paris S., Wysong D., Debeaupuis J-P, Shibuya K. et al. Catalases of *Aspergillus fumigatus*. *Infection and Immunity*. 2003, 71 (6), pp. 3551-3562.
76. Perfect G. R. *Cryptococcus neoformans*: the yeast that likes it hot. *FEMS Yeast Research*. 2006, 6 (4), pp. 463-468.
77. Philippe B., Ibrahim-Granet O., Provost M.C. et al. Killing of *Aspergillus fumigatus* by the alveolar macrophages is mediated by reactive oxidant intermediates. *Infect Immun.* 2003, 71, pp. 3034–3042.
78. Polak A. Melanin as a virulence factor in pathogenic fungi. *Mycoses*. 1990, 33 (5), pp. 215-224.
79. Rapala-Kozik M., Bochenska O., Zajac D., Karkowska-Kuleta J., Gogol M., Zawrotniak M., Kozik A. Extracellular proteinases of *Candida* species pathogenic yeasts. *Mol Oral Microbiol.* 2018, 33 (2), pp. 113-124.
80. Reboux G., Bellanger A. P., Roussel S., Grenouillet F., Millon L. Moulds in dwellings: health risks and involved species. *Rev Fr D Allergol.* 2010, 50, pp. 611-620.
81. Rementeria A., Lopez-Molina N., Ludwig A., Vivanco A. B., et al. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Revista Iberoamericana de Micologia.* 2005, 22 (1), pp. 1-23.
82. Rossoni R. D., Barbosa J. O., Vilela S. F. G., dos Santos J. D., Jorge A. O. C., Junqueira J. C. Correlation of phospholipase and proteinase production of *Candida* with in vivo pathogenicity in *Galleria mellonella*. *Braz J Oral Sci.* 2013, 12 (3), pp. 199-204.
83. Sabino R., Burco J., Valente J., Verissimo C., Clemons K. V., Stevens D. A., Tell L. A. Molecular identification of clinical and environmental avian *Aspergillus* isolates. *Arch Microbiol.* 2019, 201 (2), pp. 253-257.
84. Schaller M., Borelli C., Korting H. C., Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses*. 2005, 48 (6), pp. 365-377.
85. Schouten A., Tenberge K. B., Vermeer J., Stewart J. et al. Functional analysis of an extracellular catalase of *Botrytis cinerea*. *Molecular plant pathology*. 2002, 3 (4), pp. 227-238.
86. Segers F. J. J., Meijer M., Houbraken J., Samson R. A., Wosten H. A. B., Dijksterhuis J. Xerotolerant *Cladosporium sphaerospermum* are predominant on indoor surfaces compared to other *Cladosporium* species. *PLoS ONE*. 2015, 10 (12), pp. 1-15.
87. Shibuya K., Paris S., Ando T., Nakayama H., Hatori T., Latge J. P. Catalases of *Aspergillus fumigatus* and inflammation in aspergillosis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2006, 47, pp. 249-255.
88. Shen D. K., Noodeh A. D., Kazemi A., Grillot R., Robson G., Brugere J. F. Characterisation and expression of phospholipases B from the opportunistic fungus *Aspergillus fumigatus*. *FEMS microbiology letters*. 2004, 239 (1), pp. 87-93.
89. Sheppard D. C., Rieg G., Chiang L. Y., Filler S. G., Edwards J. E., Ibrahim A. S. Novel inhalational murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, pp. 1908-1911.
90. Sheppard D. C., Howell P. L. Biofilm exopolysaccharides of pathogenic fungi: lessons from bacteria. *J. Biol. Chem.* 2016, 291 (24), pp. 12529-12537.
91. Siafakas A. R., Sorrell T. C., Wright L. C., Wilson C., Larsen M., Boadle R., Williamson P. R., and Djordjevic J. T. Cell wall-linked cryptococcal phospholipase B1 is a source of secreted enzyme and a determinant of cell wall integrity. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, pp. 37508-37514.
92. Svajlenka J., Kozlovska M., Posivakova T. Assessment and biomonitoring indoor environment of buildings. *International Journal of Environmental Health Research*. 2017, 27 (5), pp. 427-439.
93. Theiss S., Ishdorj G., Brenot A., Kretschmar M., Lan C. Y. et al. Inactivation of the phospholipase B gene PLB5 in wild-type *Candida albicans* reduces cell-associated phospholipase A2 activity and attenuates virulence. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006, 296, pp. 405-420.
94. Van Duin D., Casadevall A., Nosanchuk J. D. Melanization of *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* reduces their susceptibility to amphotericin B and caspofungin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, pp. 3394-3400.
95. Vieira de Melo A. P., Zuza-Alves D. L., da Silva-Rocha W. P., Ferreira Canario de Souza L. B., Francisco E. C., Salles de Azevedo Melo A., Maranhao Chaves G. Virulence factors of *Candida* spp. obtained from blood cultures of patients with candidemia attended at tertiary hospitals in Northeast Brazil. *Journal de Mycologie Medicale*. 2019, 29, pp. 32-139.
96. Viswanathan K., Kumaresan V., Sannasimuthu A., Paray B. A., Al-Sadoon M. K., Arockiaraj J. Resolving the pathogenicity factors of a novel opportunistic fungus *Schizophyllum commune* at molecular level. *Molecular Biology Reports*. 2019, 46, pp. 3877-3886.
97. WHO. Indoor air quality: biological contaminants. Report on a WHO meeting. Copenhagen: WHO Regional publications. 1990, 31, pp. 1-67.
98. Woolnough K., Fairs A., Pashley C. H., Wardlaw A. J. Allergic fungal airway disease: Pathophysiologic and diagnostic considerations (Review). *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015, 21 (1), pp. 39-47.
99. Xu X. Q., Pan S. O. An *Agrobacterium* catalase is a virulence factor involved in tumorigenesis. *Molecular Microbiology*. 2000, 35 (2), pp. 407-414.
100. Yang Y. L. Virulence factors of *Candida* species. *Microbiol. Immunol. Infect.* 2003, 36, pp. 223-228.

Контактная информация:

Кузикова Ирина Леонидовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических методов экологической безопасности ФГБУН «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук», Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности Российской академии наук

Адрес: 197110, г. Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 18
E-mail: ilkuzikova@ya.ru