

Получена: 11 Марта 2024 / Принята: 15 Октября 2024 / Опубликовано online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.020

УДК 616.5-002.828-085



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ДЕРМАТОФИТОВ К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

**Алма А. Аймолдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7629-6926>

**Гульнар Р. Батпенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-2044>

**Тогжан О. Алгазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1178-5574>

**Владимир С. Киян**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

**Юлия С. Перцух**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-7614-0981>

**Дархан М. Амантаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2313-6026>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** Поскольку использование противогрибковых средств для борьбы с микозами, вызванными дерматофитами, становится все более распространенным, растет обеспокоенность по поводу увеличения случаев резистентности к противогрибковым препаратам. В настоящее время эта проблема аналогична проблемам устойчивости к антибактериальным и противовирусным препаратам.

**Цель:** Анализ научной информации о современном состоянии резистентности возбудителей дерматофитных инфекций кожи к противогрибковым препаратам.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе Google Scholar. Для анализа был отобран 71 источник, опубликованные в течение последних 10 лет. *Критерии включения:* полнотекстовые публикации, изданные на английском и русском языках в течение последних 10 лет. *Критерии исключения:* абстракты, дубликаты статей, публикации ранее 2013 года, нерелевантные публикации.

**Результаты:** Устойчивость к противогрибковым препаратам может возникать естественным путем или развиваться со временем, когда грибы подвергаются воздействию противогрибковых препаратов. Для объяснения феномена устойчивости к противогрибковым препаратам было предложено несколько механизмов, таких как отток лекарственного средства грибковыми клетками, детоксикация лекарственного средства грибковыми клетками, мутации генов-мишеней, а также устойчивость, обусловленная структурными элементами грибковой клетки и т. д. Установлено, что частота устойчивых к тербинафину изолятов Trichophyton увеличивается. Условно-патогенные микроорганизмы, такие как виды Aspergillus и Candida, развили устойчивость к классическим азолам, таким как итраконазол и флуконазол, а также к новым азолам, таким как позаконазол и вориконазол. Антимикотики местного применения, такие как эфинаконазол и таваборол, используются редко, однако они вызывают резистентность Trichophyton rubrum. Вызывает серьезную тревогу появление видов Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Candida auris и Aspergillus с множественной лекарственной устойчивостью, вызывающих тяжелые инфекции.

**Выводы:** Следует рассмотреть возможность проведения рутинной AFST для определения наиболее эффективного лечения, особенно в случае неэффективности терапии. Комбинированное лечение пероральными и местными противогрибковыми препаратами может быть рассмотрено для лечения резистентных инфекций.

**Ключевые слова:** микоз, дерматофития, дерматофиты, устойчивость, антимикотики, противогрибковые препараты.

### Summary

## CURRENT STATE OF DERMATOPHYTE RESISTANCE TO ANTIMYCOTIC AGENTS

**Alma A. Aimoldina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7629-6926>

**Gulnar R. Batpenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-2044>

**Togzhan O. Algazina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1178-5574>

**Yuliya S. Pertsukh**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-7614-0981>

**Darkhan M. Amantayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2313-6026>

**Vladimir S. Kiyani**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

<sup>1</sup> NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Background:** As the use of antifungals to control mycoses caused by dermatophytes becomes more common, there is growing concern about increasing cases of antifungal resistance. Currently, this problem is similar to the problems of

resistance to antibacterial and antiviral drugs.

**Aim:** Analysis of scientific information on the current state of resistance of pathogens of dermatophytic skin infections to antifungal drugs.

**Search strategy:** The search for scientific publications was conducted in databases PubMed, Elsevier, Medline, GoogleScholar. A total of 71 sources published within the past 10 years were selected for analysis. *The inclusion criteria* were full-text publications in English and Russian published within the past 10 years. *Exclusion criteria* included abstracts, duplicate articles, publications prior to 2013, and irrelevant studies.

**Results:** Antifungal resistance can occur naturally or develop over time when fungi are exposed to antifungal drugs. Several mechanisms have been proposed to explain the phenomenon of antifungal drug resistance, such as drug efflux by fungal cells, drug detoxification by fungal cells, mutations in target genes, and resistance due to fungal cell structural elements, etc. Frequency of terbinafine-resistant isolates Trichophyton increases. Opportunistic pathogens such as Aspergillus and Candida species have developed resistance to classic azoles such as itraconazole and fluconazole, as well as to new azoles such as posaconazole and voriconazole. Topical antimycotics such as efinaconazole and tavaborole are rarely used but have been associated with resistance in Trichophyton rubrum. The emergence of multidrug-resistant Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Candida auris and Aspergillus species causing severe infections is of grave concern.

**Conclusion:** Routine AFST should be considered to determine the most effective treatment, especially in cases of treatment failure. Combination treatment with oral and topical antifungals may be considered for the treatment of resistant infections.

**Keywords:** mycosis, dermatophytosis, dermatophytes, resistance, antimycotics, antifungal drugs.

Түйіндеме

## ДЕРМАТОФИТТЕРДІҢ АНТИМИКОТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРҒА ТӘЗІМДІЛІГІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ

**Алма А. Аймолдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7629-6926>

**Гульнар Р. Батпенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-2044>

**Тогжан О. Алгазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1178-5574>

**Владимир С. Киян**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

**Юлия С. Перцух**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-7614-0981>

**Дархан М. Амантаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2313-6026>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Анықтама:** Дерматофиттерден туындаған микоздарды бақылау үшін зеңге қарсы препараттарды қолдану кең таралғандықтан, зеңге қарсы төзімділіктің жоғарылау жиілігі туралы алаңдаушылық артуда. Қазіргі уақытта бұл мәселе бактерияға қарсы және вирусқа қарсы препараттарға төзімділік мәселелеріне ұқсас.

**Мақсаты:** Терінің дерматофитті инфекциясы қоздырғыштарының зеңге қарсы препараттарға төзімділігінің қазіргі жағдайы туралы ғылыми ақпаратты талдау.

**Іздеу стратегиясы:** Ғылыми басылымдарды іздеу PubMed, Elsevier, Medline деректер базасында және GoogleScholar мамандандырылған іздеу жүйесінде жүргізілді. Талдау үшін соңғы 10 жылда жарияланған барлығы 71 дереккөз таңдалды. *Зерттеуге қосу критерийлері:* соңғы 10 жылда ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған толық мәтінді басылымдар. *Алып тастау критерийлері:* тезистер, қайталанатын мақалалар, 2013 жылға дейінгі жарияланымдар, қатысы жоқ басылымдар.

**Нәтижелер:** Саңырауқұлақтарға қарсы тұрақтылық табиғи түрде пайда болуы немесе саңырауқұлақтарға қарсы препараттардың әсерінен уақыт өте келе дамуы мүмкін. Саңырауқұлақ жасушалары арқылы дәрілік заттардың ағуы, саңырауқұлақ жасушалары арқылы дәрілік заттардың детоксикациясы, мақсатты гендердің мутациялары және саңырауқұлақ жасушаларының құрылымдық элементтеріне байланысты төзімділік және т.б. сияқты зеңге қарсы препараттарға төзімділік құбылысын түсіндірудің бірнеше механизмдері ұсынылды. Тербинафинге төзімді трихофитон изоляттарының жиілігі артып келеді. Aspergillus және Candida түрлері сияқты шартты патогендер итраконазол және флуконазол сияқты классикалық азолдарға, сондай-ақ позаконазол және вориконазол сияқты жаңа азолдарға төзімділікті дамытты. Эфинаконазол және таваборол сияқты жергілікті антимикотиктер сирек қолданылады, бірақ Trichophyton rubrum резистенттілігімен байланысты. Ауыр инфекцияларды тудыратын көп дәріге төзімді Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Candida auris және Aspergillus түрлерінің пайда болуы үлкен алаңдаушылық тудырады.

**Қорытынды:** Ең тиімді емдеуді анықтау үшін, әсіресе емнің тиімсіздігі жағдайында әдеттегі AFST қарастырылуы керек. Резистентті инфекцияларды емдеу үшін пероральді және жергілікті зеңге қарсы препараттармен біріктірілген емдеу қарастырылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** микоздар, дерматофитиялар, дерматофиттер, төзімділік, антимикотиктер, саңырауқұлақтарға қарсы препараттар.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Аймолдина А.А., Батпеннова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М. Современное состояние устойчивости дерматофитов к антимикотическим препаратам // Наука и Здоровье. 2024. Т.26 (6). С. 173-183. doi 10.34689/SH.2024.26.6.020

Aimoldina A.A., Batpenova G.R., Algazina T.O., Pertsukh Yu.S., Amantayev D.M., Kiyani V.S. Current state of dermatophyte resistance to antimycotic agents // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 173-183. doi 10.34689/SH.2024.26.6.020

Аймолдина А.А., Батпеннова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М. Дерматофиттердің антимикотикалық препараттарға төзімділігінің қазіргі жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 173-183. doi 10.34689/SH.2024.26.6.020

**Введение**

Дерматофиты – преимущественно патогенная группа грибов, ответственных за наиболее распространенные грибковые инфекции у человека, известные как дерматофитии. Эти грибы состоят из близкородственных нитчатых видов со специфической склонностью к заражению ороговевших тканей, включая кожу, волосы и ногти. Среди дерматофитов *Trichophyton rubrum* имеет статус наиболее частого возбудителя этих инфекций. Тем не менее, примечательно, что в отдельных регионах мира растет число инфекций, приписываемых другим видам, в частности *T. interdigitale* и *T. mentagrophytes* [63]. Внутренние особенности, структуры или их модификации, которые позволяют грибам выживать в среде, содержащей противогрибковые агенты, приводят к противогрибковой резистентности [21]. Противогрибковая резистентность – это широкий термин, под которым понимается неспособность грибковой инфекции положительно реагировать на противогрибковое лечение. В настоящее время доступны только три типа противогрибковых препаратов – азолы, полиены и аллиламины, среди которых тербинафин является препаратом первой линии лечения грибковых инфекций кожи, назначаемым местно или системно в зависимости от тяжести случая [14]. Следовательно, последствия противогрибковой резистентности будут более разрушительными, чем устойчивость к антибиотикам, поскольку устойчивость к противогрибковым препаратам серьезно сужает варианты лечения, доступные для людей и животных. Таким образом, появление резистентных дерматофитий, в первую очередь проявляющихся при таких состояниях, как микоз тела и паховой области, в последние годы стало причиной глобальной обеспокоенности. В таких странах, как Индия и другие части Азии, устойчивость проявилась в виде вспышки резистентного к тербинафину *T. indotineae* [6, 31]. Это явление привело к возобновлению внимания исследователей к дерматофитиям. Учитывая значительный рост числа резистентных грибковых патогенов, обусловленный широким использованием антимикотических препаратов для лечения поверхностных микозов, крайне важно подчеркнуть значение противогрибковой резистентности, требующей внимания наряду с антибактериальной и противовирусной резистентности.

Поскольку использование противогрибковых средств для борьбы с поверхностными микозами, вызываемыми дерматофитами, становится все более распространенным, резистентность к антимикотикам приводит к высокой заболеваемости и социально-экономическим потерям среди людей, а также экономическим потерям среди животных. В связи с этим, мы провели этот обзор, чтобы

изучить растущую устойчивость грибковых патогенов, включая виды *Trichophyton*, и появление штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

**Цель:** Анализ научной информации о современном состоянии резистентности возбудителей дерматофитных инфекций кожи к противогрибковым препаратам.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе Google Scholar по следующим ключевым словам: «дерматомикозы», «резистентность», «устойчивость», «дерматофиты», «антимикотики». Всего было найдено 162 литературных источника, из которых для анализа был отобран 71 источник. **Критерии включения:** полнотекстовые публикации, изданные на английском и русском языках в течение последних 10 лет. **Критерии исключения:** абстракты, дубликаты статей, публикации ранее 2013 года, нерелевантные публикации. Исследование P.K. Mukherjee et al. от 2003 г. было отмечено нами, так как впервые описывает зарегистрированный случай резистентности дерматофитов к тербинафину.

**Результаты поиска.****Механизмы противогрибковой резистентности и ее оценка**

В возникновении противогрибковой резистентности у грибковых патогенов играют роль различные механизмы. Определенные виды грибов могут проявлять врожденную устойчивость к противогрибковым препаратам, то есть они естественным образом не подвержены влиянию противогрибкового средства даже при лечении обычно эффективными дозами. Например, первоначальная устойчивость дерматофитов к аллиламинам, таким как тербинафин, была впервые зарегистрирована в 2003 году [49]. Азолы, такие как флуконазол, естественно неэффективны против инфекций, вызванных плесенью, например видами *Aspergillus*. Напротив, устойчивость, которая развивается после воздействия противогрибковых препаратов, известна как вторичная или приобретенная устойчивость. Азолы обладают фунгистатическим действием (т.е. подавляют рост грибов), тогда как аллиламины обладают фунгицидным действием и способны убивать грибы [72, 32]. Следовательно, развитие приобретенной устойчивости к азолам у дерматофитов более вероятно по сравнению с аллиламинами. Кроме того, у дрожжей, таких как *Candida albicans*, часто наблюдается приобретенная устойчивость к флуконазолу [14]. Предыдущие исследования показали, что неудачи лечения тербинафином также могут быть связаны с факторами, связанными с хозяином или самим лечением, которые приводят к так называемой клинической резистентности [23]. Эти факторы включают

недостаточный режим лечения с точки зрения дозировки и продолжительности, а также плохое соблюдение пациентами режима лечения [69].

Устойчивость микроорганизмов к лекарственным средствам возникает, когда микроорганизм, например грибок, проявляет пониженную чувствительность к противогрибковому агенту. Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) и Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) разработали стандартизированный подход *in vitro* для оценки чувствительности к противогрибковым препаратам дрожжей, плесени и дерматофитов [3]. Этот метод основан на измерении минимальной ингибирующей концентрации и сравнение ее с клинической контрольной точкой. Хотя существуют установленные контрольные точки для распространенных патогенов, специфичных для конкретных лекарств и видов, таких руководств для редких дрожжевых грибков, плесени и дерматофитов нет. В отсутствие конкретных контрольных точек для редких грибов для определения верхнего предела восприимчивости в популяции дикого типа используются эпидемиологические пороговые значения [16]. Важно отметить, что тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам может быть затруднено из-за ненадежности некоторых лекарств (например, каспифунгина) и поведения некоторых видов (например, *Candida glabrata*), что делает стандартизированное тестирование менее надежным в этих случаях [15]. Хотя методы CLSI и EUCAST для определения минимальных ингибирующих концентраций могут иметь различия, приводящие к различным контрольным точкам, оба подхода основаны на понимании того, как противогрибковые препараты взаимодействуют с грибами на животных моделях и пациентах. Важно подчеркнуть, что не существует абсолютной прямой корреляции между минимальной ингибирующей концентрацией *in vitro* и клиническим ответом пациента. Чтобы решить проблему вариабельности ответа, лекарственная устойчивость классифицируется на основе вероятности успеха лечения, неопределенности в отношении его эффективности или вероятности неудачи лечения. Тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам служит ценным инструментом для выявления штаммов грибков, которые склонны приводить к неэффективности лечения, а также для мониторинга изменений чувствительности или появления новых механизмов устойчивости к лекарственным средствам с течением времени. Стоит отметить, что тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам обычно используется для оценки дрожжевых грибков, но официально не рекомендуется Американским обществом инфекционных заболеваний для оценки видов *Aspergillus* [53].

#### **Устойчивость к тербинафину**

Тербинафин обычно используется для эффективного лечения дерматофитных инфекций, таких как онихомикоз. Он известен своей высокой эффективностью. Устойчивость к тербинафину главным образом связана со специфическими генетическими мутациями, обнаруженными в гене скваленэпоксидазы (SQLE) [63]. Основной мишенью тербинафина является продукт этого гена. Интересно, что некоторые дерматофиты, такие как *T.*

*rubrum* и *T. interdigitale*, демонстрируют особый механизм устойчивости за счет усиления экспрессии гена салиллат-1-монооксигеназы, тем самым повышая их устойчивость к тербинафину. Более того, такие плесневые грибы, как *Aspergillus fumigatus*, могут приобретать устойчивость к тербинафину за счет существования экстраплазмидных копий гена SQLE [59]. Чтобы раскрыть эти инновационные механизмы устойчивости грибковых патогенов к тербинафину, ценную информацию может дать применение методов молекулярной биологии, таких как полимеразная цепная реакция в реальном времени, анализ мутаций и анализ экспрессии генов. Так, в Индии наблюдаются значительные изменения в эпидемиологии дерматофитий. Заболеваемость инфекциями *T. rubrum* снизилась, тогда как встречаемость новых типов штаммов *T. mentagrophytes/T. interdigitale* complex, особенно инфекции *T. mentagrophytes*, увеличивается [64]. Кроме того, появились сообщения о новом патогене *Trichophyton indotineae*, который отличается от *T. interdigitale* [34]. Несмотря на эти изменения, в Индии все чаще регистрируется вызывающая тревогу тенденция стойкой поверхностной дерматофитии, преимущественно резистентной к тербинафину (встречающаяся в диапазоне 16-77%) [13]. Различные факторы, такие как теплый и влажный климат, перенаселенность, ошибочный диагноз и неправильное использование комбинированных топических стероидов и противомикробных кремов, могут способствовать наблюдаемому росту резистентности к тербинафину [58]. Обеспокоенность выходит за пределы Индии, поскольку штаммы *Trichophyton*, устойчивые к тербинафину, были зарегистрированы в различных странах, включая Японию, Китай, Данию, Польшу, Бельгию, Германию, США, Канаду и Ближний Восток. [50]. Крайне важно признать, что может иметь место занижение данных о резистентности к тербинафину, поскольку рутинное тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам обычно не проводится в клинической практике [60]. Однако высокий уровень резистентности к тербинафину вызывает беспокойство, и решение этой растущей проблемы должно стать темой обсуждения и действий на глобальных форумах здравоохранения [22].

#### **Устойчивость к азолам**

Азолы представляют собой самую большую категорию противогрибковых препаратов. В настоящее время в клинической практике для лечения дерматофитий используются три поколения азолов. Первое поколение азолов включает в свою кольцевую структуру имидазол. Эти соединения, применяемые преимущественно местно (за исключением кетоконазола), имеют ограниченную биодоступность при пероральном приеме и демонстрируют высокий уровень токсичности при системном применении. И наоборот, второе и третье поколения азолов характеризуются триазольной кольцевой структурой, отличающей их от имидазольного состава, обнаруженного в первом поколении [42]. Сообразимый уровень устойчивости к азолам у дерматофитов составляет 19% [52]. Механизмы устойчивости к азолам у дерматофитов до конца не изучены, но экспериментальные исследования предложили потенциальные механизмы, включая отток лекарственного средства. Ключевой аспект высокого

уровня устойчивости к азолам у патогенных грибов вращается вокруг энергозависимого оттока, которому способствуют мембраносвязанные транспортеры, при этом ключевую роль играет суперсемейство транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC). Эти транспортеры обладают способностью выводить нежелательные вещества из клеток, а устойчивость к триазолам у различных грибов связана со сверхэкспрессией специфических транспортеров ABC, особенно из семейства ABCG (PDR) [39, 67]. У дерматофитов существование переносчиков ABC было подтверждено в экспериментальных исследованиях, при этом имеются данные, свидетельствующие об их участии в патогенности, как это видно на изолятах *T. rubrum*, устойчивых к множеству противогрибковых препаратов [46]. 14 $\alpha$ -ланостеролдеметилаза, которая необходима для действия лекарств, регулируется геном *Erg11* [18]. У дрожжей устойчивость к азолам часто связана с такими механизмами, как сверхэкспрессия генных продуктов и мутации *Erg11*, но эти специфические механизмы до сих пор не наблюдались у дерматофитов [68]. В ответ на стресс, вызванный окружающей средой и лекарствами, дерматофиты продемонстрировали секрецию разнообразных белков как часть своей адаптивной реакции. Определенные белки, в том числе белки теплового шока, такие как *hsp70*, *hsp90* и *RacC*, вносят значительный вклад в вирулентность дерматофитов [40]. Хотя точная связь между этими белками и устойчивостью к лекарствам не совсем понятна, существует гипотеза, что адаптация к стрессу позволяет клетке противостоять присутствию лекарств и может способствовать постепенному развитию более устойчивых механизмов резистентности с течением времени [54]. Кроме того, воздействие противогрибковых и цитотоксических препаратов в субингибирующих концентрациях вызывает стрессовые реакции, приводящие к усилению экспрессии генов, связанных с клеточной детоксикацией, оттоком лекарств и сигнальными путями. Этот механизм, вероятно, играет роль в толерантности к лекарствам. Учитывая это, изучение ингибирования белков теплового шока можно считать потенциальным направлением для будущих исследований в области разработки противогрибковых препаратов [38]. Ввиду ограниченного успеха в лечении поверхностных грибковых инфекций с помощью существующих методов лечения были разработаны новые противогрибковые препараты триазола с целью достижения более высокой эффективности и более эффективной борьбы с устойчивыми инфекциями. Были зарегистрированы случаи, когда грибковые инфекции кожи, которые изначально были устойчивы к первичному противогрибковому лечению, такому как тербинафин и итраконазол, показали положительные ответы на позаконазол и вориконазол – пероральные триазолы нового поколения [30, 51, 25]. Тем не менее, крайне важно подчеркнуть, что может возникнуть устойчивость и к этим более современным препаратам. Позаконазол продемонстрировал фунгицидную активность против видов *Candida* и *Aspergillus* *in vitro* и иногда используется не по назначению для лечения поверхностных микозов. Однако сообщалось, что грибы окружающей среды, такие как определенные виды *Aspergillus*, изредка вызывающие онихомикоз, проявляют устойчивость к позаконазолу. Эта

устойчивость связана с мутациями в генах, кодирующих 14 деметилаз  $\alpha$ -стерола (*сур51А* и *сур51В*) – важных компонентов биосинтеза стероидов грибов [55]. Развитие резистентности к этим новым азольным противогрибковым препаратам может быть связано с перекрестной резистентностью к другим триазолам, таким как итраконазол или флуконазол, из-за их сопоставимых механизмов действия. Очевидно, чтобы решить эту проблему и сохранить эффективность существующих противогрибковых препаратов, необходимо усовершенствовать стратегии таргетного воздействия.

#### Устойчивость к гризеофульвину

Гризеофульвин, оригинальный системный противогрибковый препарат для лечения дерматофитоза, быстро накапливается в роговом слое, но его концентрация также быстро снижается после прекращения лечения, поскольку у него отсутствуют специфические механизмы удержания в роговом слое. Кроме того, пот может еще больше вымыть этот препарат из рогового слоя кожи. Механизмом его действия можно объяснить длительные сроки лечения, продолжающиеся недели и даже месяцы, необходимые при терапии дерматофитий гризеофульвином. Этот механизм включает ингибирование агрегации микротрубочек и требует значительного времени, чтобы дерматофиты стали нежизнеспособными, учитывая их медленный рост. Данные из разных стран сообщают о случаях появления изолятов дерматофитов, устойчивых к гризеофульвину [71]. Например, недавнее исследование, проведенное в Индии, показало, что гризеофульвин продемонстрировал ограниченную эффективность при моде минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на уровне 4 мкг/мл. Примерно 98% изолятов в этом исследовании имели МИК, равную или превышающую 2 мкг/мл. В другом исследовании, проведенном в той же стране, сообщалось, что гризеофульвин был наименее эффективным препаратом *in vitro* с модальной МИК 32 мкг/мл. В обоих исследованиях преобладающим видом был *T. interdigitale*. Примечательно, что некоторые исследователи заметили, что активность гризеофульвина *in vitro* в отношении *T. mentagrophytes* оказывается ниже, чем его активность в отношении *T. rubrum* [56]. Хотя точный механизм действия гризеофульвина остается неустановленным, есть данные, свидетельствующие о том, что при воздействии гризеофульвина у четырех видов *Trichophyton* с нарушенными генами *MDR2* наблюдалось повышенное содержание транскриптов *MDR4* [41]. Более того, была документально подтверждена повышенная экспрессия *Tg MDR1* в ответ на воздействие гризеофульвина. Это указывает на то, что эффлюксные насосы могут играть роль в придании устойчивости к гризеофульвину [14].

#### Развитие резистентности к недавно одобренным противогрибковым препаратам на основе триазола

В области борьбы с поверхностными грибковыми инфекциями, где наблюдается нехватка действительно эффективных методов лечения, появление новых триазольных противогрибковых препаратов представляет собой значительный шаг вперед. Эти инновационные противогрибковые препараты были тщательно разработаны, чтобы продемонстрировать повышенную эффективность, устранить ограничения существующих методов лечения и более эффективно бороться с

устойчивыми инфекциями. В медицинской среде имеется множество случаев, когда традиционные подходы, такие как первичная противогрибковая терапия тербинафином и итраконазолом, сталкивались с огромными проблемами в условиях устойчивых грибковых инфекций. Однако появление позаконазола и вориконазола, принадлежащих к новому классу триазолов, дало новую надежду. В отчетах имеется множество подробно описанных случаев, когда эти передовые противогрибковые препараты продемонстрировали хорошую эффективность, обеспечив терапевтическую спасательную линию для случаев, которые ранее не ответили на традиционные методы лечения [9, 35]. Хотя появление новых противогрибковых препаратов, таких как позаконазол, несомненно, привело к трансформационному сдвигу в терапевтическом поле, резистентность по-прежнему остается потенциальной проблемой. Как и в случае с любым новым классом лекарств, существует необходимость постоянной бдительности и исследований для мониторинга и понимания возникновения резистентности к этим многообещающим методам лечения. Позаконазол, передовой триазол для перорального применения, показал значительные перспективы *in vitro* и нашел применение за пределами первоначально обозначенного использования, особенно при лечении поверхностных микозов. Задokumentирована его фунгицидная активность, особенно в отношении видов *Candida* и *Aspergillus*, что означает значительный шаг вперед в области противогрибковых исследований. Однако крайне важно признать, что лабораторные условия могут не в полной мере отражать сложности реальных клинических сценариев, где такие факторы, как переменные, специфичные для пациента, и микробная адаптация, могут влиять на эффективность этих препаратов. Поскольку медицинское сообщество продолжает изучать и использовать потенциал позаконазола и аналогичных препаратов, динамическое взаимодействие между эффективностью препарата и развитием резистентности остается областью, требующей тщательного исследования для обеспечения устойчивой эффективности этих ценных терапевтических средств [36]. Несмотря на успехи, достигнутые в противогрибковых исследованиях, сохраняются проблемы, связанные с грибами окружающей среды, особенно видами *Aspergillus*, которые были идентифицированы как возбудители онихомикоза. Заметная неудача возникает в контексте позаконазола, мощного противогрибкового средства, относящегося к классу пероральных триазолов нового поколения. Появились сообщения, указывающие на случаи устойчивости к позаконазолу среди грибов окружающей среды, и это явление связано с мутациями в важнейших генах, кодирующих 14 деметилаз альфа-стерола, в частности *сур51А* и *сур51В*. Эти деметилазы играют незаменимую роль в сложном процессе биосинтеза стероидов грибов. Появление мутаций в этих генетических компонентах подрывает эффективность позаконазола, поскольку изменения в этих ключевых генах мешают способности препарата оказывать фунгицидное действие. Это открытие не только подчеркивает адаптивность грибов окружающей среды, но также подчеркивает необходимость постоянного изучения и адаптации противогрибковых стратегий для решения проблем, развивающихся в сфере грибковых инфекций. Поиск

инновационных решений и четкое понимание генетических основ резистентности остаются задачами в продолжающейся борьбе со сложностями онихомикоза и связанных с ним грибковых заболеваний [2, 27]. Более того, в пределах спектра видов *Candida*, включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*, существует потенциал устойчивости к вориконазолу – триазольному противогрибковому средству, разработанному как синтетическое производное флуконазола. Вориконазол, хотя и был одобрен FDA в 2002 году для лечения кожного кандидоза, расширяет свое применение за счет использования при лечении различных поверхностных грибковых инфекций. Однако известны случаи, когда определенные штаммы *Candida* проявляют устойчивость к этому варианту терапии [14]. Сложная динамика резистентности включает в себя множество факторов, возможно, включая генетические вариации внутри вида *Candida*, которые препятствуют целевому действию препарата. Поскольку механизм действия вориконазола основан на ингибировании синтеза эргостерола грибов посредством вмешательства в ферментную систему цитохрома P450, изменения в этих путях могут привести к резистентности. Это подчеркивает необходимость продолжения исследований для анализа молекулярных нюансов механизмов резистентности, что позволит усовершенствовать стратегии лечения и разработать альтернативные подходы для эффективного противодействия видам *Candida*, которые могут ускользнуть от воздействия вориконазола. При противогрибковой терапии необходимо всестороннее понимание закономерностей резистентности для оптимизации результатов лечения и обеспечения продолжительной эффективности доступных терапевтических вариантов [5]. Возникновение резистентности к этим новым азолам представляет собой сложное явление, которое часто связывают с перекрестной резистентностью, возникающей в результате применения других триазолов, таких как итраконазол или флуконазол. В первую очередь это связано с тем, что данные соединения имеют схожий механизм действия, тем самым создавая потенциальную уязвимость перед развивающейся устойчивостью грибов. Заметным кандидатом при поиске усовершенствованных противогрибковых стратегий является равуконазол – новый триазольный противогрибковый препарат, который продемонстрировал многообещающую активность *in vitro* против широкого спектра грибковых патогенов. Спектр эффективности равуконазола распространяется на дерматофиты и различные виды *Candida*, демонстрируя его потенциал как универсального терапевтического средства. Кроме того, его ограниченная, но примечательная активность против недерматофитных плесеней, таких как *S. brevicaulis* и виды *Fusarium*, дает возможность его более обширного применения в борьбе с широким спектром грибковых инфекций. Исследование таких новых соединений не только разнообразит терапевтический арсенал, но и обещает преодолеть существующие проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью, тем самым открывая путь к более эффективному лечению грибковых инфекций в различных клинических условиях [70]. Согласно нынешнему пониманию, устойчивость клинических штаммов к равуконазолу или его пролекарству фосравуконазолу

остаётся неизведанной территорией, и на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая резистентности. Отсутствие документированной резистентности особенно примечательно, учитывая одобрение фосраваконазола в Японии в 2018 году для лечения дерматомикозов, что подчеркивает эффективность и надежность этого антимикотического препарата при лечении грибковых инфекций. Редкость или отсутствие резистентности до сих пор служит положительным индикатором надежности раваконазола и его пролекарства в клиническом применении. Однако бдительность и постоянный надзор имеют первостепенное значение, учитывая динамичный характер эволюции микроорганизмов и возможность развития устойчивости с течением времени. Отсутствие документально подтвержденной устойчивости к раваконазолу и фосраваконазолу открывает возможности для их дальнейшего изучения и использования в клинических условиях, что вносит ценный вклад в текущие усилия по борьбе с грибковыми инфекциями, особенно с теми, которые устойчивы к традиционным методам лечения. Регулярный мониторинг и исследования необходимы для того, чтобы предупредить потенциальные проблемы и обеспечивать устойчивую эффективность раваконазола в развивающейся сфере противогрибковой терапии [33].

#### **Устойчивость к местным противогрибковым средствам**

Местные противогрибковые препараты играют ключевую роль в терапии дерматофитий, предлагая локализованный и эффективный подход к лечению. Среди них следует отметить различные лекарственные формы, такие как аморолфин (широко используемый в Европе), таваборол (известный выбор в США), циклопирокс (используемый как в США, так и в Канаде), эфинаконазол (используемый в США, Канаде и Японии), и луликоназол (основной продукт в Японии). Широкое использование этих средств местного применения обусловлено присущими им преимуществами, включая снижение риска системных побочных эффектов и ограниченный потенциал лекарственного взаимодействия. В области чувствительности дерматофитов к местным противогрибковым препаратам появление естественных мутантов с низкой чувствительностью является редким явлением. Доступная литература подчеркивает нехватку сообщений, подтверждающих устойчивость к этим препаратам местного применения, что еще раз подчеркивает их эффективность в лечении дерматофитий. Эта редкость позволяет предположить, что упомянутые противогрибковые средства местного применения сохранили свою эффективность против природных штаммов дерматофитов. Однако важно признать динамическую природу эволюции грибов, и одним заметным исключением является документированная устойчивость *in vitro* к таваборолу. Такая устойчивость наблюдалась у *T. rubrum*, охватывая как эталонные штаммы, так и клинические изоляты. Возникновение резистентности к таваборолу может быть связано с наличием субингибирующих концентраций препарата в ногтевой пластинке и подногтевом пространстве [43]. Документально подтверждено, что таваборол проявляет низкую активность против видов *Candida* и *Aspergillus* по сравнению с тербинафином и азолами, за исключением

флуконазола [1]. Также установлено, что более низкая чувствительность к таваборолу не приводит к перекрестной резистентности к другим противогрибковым препаратам, включая тербинафин, итраконазол, аморолфин и эфинаконазол. Более того, в 2019 году D. Monti et al. показали, что эфинаконазол может вызывать резистентность у *T. rubrum*. Резистентные штаммы *T. rubrum* также продемонстрировали перекрестную устойчивость к итраконазолу, но не к циклопироксу или аморолфину, что может быть связано с аналогичным механизмом действия азолов [47]. Интересно, что на сегодняшний день циклопирокс не продемонстрировал какого-либо потенциального развития резистентности у *T. rubrum* из-за его уникального механизма действия с низким потенциалом развития резистентности [26]. Имеются ограниченные данные о чувствительности *in vitro* дерматофитов и плесневых грибов окружающей среды к новому луликоназолу, который первоначально был одобрен FDA в 2013 году для лечения дерматофитии стоп и дерматофитии тела, вызванных *T. rubrum*, а затем одобрен в Японии в 2016 г. для лечения онихомикоза [28, 4, 62].

Этот вывод подчеркивает необходимость постоянного наблюдения и исследований для мониторинга потенциальных изменений в структуре восприимчивости и оказания помощи врачам в адаптации стратегий лечения для решения возникающих проблем при лечении дерматофитий (88). Местные противогрибковые средства относительно безопасны при длительном применении и обладают устойчивой эффективностью, тем не менее, их неконтролируемое применение может привести к потенциальному развитию резистентности [57].

#### **Перекрестная и множественная резистентность к противогрибковым препаратам**

Мутанты, устойчивые к тербинафину, проявляют перекрестную устойчивость к другим ингибиторам SQLE, что соответствует механизму, связанному с мутациями гена SQLE. Примечательно, что аморолфин оказывает ограниченное ингибирующее действие на скваленэпоксидазу наряду с влиянием на C-14-редуктазу и C8-изомеразу [7]. Исследование, проведенное E. Ghelardi et al. (2014) показали, что последовательное субкультивирование с субингибирующими концентрациями препарата приводило к заметному повышению МИК для тербинафина, итраконазола и аморолфина, при этом резистентность появлялась с высокой частотой [24]. Тем не менее, не было выявлено мутантов, устойчивых к циклопироксу. В отдельном исследовании штаммы, культивированные с флуконазолом, продемонстрировали повышенные МИК как для флуконазола, так и для итраконазола, а также штаммы, культивированные с итраконазолом, продемонстрировали более высокие МИК как для итраконазола, так и для флуконазола, что указывает на наличие перекрестной резистентности [29].

Хотя и нечасто, но выявляются вспышки, вызванные изолятами *Trichophyton* с множественной лекарственной устойчивостью, посредством комплексного полногеномного секвенирования и тестирования противогрибковой чувствительности [17, 44]. Изоляты *Trichophyton* из Индии, принадлежащие к комплексу *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale*, продемонстри-

ровали устойчивость к множеству противогрибковых препаратов. Эта резистентность включала тербинафин, гризеофульвин и азола, такие как итраконазол, флуконазол и вориконазол [66, 10]. Примечательно, что случаи инфекций, вызванных *T. mentagrophytes*, устойчивых к тербинафину, успешно лечатся местным применением циклопироксоламина и миконазола. Недавние обновления Центров по контролю и профилактике заболеваний подчеркивают рост числа видов *Candida* и *Aspergillus* с множественной лекарственной устойчивостью [37]. Сюда входят случаи приобретенной устойчивости к азолам и эхинокандинам, как по отдельности, так и в комбинации, как это наблюдалось у *Candida glabrata* [20]. Кроме того, *Candida auris* – новый патоген, известный своей склонностью вызывать тяжелые инвазивные инфекции и высокий уровень смертности в более чем 20 странах, показал устойчивость к нескольким категориям противогрибковых препаратов. [19]. Исследования *in vitro* выявили потенциальную эффективность триазолов, таких как равуконазол, для лечения лекарственно-устойчивого кандидоза, предлагая альтернативный путь лечения [12].

#### Преодоление противогрибковой резистентности

Для борьбы с противогрибковой устойчивостью применялись различные тактики, включая более высокие противогрибковые дозы, усовершенствованные системы доставки лекарств для оптимизации существующей противогрибковой эффективности, использование комбинированного противогрибкового лечения, хирургическое вмешательство при изолированных инфекциях, иммуномодуляцию и исследование экспериментальных противогрибковых средств [65]. Интенсивность дозы, хотя формально и не изучалась в контролируемых клинических исследованиях, подтверждается клиническими данными, которые позволяют предположить, что высокие дозы флуконазола являются безопасным и эффективным средством лечения чувствительных дозозависимых видов *Candida*. Недавние фармакодинамические исследования еще больше подтверждают целесообразность увеличения доз флуконазола для лечения таких штаммов *Candida*. Примечательно, что результаты моделирования инфекций на животных, проведенного D. Andes и его коллегами, а также A. Louie и его коллегами, указывают на то, что микологическая эффективность флуконазола связана с достижением соотношения площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации в диапазоне от 25 до 50 [14].

Из-за сложного и стойкого течения многих грибковых инфекций идея комбинирования нескольких противогрибковых препаратов получила распространение как стратегия повышения эффективности лечения, смягчения развития резистентности и потенциального уменьшения побочных эффектов. Важно отметить, что, за исключением криптококкового менингита, в настоящее время нет клинических доказательств, подтверждающих превосходство комбинированной противогрибковой терапии над лечением одним препаратом при рефрактерных грибковых инфекциях [11]. Имеющиеся в настоящее время скудные данные указывают на то, что комбинация нескольких противогрибковых агентов может потенциально препятствовать возникновению вторичной

резистентности или снижать вероятность отбора штаммов грибов с врожденной устойчивостью. Среди немногих опубликованных исследований большинство предполагают, что комбинации, включающие амфотерицин В и флуцитозин, доказали свою эффективность в уменьшении возникновения резистентности к флуцитозину [8].

Растущие сложности, связанные с устойчивостью к противогрибковым препаратам, и появление прогрессивно устойчивых штаммов грибов усилили насущную потребность в разработке новых противогрибковых методов лечения. В настоящее время несколько новых противогрибковых соединений проходят оценку в клинических испытаниях фазы II–III [61, 48]. Среди них несколько инновационных триазольных противогрибковых средств, таких как вориконазол, позаконазол и, возможно, равуконазол, демонстрируют многообещающую эффективность как *in vitro*, так и *in vivo* против конкретных видов дрожжей и плесени, устойчивых к флуконазолу и итраконазолу. То, что эти препараты доступны в пероральных формах, позволяет проводить расширенную амбулаторную терапию. Однако, учитывая, что все эти противогрибковые препараты имеют один и тот же сайт-мишень (14 $\alpha$ -деметилаза), существуют опасения по поводу потенциальной перекрестной резистентности между старыми и новыми триазолами [45].

**Выводы.** Неизбирательное безрецептурное использование противогрибковых препаратов при лечении дерматофитии ускорило рост противогрибковой резистентности. Микробиологическая противогрибковая резистентность определяется факторами, связанными с заражающим организмом, что обычно определяется генетическими изменениями. Клиническая противогрибковая резистентность, с другой стороны, обусловлена факторами, связанными с хозяином или лечением. В настоящее время хорошо известно, что широко используемые против дерматофитов противогрибковые средства, такие как азола и тербинафин, являются потенциальными индукторами резистентности. Однако полногеномное секвенирование дерматофитов поможет исследователям лучше понять патогенез грибковых заболеваний кожи и связанную с ними лекарственную устойчивость, что потенциально приведет к новым подходам к борьбе с противогрибковой устойчивостью. Кроме того, использование комбинированной терапии дает преимущество за счет синергетического действия различных противогрибковых препаратов с расширенным спектром активности, что может играть важную роль в снижении противогрибковой резистентности. Значительный прогресс был достигнут в нашем понимании биологии и диагностики устойчивости к противогрибковым препаратам. Однако сложные медицинские ситуации, с которыми сталкиваются пациенты, имеющие дело с резистентными микозами, в настоящее время затрудняют разработку простых методов выявления, предотвращения и устранения устойчивости к противогрибковым препаратам. Продолжающиеся исследования как в доклинической, так и в клинической сфере могут пролить свет на значение рутинного тестирования чувствительности *in vitro* в случаях рефрактерных микозов, а также изучить инновационные клинические подходы, направленные на борьбу с



устойчивостью патогенных грибов к противогрибковым препаратам.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Abastabar M., Haghani I., Shokohi T. et al. Low In Vitro Antifungal Activity of Tavaborole against Yeasts and Molds from Onychomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018. N 12 (62). e01632-18.
2. Abastabar M., Hosseini T., Valadan R. et al. Novel Point Mutations in cyp51A and cyp51B Genes Associated with Itraconazole and Posaconazole Resistance in *Aspergillus clavatus* Isolates. *Microbial Drug Resistance*. 2019. N 25(5). P. 652-662.
3. Arendrup M. C., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W. W. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*. 2013. N 6 (16). C. 81-95.
4. Baghi N., Shokohi T., Badali H. et al. In vitro activity of new azoles luliconazole and laniconazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates. *Medical Mycology*. 2016. N 7 (54). P. 757-763.
5. Beardsley J., Halliday C.L., Chen S. C., Sorrell T. C. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: Perspectives from the bench and the bedside. *Future Microbiology*. 2018. 13(10). P. 1175-1191.
6. Bishnoi A., Vinay K., Dogra S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2018. N 3 (18). P. 250-251.
7. Campoy S., Adrio J. L. Antifungals // *Biochemical Pharmacology*. 2017. N 133. P. 86-96.
8. Chandra J., Ghannoum M.A. Flucytosine Treatment and Resistance Mechanisms. *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance* / ed. by D. L. Mayers et al. Springer International Publishing, 2017. P. 407-413.
9. Chen E., Ghannoum M., Elewski B. E. Treatment-resistant tinea corporis, a potential public health issue. *The British Journal of Dermatology*. 2021. N 1 (184). P. 164-165.
10. Das S., De A., Saha R. et al. The Current Indian Epidemic of Dermatophytosis: A Study on Causative Agents and Sensitivity Patterns. *Indian Journal of Dermatology*. 2020. N 2 (65). P. 118-122.
11. Day J. N., Chau, T. T., Wolbers M. et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2013. N 14 (368). P. 1291-1302.
12. Dong J., Liang G., Zheng H. et al. In Vitro activity of ravuconazole against *Candida auris* and vaginal *Candida* isolates // *Mycoses*. 2021. N 6 (64). P. 651-655.
13. Ebert A., Monod M., Salamin K. et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020. N 7 (63). P. 717-728.
14. Eltokhy A. K., El-Abbasi A. M., Eltoukhi M. K., Iahbib Seddiki S. M., Ghannoum M. A. The Escalating Specter of Antifungal Resistance in Superficial Mycoses. *Preprints*. 2023. N 1. P.7-14.
15. Espinel-Ingroff A., Arendrup M. C., Pfaller M. A. et al. Interlaboratory Variability of Caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST Methods: Should the Clinical Laboratory Be Testing This Agent? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. N 12 (57). P. 5836-5842.
16. Espinel-Ingroff A., Pfaller M. A., Bustamante B. et al. Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight *Candida* species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. N 4 (58). P. 2006-2012.
17. Fattahi A., Shirvani F., Ayatollahi A. et al. Multidrug-resistant *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. *International Journal of Dermatology*. 2021. N 6 (60). P. 686-692.
18. Feng W., Yang J., Xi Z. et al. Mutations and/or Overexpressions of ERG4 and ERG11 Genes in Clinical Azoles-Resistant Isolates of *Candida albicans*. *Microbial Drug Resistance*. 2017. N 5 (23). P. 563-570.
19. Forsberg K., Woodworth K., Walters M. et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Medical Mycology*. 2019. N 1 (57). P. 1-12.
20. Frías-De-León M. G., Hernández-Castro R., Conde-Cuevas E. et al. *Candida glabrata* Antifungal Resistance and Virulence Factors, a Perfect Pathogenic Combination. *Pharmaceutics*. 2021. N 10 (13). P. 1529.
21. Garcia-Rubio R., Monteiro M., Mellado E. Azole Antifungal Drugs: Mode of Action and Resistance. *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier, 2018. P. 427-437.
22. Gaurav V., Bhattacharya S. N., Sharma N. et al. Terbinafine resistance in dermatophytes: Time to revisit alternate antifungal therapy. *Journal De Mycologie Medicale*. 2021. N 1 (31). P. 101087.
23. Ghannoum M., Isham N. Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? *PLOS Pathogens*. 2014. N 6 (10). C. e1004105.
24. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A. et al. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. N 5 (58). P. 2825-2829.
25. Gu D., Hatch M., Ghannoum M., Elewski B. E. Treatment-resistant dermatophytosis: A representative case highlighting an emerging public health threat. *JAAD Case Reports*. 2020. N 11 (6). P. 1153-1155.
26. Gupta A. K., Venkataraman M. Antifungal resistance in superficial mycoses. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022. N 33(4), P. 1888-1895.
27. Hivary S., Fatahinia M., Halvaezadeh M., Zarei A. Luliconazole, a New Antifungal, vs Amphotericin B, Voriconazole, Posaconazole and Caspofungin against

Clinical and Environmental Aspergillus Nigri Complex. bioRxiv. 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/541185>

28. Hivary S., Fatahina M., Halvaezadeh M., Mahmoudabadi A. Z. The potency of luliconazole against clinical and environmental Aspergillus nigri complex. Iranian Journal of Microbiology. 2020. N 11(6). P. 510-519.

29. Hryniewicz-Gwozdz A., Kalinowska K., Plomer-Niezgoda E., Bielecki J., Jagielski T. Increase in Resistance to Fluconazole and Itraconazole in Trichophyton rubrum Clinical Isolates by Sequential Passages In Vitro under Drug Pressure. Mycopathologia. N 176. P. 49-55.

30. Hsieh A., Quenan S., Riat A., Toutous-Trellu L., Fontao L. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis. Journal De Mycologie Medicale. 2019. N 4 (29). P. 352-355.

31. Jabet A., Brun S., Normand A.C. et al. Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France. Emerging Infectious Diseases. 2022. N 1 (28). P. 229-233.

32. Jiang Y., Luo W., Verweij P. E. et al. Regional Differences in Antifungal Susceptibility of the Prevalent Dermatophyte Trichophyton rubrum. Mycopathologia. 2021. N 1(186). P. 53-70.

33. Kano R., Hiruma J., Yokota M. et al. In Vitro Ravuconazole Susceptibility of Anthropophilic Dermatophyte Strains Isolated from Japanese Patients. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2020. N 3 (73). P. 250-252.

34. Kano R., Kimura U., Kakurai M. et al. Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. Mycopathologia. 2020. N 6 (185). P. 947-958.

35. Kumar S., Kaur A., Kaur S. Autoimplantation Therapy in Extensive and Recalcitrant Dermatophytosis: A Case Series. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2021. N 1 (14). P. 34-37.

36. Leung S., Poulakos M. N., Machin J. Posaconazole: An Update of Its Clinical Use. Pharmacy. 2015. N 4 (3). P. 210-268.

37. Marquez L., Quave C. L. Prevalence and Therapeutic Challenges of Fungal Drug Resistance: Role for Plants in Drug Discovery. Antibiotics. 2020. N 4 (9). P. 150.

38. Martinez-Rossi N. M., Jacob T. R., Sanches P. R. et al. Heat Shock Proteins in Dermatophytes: Current Advances and Perspectives. Current Genomics. 2016. N 2 (17). P. 99-111.

39. Martinez-Rossi N. M., Bitencourt T.A., Peres N. T. et al. Dermatophyte Resistance to Antifungal Drugs: Mechanisms and Prospectus. Frontiers in Microbiology. 2018. N 9. P. 1108.

40. Martinez-Rossi N. M., Peres N. T. A., Rossi A. Pathogenesis of Dermatophytosis: Sensing the Host Tissue. Mycopathologia. 2017. N 1-2 (182). P. 215-227.

41. Martins M. P., Franceschini A. C. C., Jacob T. R., Rossi A., Martinez-Rossi N. M. Compensatory expression of multidrug-resistance genes encoding ABC transporters in dermatophytes. Journal of Medical Microbiology. 2016. N 7 (65). P. 605-610.

42. Mast N., Zheng W., Stout C.D., Pikuleva I.A. Antifungal Azoles: Structural Insights into Undesired Tight

Binding to Cholesterol-Metabolizing CYP46A1. Molecular Pharmacology. 2013. N 1 (84). P. 86-94.

43. Mazzantini D., Celandroni F., Calvignoni M., Lupetti A., Ghelardi E. In Vitro Resistance and Evolution of Resistance to Tavaborole in Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021. N 65(4). P. e02324-20.

44. McTaggart L. R., Cabrera A., Cronin K., Kus J. V. Antifungal Susceptibility of Clinical Yeast Isolates from a Large Canadian Reference Laboratory and Application of Whole-Genome Sequence Analysis To Elucidate Mechanisms of Acquired Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020. N 9 (64). C. e00402-20.

45. Monk B. C., Sagatova A. A., Hosseini P., Ruma Y. N., Wilson R. K., Keniya M. V. Fungal Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase: A target for next-generation antifungal design. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics. 2020. N 3 (1868). P. 140206.

46. Monod M., Feuermann M., Salamin K. et al. Trichophyton rubrum Azole Resistance Mediated by a New ABC Transporter, TruMDR3 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. N 11 (63). P. e00863-19.

47. Monti D., Mazzantini D., Tampucci S. et al. Ciclopirox and Efinaconazole Transungual Permeation, Antifungal Activity, and Proficiency To Induce Resistance in Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. N 10 (63). P. e00442-19.

48. Mota Fernandes C., Dasilva D., Haranahalli K. et al. The Future of Antifungal Drug Therapy: Novel Compounds and Targets. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021. N 2 (65). P. e01719-20.

49. Mukherjee P. K., Leidich S. D., Isham N., Leitner I., Ryder N. S., Ghannoum M. A. Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003. N 1 (47). P. 82-86.

50. Nenoff P., Verma S. B., Ebert A., Süß A., Fischer E., Auerswald E. Spread of Terbinafine-Resistant Trichophyton mentagrophytes Type VIII (India) in Germany- "The Tip of the Iceberg?". Journal of Fungi (Basel). 2020. N 4 (6). P. 207.

51. Nofal A., Fawzy M. M., El-Hawary E. E. Successful treatment of resistant onychomycosis with voriconazole in a liver transplant patient. Dermatologic Therapy. 2020. N 6 (33). P. e14014.

52. Pai V., Ganavalli A., Kikkeri N. N. Antifungal Resistance in Dermatology. Indian Journal of Dermatology. 2018. N 5 (63). P. 361-368.

53. Perlin D. S., Rautemaa-Richardson R., Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management // The Lancet. Infectious Diseases. 2017. N 12 (17). P. e383-e392.

54. Perlin D. S., Shor E., Zhao Y. Update on Antifungal Drug Resistance. Current clinical microbiology reports. 2015. N 2 (2). P. 84-95.

55. Roundtree M. T., Juvvadi P. R., Shwab E. K., Cole D. C., Steinbach W.J. Aspergillus fumigatus Cyp51A and Cyp51B Proteins Are Compensatory in Function and Localize Differentially in Response to Antifungals and Cell Wall Inhibitors. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020. N 10 (64). P. e00735-20.

56. Rudramurthy S. M., Shankararayan S.A., Dogra S. *et al.* Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* Associated with Allylamine Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018. N 5 (62). P. e02522-17.
57. Sahni K., Singh S., Dogra S. Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018. N 3 (9). P. 149-158.
58. Salehi Z., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M. Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2018. N 10 (37). P. 1841-1846.
59. Santos H. L., Lang E. A., Segato F., Rossi A., Martinez-Rossi N. M. Terbinafine resistance conferred by multiple copies of the salicylate 1-monoxygenase gene in *Trichophyton rubrum*. *Medical Mycology*. 2018. N 3 (56). P. 378-381.
60. Saunte D. M. L., Pereira-Ferreirós M., Rodríguez-Cerdeira C. *et al.* Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2021. N 7 (35). P. 1582-1586.
61. Seyedmousavi S., Rafati H., Ilkit M., Toloee A., Hedayati M. T., Verweij P. Systemic Antifungal Agents: Current Status and Projected Future Developments. *Methods in Molecular Biology* / ed. by T. Lion. Springer, 2017. P. 107-139.
62. Shimoyama H., Satoh K., Makimura K., Sei Y. Epidemiological survey of onychomycosis pathogens in Japan by real-time PCR. *Medical Mycology*. 2019. N 6 (57). P. 675-680.
63. Singh A., Masih A., Khurana A. *et al.* High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*. 2018. N 7 (61). P. 477-484.
64. Singh A., Masih A., Monroy-Nieto J. *et al.* A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal genetics and biology*. 2019. N 133. P. 103266.
65. Srinivasan A., Lopez-Ribot J. L., Ramasubramanian A.K. Overcoming antifungal resistance. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2014. N 11. P. 65-71.
66. Süß A., Uhrlaß S., Ludes A., Verma S. B., Monod M., Krüger C., Nenoff P. Extensive tinea corporis due to a terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* isolate of the Indian genotype in a young infant from Bahrain in Germany. *Der Hautarzt*. 2019. N 11 (70). P. 888-896.
67. Wilkens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *F1000Prime Reports*. 2015. N 7(14). doi:10.12703/P7-14
68. Xiang M. J., Liu J. Y., Ni P. H. *et al.* Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *FEMS yeast research*. 2013. N 4 (13). P. 386-393.
69. Yadav A., Jain K., Wang Y. *et al.* *Candida auris* on apples: diversity and clinical significance. *MBio*. 2022. N 13(2). P. e00518-22.
70. Yamaguchi H. Potential of Ravuconazole and its Prodrugs as the New Oral Therapeutics for Onychomycosis. *Medical Mycology Journal*. 2016. 57(4). P. E93-E110.
71. Yenişehirli G., Tunçoğlu E., Yenişehirli A., Bulut Y. In vitro activities of antifungal drugs against dermatophytes isolated in Tokat, Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2013. N 12 (52). P. 1557-1560.
72. Ghannoum M. Azole resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016. N 106(1). P. 79-86.

**Контактная информация:**

**Батпенова Гульнар Рыскельдыевна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», Президент Казахстанской ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов, г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: batpenova.g@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

**Алгастан Тогжан Орымбаевна** - PhD, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: khabdina.t@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

**Киян Владимир Сергеевич** – PhD, заведующий лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, Кургальжинское шоссе, здание 13/5; E-mail: kiyam@biocenter.kz; Телефон: +7 7172 70 75 78

**Перцух Юлия Сергеевна** - ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: pertukh.y@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

**Амантаев Дархан Мырзабекович** - ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: amantayev.d@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

**Автор-корреспондент:**

**Аймолдина Алма Аманжоловна** – магистр медицинский наук, докторант 2 года обучения по специальности 8D10102-Медицина, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2.

**E-mail:** aimoldina.a@mail.ru

**Телефон:** +7 705 963 21 64