



Актуализация сведений о микозах и противогрибковых препаратах для поиска эффективных платформ для производства новых соединений тиазолов

Т. Ф. Черных[✉], О. Ю. Богданова, Е. В. Флисюк, Ю. М. Коцур, К. О. Сидоров, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А

✉ Контактное лицо: Черных Татьяна Фёдоровна. E-mail: tatiana.odegova@pharminnotech.com

ORCID: Т. Ф. Черных – <https://orcid.org/0009-0000-1539-8013>;
О. Ю. Богданова – <https://orcid.org/0000-0002-4492-6599>;
Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
К. О. Сидоров – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>;
И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 10.07.2024

Статья принята в печать: 25.10.2024

Статья опубликована: 25.10.2024

Резюме

Введение. Сведения о микозах и противогрибковых препаратах современного типа зачастую носят отрывочный, несистематизированный характер, что требует корректировки.

Цель. Систематизировать новейшие сведения о грибах и микозах, средствах борьбы с ними и встречаемых на этом пути проблемах, осветить последние достижения в области синтеза и исследования активности 1,2,4-триазола как потенциального фунгицидного соединения.

Материалы и методы. Материалами служили опубликованные в передовых научных журналах исследования авторов, проведенные по всему миру, в области изучения грибов, противогрибковых препаратов, поиска новых противогрибковых средств.

Результаты и обсуждение. В статье представлен обзор современных сведений о морфобиологических особенностях грибов, актуализации их таксономии и номенклатуры, показана роль грибов в природе и развитии грибковых инфекций у человека и животных, структурированы сведения о классификации микозов и их возбудителях. Также приведены новейшие сведения о фармакологических свойствах основных существующих на настоящее время противогрибковых препаратов, механизмах формирования устойчивости к ним у грибов; в сравнительном аспекте с другими группами противомикотических препаратов показана перспективность азолов и их производных в качестве источников получения новых фунгицидных лекарственных и дезинфицирующих средств. Литературные исследования показали, что производные 1,2,4-триазола обладают широким спектром противогрибковой активности, которая распространяется и на другие виды активности.

Заключение. Значительная перспективность триазолов обусловлена в том числе и фунгицидным влиянием в отношении устойчивых штаммов грибов – возбудителей инфекций человека и животных. Преимуществом новых производных является и низкий уровень подавляющих грибы концентраций, низкая цитотоксичность, что позволяет в перспективе использовать их для внутривенного введения. Актуализация сведений о действенности новых противогрибковых соединений поможет исследователям систематизировать знания о свойствах азолов, что может способствовать поиску и разработке новых потенциальных кандидатов на противогрибковые препараты с высокой эффективностью и селективностью, способствовать формированию новых направлений исследований по поиску эффективных средств борьбы с микозами в различных сферах деятельности человека.

Ключевые слова: грибы, грибковые инфекции, противогрибковые препараты, азолы, триазолы, устойчивость

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Т. Ф. Черных и О. Ю. Богданова осуществляли сбор данных из литературных источников, проводили сбор и анализ полученных данных, отвечали за написание. Ю. М. Коцур и К. О. Сидоров проводили сбор и систематизацию материала, работали с табличным материалом, участвовали в написании текста. Е. В. Флисюк и И. А. Наркевич отвечали за

концепцию обзора, редактирование текста статьи, научное консультирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Для цитирования: Черных Т. Ф., Богданова О. Ю., Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Сидоров К. О., Наркевич И. А. Актуализация сведений о микозах и противогрибковых препаратах для поиска эффективных платформ для производства новых соединений тиазолов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):27–44. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1871>

Updating information of mycoses and antifungal medicines to find effective platforms for the production of new thiazole compounds

Tatyana F. Chernykh✉, Olga Yu. Bogdanova, Elena V. Flisyuk, Yuliya M. Kozur, Kirill O. Sidorov, Igor A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Tatyana F. Chernykh. **E-mail:** tatiana.odegova@pharminnotech.com

ORCID: Tatyana F. Chernykh – <https://orcid.org/0009-0000-1539-8013>;
Olga Yu. Bogdanova – <https://orcid.org/0000-0002-4492-6599>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
Yuliya M. Kozur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
Kirill O. Sidorov – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>;
Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 10.07.2024

Accepted: 25.10.2024

Published: 25.10.2024

Abstract

Introduction. Information about mycoses and antifungal drugs of the modern type is often fragmentary and unsystematic, which requires correction.

Aim. To systematize the latest information about fungi and mycoses, means of combating them and the problems encountered along the way, to highlight the latest achievements in the field of synthesis and research of the activities of 1,2,4-triazole as a potential fungicidal compound.

Materials and methods. The materials were the authors' research published in advanced scientific journals, conducted around the world in the field of studying fungi, antifungal drugs, and the search for new antifungal agents.

Results and discussion. The article provides an overview of current information on the morphobiological features of fungi, updating their taxonomy and nomenclature, shows the role of fungi in nature and the development of fungal infections in humans and animals, structured information on the classification of mycoses and their pathogens. The latest information is also provided on the pharmacological properties of the main currently existing antifungal drugs, the mechanisms of formation of resistance to them in fungi, in a comparative aspect with other groups of antimycotic drugs, the prospects of azoles and their derivatives as new fungicidal drugs and disinfectants are shown. Literature studies have shown that 1,2,4-triazole derivatives have a wide range of antifungal activity, which extends to other types of activity.

Conclusion. It was noted that the significant prospects of triazoles are due, among other things, to the fungicidal effect on resistant strains of fungi-pathogens of human and animal infections. The advantage of the new derivatives is the low level of concentrations suppressing fungi, low cytotoxicity, which allows them to be used for intravenous administration in the future. Updating information on the effectiveness of new antifungal compounds will help researchers systematize knowledge about the properties of azoles, which can contribute to the search and development of new potential candidates for antifungal drugs with high efficiency and selectivity, and contribute to the formation of new research directions for the search for effective means of combating mycoses in various fields of human activity.

Keywords: fungi, fungal infections, antifungal drugs, azoles, triazoles, resistance

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Tatyana F. Chernykh and Olga Yu. Bogdanova collected data from literary sources, collected and analyzed the data obtained, and were responsible for writing. Yuliya M. Kozur and Kirill O. Sidorov collected and systematized the material, worked with tabular material, and participated in writing the text. Elena V. Flisyuk and Igor A. Narkevich were responsible for the concept of the review, editing the text of the article, scientific consulting, and approval of the final version of the article for publication.

For citation: Chernykh T. F., Bogdanova O. Yu., Flisyuk E. V., Kozur Yu. M., Sidorov K. O., Narkevich I. A. Updating information of mycoses and antifungal medicines to find effective platforms for the production of new thiazole compounds. *Drug development & registration*. 2024;13(4):27–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1871>

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост грибковых инфекций среди населения и среди сельскохозяйственных и домашних животных обуславливает актуальность поиска инновационных противогрибковых средств. Некоторые фунгицидные средства перестают быть эффективными вследствие развития резистентности, различных побочных эффектов и высокой токсичности. Синтез и разработка ряда новых противогрибковых средств становится первостепенной задачей современной фармации. Одна из наиболее важных фармакофорных систем, доказавших свою многовекторную фармакологическую активность, – производное азола – 1,2,4-триазол. Мощная и широкая активность триазолов подтвердила, что они являются фармакологически значимыми фрагментами.

Цель этого обзора – систематизировать новейшие сведения о грибах и микозах, средствах борьбы с ними и встречаемых на этом пути проблемах, осветить последние достижения в области синтеза и исследования активности 1,2,4-триазола как потенциального фунгицидного соединения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами служили опубликованные в передовых научных журналах исследования авторов, проведенные по всему миру в области изучения грибов, противогрибковых препаратов, поиска новых противогрибковых средств. Проанализировано 75 источников литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика грибов и грибковых инфекций. Грибы являются самостоятельным царством живых организмов, насчитывающим порядка 150 тыс. видов, хотя предположения исследователей сводятся к гораздо большему разнообразию видов, которое, по меняющимся и все возрастающим оценкам, составляет от 1,5 до 13,2 млн видов [1–4]. Грибы являются вездесущими обитателями благодаря своим биологическим свойствам [5–7]:

- морфологическому дуализму (дрожжевая и гифальная форма клеток), обеспечивающему экологическую пластичность;
- гетеротрофному типу питания, обусловившему высокую развитость ферментных литических систем;
- множеству способов размножения и высокому репродуктивному потенциалу, позволяющему захватывать новые места обитания;
- ярко выраженным биосинтетическим, симбиотическим и антагонистическим способностям, развившимся благодаря обитанию в конкурентной среде.

Значительное биоразнообразие и сложная филогения грибов обусловила трудности их таксономии.

В настоящее время номенклатура грибов и грибоподобных организмов регулируется международным кодексом International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants (ICNafp), который исторически сформирован на базе Международного кодекса ботанической номенклатуры на Международном ботаническом конгрессе в Мельбурне в 2011 году. Мировое сообщество микологов готовит новое издание ICNafp каждые 6 лет на основании заседаний Международного микологического конгресса, включающего 20 ведущих микологов мира. Последние изменения внесены решением Номенклатурной секции XIX Международного ботанического конгресса, который состоялся в Шэньчжэне, Китай, в июле 2017 года, тем самым Шэньчжэньский кодекс сменил Мельбурнский кодекс номенклатуры грибов [3]. В настоящее время выделяют 4 отдела грибов: низшие – *Chytridiomycota* и *Zygomycota* и высшие – *Ascomycota* и *Basidiomycota*.

Грибы являются активными и важными участниками экосистем, обитают в воде и в почвах, образуют симбиотические или паразитические взаимоотношения с растениями, имеют экономическое значение как источники средств биоконтроля, биотоплива, продуктов питания и пищевых добавок, промышленных ферментов и фармацевтических препаратов.

Медицинское значение имеет малая доля грибов, с заболеваниями человека взаимосвязано примерно 100 видов [8–12]. При этом значительное число возбудителей вызывает болезни как у человека, так и у животных, что придает им существенное эпидемиологическое значение в ветеринарной практике. Инфицированные и больные животные могут составлять значительный риск для здоровья человека [13].

Инфекции, вызванные грибковыми возбудителями, обобщенно называются микозами и приводят к широкому спектру заболеваний, включая аллергии, поверхностные инфекции, дерматомикозы и инвазивные (глубокие и системные) микозы. Эпидемиологически микозы подразделяются на контактные (высокозаразные инфекции) и оппортунистические (присоединяющиеся в качестве вторичных инфекций при снижении иммунных сил) [8–10, 14].

Поверхностные, или суперфициальные, микозы обусловлены поверхностной колонизацией грибами без проникновения в ткани, поражают слущивающиеся эпителиоциты, преимущественно кератоциты, развиваясь в волосах, ногтях и роговом слое кожи. Кожные микозы или дерматомикозы – поверхностные инфекции кожи и/или слизистых оболочек различных участков тела. Подкожные микозы поражают подкожную паренхиму и соединительную ткань. Глубокие микозы являются наиболее трудно излечиваемыми инфекциями, опасны, поскольку поражают внутренние органы. Сведения о возбудителях контактных микозов показаны в таблице 1.

Оппортунистические микотические инфекции развиваются у иммунокомпрометированных лиц. Круг

Таблица 1. Основные контагиозные микозы и их возбудители [9, 10]

Table 1. The main contagious mycoses and their pathogens [9, 10]

Тип микозов Type of mycoses	Микоз Mycosis	Возбудитель The causative agent	Отдел грибов Mushroom section
Поверхностные, или суперфициальные, микозы Superficial mycoses	Разноцветный лишай Multicolored lichen	<i>Malassezia furfur</i>	<i>Basidiomycota</i>
	Себорейный дерматит Seborrheic dermatitis	<i>Malassezia furfur</i>	<i>Basidiomycota</i>
	Белая пьедра The white piedra	<i>Trichosporon beigeli</i>	<i>Basidiomycota</i>
	Черная пьедра The black piedra	<i>Piedraia hortae</i>	<i>Ascomycota</i>
	Черный лишай Black lichen	<i>Hortaea werneckii</i>	<i>Ascomycota</i>
Кожные микозы (дерматомикозы) Cutaneous mycoses (dermatomycoses)	Эпидермофития Epidermophytosis	<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Ascomycota</i>
	Микроспория Microsporia	род <i>Microsporum</i> genus <i>Microsporum</i>	<i>Ascomycota</i>
	Трихофития Trichophytosis	род <i>Trichophyton</i> genus <i>Trichophyton</i>	<i>Ascomycota</i>
Подкожные микозы Subcutaneous mycoses	Лобомикоз Lobomycosis	<i>Loboa lobo</i>	<i>Ascomycota</i>
	Мицетома Mycetoma	Рода <i>Exophiala</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Madurella</i> , <i>Leptosphaeria</i> , <i>Pseudallescheria</i> , <i>Curvularia</i> и др. Genus <i>Exophiala</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Madurella</i> , <i>Leptosphaeria</i> , <i>Pseudallescheria</i> , <i>Curvularia</i> , etc.	<i>Ascomycota</i>
	Подкожный мукомикоз Subcutaneous mucoromycosis	Рода <i>Absidia</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Saksenaea</i> , <i>Rhizomucor</i> и др. Genus <i>Absidia</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Saksenaea</i> , <i>Rhizomucor</i> , etc.	<i>Zygomycota</i>
	Подкожный энтомофторомикоз Subcutaneous entomophthoromycosis	<i>Basidiobolus ranarum</i>	<i>Basidiomycota</i>
		<i>Conidiobolus coronatus</i>	<i>Zygomycota</i>
	Хромобластомикоз Chromoblastomycosis	Рода <i>Fonsecaea</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Cladosporium</i> и др. Genus <i>Fonsecaea</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Cladosporium</i> , etc.	<i>Ascomycota</i>
Глубокие микозы Deep mycoses	Гистоплазмоз Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Ascomycota</i>
	Кокцидиомикоз Coccidiomycosis	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Ascomycota</i>
	Североамериканский бластомикоз North American blastomycosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Ascomycota</i>
	Южноамериканский бластомикоз South American blastomycosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	<i>Ascomycota</i>

их возбудителей широк, развиваются в основном у ВИЧ-инфицированных, иммунокомпроментированных лиц, онкологических пациентов, проходящих антибиотико-, химио- или радиотерапию, или зачастую как вторичные инфекции у лиц с тяжелыми вирусными или бактериальными инфекциями. К данной группе относят:

- ✓ Инфекции, вызываемые дрожжевыми грибами:
 - кандидоз (возбудители – грибы рода *Candida*, отдел *Ascomycota*);
 - криптококкоз (возбудитель – *Cryptococcus neoformans*, отдел *Basidiomycota*);
 - пневмоцистоз (возбудитель – *Pneumocystis carinii*, отдел *Ascomycota*).

- ✓ Инфекции, вызываемые гифальными грибами:
- псевдаллешериоз (возбудитель – *Pseudallescheria boydii*, отдел *Ascomycota*);
 - аспергиллез (возбудители – грибы рода *Aspergillus*, отдел *Ascomycota*);
 - гиалогифомикозы (возбудители – грибы родов *Beauveria*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis* и др., отдел *Ascomycota*);
 - феогифомикозы (возбудители – грибы родов *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Wangiella*, отдел *Ascomycota*);
 - зигомикозы (возбудители – грибы родов *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, отдел *Zygomycota*) [9, 10].

Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* и нитчатый гриб *Aspergillus fumigatus* на сегодняшний день являются наиболее важными причинами опасных для жизни оппортунистических инвазивных микозов. Около 10 % из более чем 200 видов рода *Aspergillus*, например *A. terreus*, *A. flavus* и *A. niger*, считаются патогенами для человека или оказывают другие неблагоприятные воздействия [15].

Примерно четверть всех видов дрожжей относится к роду *Candida* [16]. При этом общие оценки видовой разнообразия кандид существенно различаются в разных источниках и составляет от 150 до 200 видов [17]. Распространенность *C. albicans* в клинических образцах *Candida* составляет 50–70 %. Инфекция *Candida glabrata* обнаруживается в 20–25 % клинических образцов. Менее распространенные патогенные и условно-патогенные виды рода *Candida* включают *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis*. Клинические проявления кандидоза зависят от места локализации процесса и могут включать поверхностные кандидозы, кандидозы слизистых оболочек, поражения ногтей, кишечника, репродуктивного тракта [18–24]. Резистентность к лекарственным средствам у *C. albicans* появляется лишь при очень длительном использовании антимикотических препаратов [25]. Различные проявления инфекций *C. albicans* связаны с образованием биопленок на поверхности биоматериалов [26, 27]. Приспособленность к выживанию *C. albicans* позволяет им эффективно колонизировать хозяина и приводит к распространению инфекции, вызывая тяжелое воспаление слизистой оболочки у пострадавших людей [28].

Важным патогенным для человека грибом, имеющим клиническое значение, является гриб *Cryptococcus neoformans*. Криптококковые поражения, включая тяжелую пневмонию и криптококковый менингит, являются наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями среди больных СПИДом и людей с выраженными иммунодефицитами [29].

Микозы в целом редко поражают здоровых лиц с напряженным иммунитетом в противовес многим бактериальным и вирусным агентам [30–32].

В последнее время аккумулируются данные о том, что грибы обуславливают вторичные инфекции, ос-

ложнения основной инфекции или хронического состояния, все чаще занимают весомое место среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в стационарах, в значительной степени осложняя течение болезни. Тем самым грибы стали прочно занимать значимое место среди резистентных к антифунгальным препаратам возбудителей нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций и инфекций, связанных с медицинской и ветеринарной помощью [12, 33, 34].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность микозов составляет в зависимости от региональных особенностей от 20 до 70 % всех инфекционных патологий человека. В мире от тяжелых, глубоких микозов страдают более 300 млн человек [30]. Глубокие микозы ежегодно обуславливают 1,2–1,5 млн летальных исходов [35]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту инвазивных микозов, что приводит к значительной смертности. Так, например, в США заболеваемость сепсисом, вызванным патогенными грибами, увеличилась с 1991 г. по настоящее время более чем на 200 %, смертность от микозов увеличилась в 10 раз [30, 36]. Пандемия COVID-19 значительно усилила риск возникновения микозов [12]. Рост онкозаболеваний среди населения и применяемые методы жесткой терапии также способствуют росту микотической заболеваемости. В России микозы встречаются у 20 % населения, в Москве – у 25 %, при этом в возрасте от 70 лет и выше заболеваемость достигает 50 % [37]. Заболеваемость поверхностными дерматомикозами, вызываемыми *Microsporum* sp., флуктуирует на уровне более 50 случаев на 100 тыс. населения. Трихофития достигает 2,8 случаев на 100 тыс. населения [10, 38]. Являясь источником заражения человека, дерматомикозы домашних и сельскохозяйственных животных представляют собой значительную опасность и медико-социальную проблему во многих странах мира. Кроме того, эти инфекции наносят большой экономический ущерб сельскому хозяйству и животноводству [39]. Наиболее распространенными микозами в ветеринарной практике остаются микроспория и трихофития [40].

Тем самым следует отметить возрастающую роль грибковых инфекций в здравоохранении и ветеринарии, усугубление их течений, появление новых, устойчивых к антифунгальным препаратам видов и формирование резистентности у зарекомендовавших себя с этой стороны видов грибов, все возрастающие сложности в изучении и борьбе с микозами.

Классификация противогрибковых препаратов. Противогрибковые препараты на основании химического строения действующего вещества распределены на 5 основных групп (рисунок 1).

Полиены как антибиотики были внедрены в медицинскую и ветеринарную практику с 1950-х годов, механизм их действия хорошо изучен. Полиены, обладая мембраноактивными свойствами, создают в



Рисунок 1. Современная классификация антифунгальных лекарственных препаратов

Figure 1. Modern classification of antifungal drugs

мембранах грибов устойчивые гидрофильные каналы, в результате чего нарушаются осмотические свойства цитоплазмы и грибковые клетки теряют ионы и низкомолекулярные метаболиты, что делает невозможным восстановление клеток, возникает их гибель. Полиены в сравнении с остальными группами препаратов характеризуются максимальным спектром противогрибковой активности. Зигомицеты к полиенам малочувствительны, дерматомицеты – проявляют значительную устойчивость. При системном применении полиены активны в отношении большинства дрожжеподобных, мицелиальных и диморфных грибов (амфотерицин В). При локальном использовании активны только против *Candida* spp. (нистатин, натамицин, леворин) [9, 41].

В настоящее время исследователи работают над поиском механизма доставки в организм липидассоциированных форм амфотерицина В. Эти формы были получены еще в 1980-е годы, однако их использование ограничено малой биодоступностью. Среди данных форм известны:

- эквимольный комплекс амфотерицина В с липидами – абелсет;
- гидрофильный липосомальный амфотерицин В – амбизом;
- коллоидный дисперсионный амфотерицин В – амфоцил.

Данные формы имеют такие преимущества, как существенное снижение токсичности, лучшая переносимость, более высокие уровни накопления в крови, не проникают в ткань почек, эффективное противогрибковое воздействие при системных ми-

козах, редкость нежелательных реакций. Это позволяет использовать липидные комплексы амфотерицина В при неэффективности стандартного препарата при самых тяжелых формах глубоких микозов, у пациентов с почечной недостаточностью, возникшей нефротоксичности препарата, при ярко выраженных побочных реакциях на внутривенное введение назначенного другого противогрибкового препарата [42–44]. Азолы при приеме внутрь наиболее часто дают такие побочные реакции, как диспепсические нарушения, диарея, абдоминальная боль, атопии. При локальном использовании чаще возникает раздражение кожи. У липидассоциированных форм амфотерицина В нежелательные реакции возникают значительно реже.

Фармакологические свойства сведены в таблицу 2.

Азоловые противогрибковые средства в настоящее время имеют большое преимущество перед другими противогрибковыми препаратами в силу своих фармакологических свойств [9, 45]. Азолы связывают и ингибируют активный центр цитохром-Р-450-ланостерол-14-альфа-деметилазы (ЛС14АД). Цитохром-Р-450-ЛС14АД дрожжей участвует в важной стадии биосинтеза эргостерола. Поскольку ЛС14АД является мишенью азольных противогрибковых средств, этот фермент подвержен трансформациям, приводящим к устойчивости грибов к этой группе препаратов. У дрожжей ЛС14АД кодируется генами ERG11, у аспергиллов – Cyp51. Подавление ЛС14АД приводит к накоплению токсичных метилстеринов, что нарушает нормальную функцию плазмалеммы грибов. Тем самым осуществляется фунги-

Таблица 2. Полиеновые антибиотики

Table 2. Polyene antibiotics

Название Name of the drug	Год открытия Year of opening	Продуцент Producer	Спектр действия The spectrum of action	Лекарственные формы Dosage forms
Амфотерицин В Amphotericin B	1956	<i>Streptomyces nodosum</i>	При системном применении активно действует на большинство дрожжей, мицелиальных и диморфных грибов When applied systemically, it is active against most yeasts, mycelial and dimorphic fungi	Лиоф. порошок для инфузий, таблетки, мазь Liof. powder for infusions, tablets, ointment
Леворин levorin	1959	<i>Actinomyces levoris</i> Krass	При локальном применении действуют преимущественно на <i>Candida</i> spp. When applied topically, they act mainly on <i>Candida</i> spp.	Таблетки, мазь, гранулы для раствора для приема внутрь Tablets, ointment, granules for oral solution
Микогеπτин Mycoheptin	1955	<i>Streptoverticillium mycoheptini cum</i>		Таблетки, мазь Tablets, ointment
Нистатин Nystatin	1954	<i>Streptomyces noursei</i>		Крем, ректальные таблетки, суппозитории вагинальные Cream, rectal tablets, suppositories vaginal
Натамицин Natamycin	1955	<i>Streptomyces natalensis</i>		Крем, суппозитории вагинальные, таблетки вагинальные Cream, suppositories vaginal, vaginal tablets
Липидассоциированные формы амфотерицина В Lipid-associated forms of amphotericin B	1980	Полусинтетический Semi-synthetic	Активен в отношении <i>Candida</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus</i> spp. и др. гифальных грибов, таких как зигомикеты It is active against <i>Candida</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus</i> spp. and other hyphal fungi such as zygomycetes	Лиоф. порошок для инфузий Liof tablets for infusion powder

статический эффект азолов в отношении дрожжевых грибов и фунгицидный эффект в отношении мицелиальных грибов [46].

При этом у азолов, представляющих собой группу с наиболее широким спектром препаратов, имеются различия в некоторых фармакокинетических характеристиках:

- при пероральном приеме полная абсорбция наблюдается у вориконазола и в меньшей степени – у флуконазола;
- абсорбция позаконазола и итраконазола увеличивается при приеме пищи;
- все азолы, кроме позаконазола и итраконазола, имеют высокое распределение в тканях при низких концентрациях в плазме;
- позаконазол и итраконазол имеют высокое сродство к белкам плазмы и весьма низкую свободную фракцию;
- итраконазол аккумулируется в коже и ногтях в количествах, в несколько раз больших, чем в сыроворотке;

- итраконазол и кетоконазол плохо проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и гематофтальмический барьер (ГФБ);
- флуконазол хорошо проходит через ГЭБ и ГФБ, его уровень в спинномозговой жидкости может достигать 50–90 % от уровня в плазме.
Различия фармакологических свойства азолов определяют форму и варианты применения.

Расщепление азолов осуществляется с помощью изоферментов CYP450. Однако этот метаболический путь имеет нелинейную фармакокинетику с высоким риском взаимодействия с другими лекарственными средствами, что объясняется способностью азолов ингибировать изоферменты CYP450 [47]. Кетоназол отличается гепатотоксичностью. При системном применении азолы обуславливают следующие побочные реакции: абдоминальные боли, диспепсические проблемы, головные боли, нарушения печени, аллергические и гематологические реакции (тромбоцитопения, агранулоцитоз).

В таблицу 3 сведены фармакологические свойства азолов.

Аллиламины – синтетические препараты с преимущественно фунгицидным воздействием, обусловленным угнетением скваленэпоксидазы. Этот фермент совместно со скваленциклазой участвует в метаболическом пути трансформации сквалена в ланостерол – одной из промежуточных реакций синтеза эргостерола. В результате накопления сквалена происходит гибель клетки вследствие блокировки ранних метаболических стадий биосинтеза эргостерола. Клиническое значение аллиламины имеют только в отношении возбудителей дерматомикозов, и применяются в основном местно и наружно [41, 48].

Фармакологические свойства аллиламинов сведены в таблицу 4.

Эхинокандины – полусинтетические препараты, полученные в 2010-х годах. В клиническую практику внедрен только каспофунгин. В стадии клинических испытаний находятся еще два препарата – микафунгин и анидулафунгин. Каспофунгин – липопептидное соединение, производимое путем ферментации метаболических продуктов гриба *Glarea lozoyensis*. Эхинокандины блокируют функции фермента бета-1,3-глюкансинтазы, который является ключевым ферментом

реакции биосинтеза уникального вещества грибной клеточной мембраны – бета-(1,3)-D-глюкана. В результате нарушается формирование и обновление плазмалеммы. Каспофунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., преодолевая резистентность штаммов к азолам (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В. Каспофунгин проявляет фунгистатическую активность в отношении гифальных грибов *Aspergillus* spp., вегетативных форм *Pneumocystis carinii*. Этот препараты имеет мало побочных эффектов (известны аллергические реакции, анафилаксия). В связи с крайне низкой биодоступностью при пероральном приеме (не выше 1 %) этот препарат применяется только внутривенно [41, 49].

Противогрибковые препараты других групп имеют разнообразные фармакологические свойства. В клинической практике для системного использования чаще применяют гризеофульвин, флуцитозин, для локального использования – аморолфин, циклопирокс. Получены и другие эхинокандины, однако в настоящее время они проходят стадию испытаний. Среди новых эхинокандинов известны коринекандин, фузакандин, сордарины, циспентацин, азоксибациллин.

Таблица 3. Азолы

Table 3. Azoles

Название Name of the drug	Год открытия Year of opening	Спектр действия The spectrum of action	Применение Application	Лекарственные формы Dosage forms
Кетоконазол Ketoconazole	1978	Широкий спектр противогрибкового действия, в основном фунгистатический эффект A wide range of antifungal action, mainly a fungistatic effect	Внутри Inside	Капсулы, таблетки Capsules, tablets
Флуконазол Fluconazole	1982		Внутри Inside	Капсулы, таблетки, раствор для внутривенного введения Capsules, tablets, solution for intravenous administration
Итраконазол Itraconazole	1980		Внутри Inside	Капсулы, раствор для приема внутрь Capsules, solution for oral capsules
Вориконазол Voriconazole	1995		Внутри Inside	Таблетки, раствор для внутривенного введения Tablets, solution for intravenous administration
Клотримазол Clotrimazole	1969		Местно Locally	Мазь, крем, суппозитории вагинальные Ointment, cream, suppositories vaginal
Кетоконазол, бифоназол, изоконазол, миконазол, оксиконазол, эконазол Ketoconazole, bifonazole, isconazole, miconazole, ketocozazole, econazole	1978		Местно Locally	Крем, мазь, суппозитории вагинальные, шампунь Cream, ointment, suppository, shampoo

Таблица 4. Аллиламины

Table 4. Allylamines

Название Name of the drug	Год открытия Year of opening	Спектр действия The spectrum of action	Лекарственные формы Dosage forms	Побочные реакции Adverse reactions
Тербинафин Terbinafine	1986	Дерматофитоз, онихомикозы, разноцветный лишай (местно) Dermatophytosis, onychomycosis, multicolored lichen (locally)	Крем, гель, спрей, мазь Cream, gel, spray, ointment	При системном использовании: головная боль, головокружение; аллергические и гематологические реакции, диспепсические расстройства, нарушения функций печени. При локальном использовании: поражения кожи, кожный зуд, сухость With systemic use: headache, gastrointestinal disorders, allergic and hematological reactions, dizziness; increased transaminase activity, cholestatic jaundice, liver failure. With local application: skin lesions, itching, dryness
Нафтифин Naftifin	1986		Крем, раствор для наружного применения Cream, solution for external use	

По направлению использования антифунгальные препараты классифицируют на три типа, включающих комбинацию из антибиотиков, химиотерапевтических препаратов разных химических групп и дезинфектантов (рисунок 2).

Устойчивость грибов к противогрибковым препаратам. Патогенные грибы обладают несколькими механизмами устойчивости к противогрибковым препаратам, обусловленными генетической пластичностью и универсальностью их гомеостатических реакций на стрессовые сигналы окружающей среды.

Устойчивость к антифунгальным препаратам можно разделить на внутреннюю (первичную) и приобретенную (вторичную). Первичная резистентность определяется транскрипцией генов и связана с видами грибов, которые по своей природе невосприимчивы к определенным противогрибковым препаратам и их устойчивость не зависит от предыдущего воздействия этих препаратов. Оценка и обнаружение этого типа устойчивости зависит от точной идентификации грибов на видовом уровне, что часто требует геномного секвенирования для дифференциации фенотипически сходных родственных видов [46].

Устойчивость к амфотерицину В встречается редко, поскольку устойчивость связана со значительными клеточными затратами на приспособленность к действию амфотерицина за счет канально-опосредованной проницаемости мембраны грибов [50]. Некоторые необычные грибковые патогены обладают врожденной устойчивостью, например *Candida guilliermondii*, *Scedosporium apiospermum*, *Aspergillus terreus*, некоторые представители *Mucorales* (например, *Cunninghamella*) [46].

Устойчивость к эхинокандинам, которые широко используются в качестве средства первой линии лечения инвазивного кандидоза и в качестве терапии при инвазивном аспергиллезе, остается относительно редкой у видов *Candida* (<3% изолятов). Основным исключением является вид *C. glabrata*, у которого резистентность к каспофунгину возрастает, многие изоляты также демонстрируют перекрестную резистентность к другим эхинокандинам и противогрибковым триазолам (от 8 до 9% изолятов) [51, 52].

Устойчивость к триазолам проявляют *Candida albicans*, обладающие пластичностью генома, который генерирует числовые и структурные геномные вариации как средство адаптации к противогрибковым препаратам. Показано, что устойчивость кандид к триазолам основана на формировании трисомии хромосомы R [53]. При этом трисомия Chr4 вносит значительный вклад в резистентность к флуконазолу, тогда как трисомия Chr6 практически не влияет на резистентность [54].

С эволюционной точки зрения развитие устойчивости к лекарственному средству позволяет грибам выживать в его присутствии, но может поставить под угрозу их приспособленность, проявляясь в снижении скорости роста и споруляции по сравнению с изогенным штаммом дикого типа в неселективных условиях. На практике динамические компенсаторные геномные изменения у грибов, несущих мутации, связанные с устойчивостью, приводят к изменениям приспособленности, варьирующимся от ослабления до улучшения [52].

Устойчивость к противогрибковым препаратам предсказывает терапевтический ответ на определенные комбинации видов грибов и лекарств. Однако корреляция между измерением минимальной подавляющей концентрацией (МПК) и клиническим



Рисунок 2. Современная классификация противогрибковых препаратов, применяемых для лечения разных типов микозов в клинической практике

Figure 2. Modern classification of antifungal drugs used in clinical practice for the treatment of various mycoses

ответом на лечение является несовершенной. Например, большинство пациентов, умирающих от кандидемии, инфицированы изолятами, определяемыми как чувствительные к лекарственным средствам в соответствии с принятыми контрольными точками МПК. В этой связи исследования по изучению активности противогрибковых препаратов необходимо расширять.

Синергетические комбинации противогрибковых препаратов с непротивогрибковыми агентами подчеркивают прагматическую стратегию, направленную на снижение развития лекарственной устойчивости и потенциальное репрофилирование известных соединений с другими функциями, чтобы обойти дорогостоящую и трудоемкую разработку новых лекарств.

Перспективы разработки новых лекарственных препаратов на основе тиadiaзола. Многие соединения, содержащие пятичленное гетероциклическое кольцо, обладают исключительными химическими свойствами и разносторонней биологической активностью. Тиadiaзолы с 2010-х годов рассматриваются как универсальный каркас для получения но-

вых препаратов с терапевтическим потенциалом [55, 56]. Тиadiaзол представляет собой биоизостер пириимидина и оксадиазола, и, учитывая распространенность пириимидина в природе, неудивительно, что тиadiaзолы обладают значительным терапевтическим потенциалом. Атом серы тиadiaзола придает улучшенную липорастворимость, а мезоионная природа тиadiaзолов позволяет этим соединениям лучше проникать через клеточные мембраны. Тиadiaзолсодержащие соединения обладают разнообразной биологической активностью, которая значительно шире, чем у азолов.

Каркасы триазола и имидазола более важны для создания антимикробных соединений, чем другие производные азолов, такие как бензимидазол или тетразол [45]. Конъюгаты азол-сульфонамид более активны, чем отдельные сульфонамидные фрагменты, и могут оказаться ценными указаниями для дальнейшей оптимизации в качестве новых противомикробных агентов [57]. Новые производные тиазолхинолина, наделенные фармакофорной частью фторхинолонов, из-за их антимикробного действия показали противогрибковую активность с низкой ци-

тотоксичностью в отношении здоровых клеток и небольшим количеством возможных побочных эффектов [58].

Производные имидазолилхроманов с небензильной феноксиэтилоксиэфирной группой доказали антифунгальную активность против дрожжевых форм, включая *Candida albicans* и *Cryptococcus gattii*, а также гифальных грибов, таких как *Aspergillus fumigatus* и *Exophiala dermatitidis*. Протестированные молекулы показали меньшую активность против *C. gattii*, чем эталонный флуконазол, но большую, чем итраконазол [59].

Синтезированное производное, содержащее карбас 5-фенилтиофена, показало улучшенную противогрибковую активность по сравнению с коммерчески доступными флуконазолом, вориконазолом и итраконазолом против *Candida albicans* (ATCC SC5314), *Candida albicans* (CPC400616), *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* и *Candida glabrata* [60].

Новые 1,2,4-триазолы на основе сульфонамидов, полученные из ацетанилина и хлорсульфоновой кислоты путем сульфонилирования, аминлиза, N-алкилирования, проявляют превосходную антибактериальную, противовирусную, фунгицидную и другие виды активности [47, 61–64]; кроме того, хорошо сочетаются с противоопухолевой терапией, противодействуя грибковым инфекциям у онкологических больных [65].

Новое семейство из 30 селенсодержащих аналогов миконазола продемонстрировало сильную противогрибковую активность, мощные ингибирующие свойства в отношении дрожжей, устойчивых к флуконазолу. Результаты показали, что 2 из 30 соединений перспективны для дальнейших клинических исследований с целью разработки новых противогрибковых препаратов [66].

Z. Jiang et al. сообщили о разработке и синтезе новой серии из 24 производных триазола, содержащих замещенные 1,2- и 3-триазол-пиперидиновые боковые цепи. Большинство синтезированных производных продемонстрировали сильный ингибирующий эффект в отношении *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Результаты показали, что триазолильные и пиперидиновые группы в первую очередь демонстрируют гидрофобные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия с сайтами генов TYR118, LEU121, LEU376, PHE380 и MET508 [67].

X. Chai et al. синтезировали новую серию из 34 частей 1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-3-[(4-замещенный фенил)пиперазин-1-ил]пропан-2-олов. Соединения показали противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida neoformans*, *Trichophyton rubrum*, *Fusarium oxysporum*, *Microsporium gypseum* и *Aspergillus fumigatus*. Показана большая эффективность, чем у флуконазола, вориконазола и итраконазола. Наиболее сильной противогрибковой

активностью (МПК-80 0,0039-16 мкг/мл) обладало соединение 9a ((E)-N-(4-(4-(2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)фенил)циннамамид). Также показано, что соединения взаимодействуют с остатками активного центра, образуя координационную связь с Fe⁺² гема. В петле FGG пиперазинильные боковые цепи соединений гидрофобно и посредством сил Ван-дер-Ваальса связываются с гидрофобными остатками TYR64, ALA117, TYR118, GLY65, LEU87, LEU88, MET92, PRO230, ILE231, PHE233, VAL234, LEU376, HIS377, SER379, ILE379, PHE380 и MET508 [68].

S. Zhao et al. исследовали 26 аналогов бензогетероцикла, ингибирующих ланостерол-14 α -деметилазу (CYP51). Соединения 10 ((S)-изопропил-2-(4,5-дигидронафто[2,1-d]изоксазол-3-карбоксамидо)-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат) и 11 ((S)-изопропил-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(нафто[2,1-d]изоксазол-3-карбоксамидо)пропаноат) с ядрами 4,5-дигидронафто[2,1-d]изоксазола проявили активность против дрожжей *Candida albicans* (ATCC SC5314), *Candida albicans* (CPC400523), *Candida neoformans* (сг мсс 2.3161) и *Aspergillus fumigatus* (комикс 3.7795). Результаты исследования стабильности плазмы *in vitro* показали, что соединения 10 и 11 обладают замечательными метаболическими профилями в плазме человека. Кроме того, пять основных изоформ CYP человека (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4-M) были оценены в отношении соединений 10 и 11, среди них CYP3A4 показал легкую ингибирующую активность в анализе ингибирования цитохрома P450 со значением IC₅₀ 7,27 мкМ и 14,6 мкМ соответственно. Кроме того, соединения были пристыкованы к активному сайту CYP51 *Candida albicans* и CYP51 *A. fumigatus*, а имидазольное кольцо взаимодействует преимущественно через гидрофобные силы и силы Ван-дер-Ваальса [69].

По данным Y. Mahmoudi et al., противогрибковая активность *in vitro* новой серии девяти 1H-1,2,4-триазольных спиртов, включая производные N-(галобензил)пиперазина карбодитиоата, была протестирована против видов *Candida*. Соединение 12a (2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил-4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбодитиоат) показало противогрибковую активность (МПК 0,063–0,5 мкг/мл) в 4–32 раза выше, чем у флуконазола. Более того, отличная активность получена для соединения 12b (2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил-4-(4-бром-бензил)пиперазин-1-карбодитиоат) после замены хлора в соединении 12a на бром. Интересно, что эффективное соединение 12a показало биосовместимость против клеток HepG2 и эритроцитов человека [70].

T. Zhu et al. показали мощную ингибирующую активность в отношении цельноклеточного фермента HDAC (гистондеацетилазы) у одного из 13 фунгицидных соединений (13 (8-(4-((4-(2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-N-гидрокси-октанамид),

являющихся двойными ингибиторами ферментов цитохрома P450 51 (CYP51) и деацетилазы гистонов. Цитотоксичность соединения 13 против HUVES (линия эндотелиальных клеток пупочной вены человека) показала значение IC_{50} , равное 5,9 мкг/мл, при этом противогрибковая активность *in vitro* против *C. tropicalis* оказалась примерно в 12 раз выше, чем МИК стандартного препарата – МИК-80 (0,5 мкг/мл), по сравнению с МИК-80 (64 мкг/мл). Соединение 13 обладало избирательным противогрибковым действием, но при этом относительно нетоксично для клеток человека [71].

Y. Dong et al. разработали новую серию из 24 соединений – производных ариламида с двойной мишенью на основе анализа активных центров (SE, CYP51). Эффективность против тестируемых, устойчивых к лекарственным средствам грибов показали соединения 14a (N-(1-оксо-1-((пиридин-4-илметил)амино)пропан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбокса-мид) и 14c (N-(1-оксо-1-((пиридин-3-илметил)амино)пропан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксамид); соединение 14b (N-метил-N-(2-оксо-2-((пиридин-4-илметил)амино)этил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксамид) проявляло ингибирующее действие по сравнению с препаратами сравнения (нафтифин и флуконазол). Исследования показывают, что молекулы-мишени могут образовывать стабильную связывающую конформацию с рецептором скваленэпоксидазы SEE и обладают превосходными фармакокинетическими свойствами [72].

J. Wu et al. разработали два новых класса противогрибковых препаратов, объединяющих 21 уникальное соединение на основе (2R,3R)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(2,4-дифторфенила)-3-(N-замещенного), из которых несколько соединений, 16a, 16b, 16c, 16d, оказались более эффективны против *Aspergillus fumigatus*, чем флуконазол. Соединения 16a и 16e в значительно более низкой концентрации, чем у вориконазола (0,03125 мкг/мл), эффективны против *Cryptococcus neoformans*. Интересно, что соединение 16e эффективно снижало антисоциальное поведение у мышей *in vivo*. Молекулярный докинг далее показал, что сильная водородная связь морфолинового кольца в 16e ответственна за повышенное сродство с целевым ферментом [73].

Наконец, новая серия из 18 производных бензимидазол-триазола, полученная в исследовании N. O. Cap et al., показала противогрибковую активность против нескольких штаммов *Candida* spp. Интересно, что соединения 19a и 19b снижают уровень эргостерина. Исследования докинга также показали биологическую значимость таких соединений [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, литературный анализ современных данных о разработках новых препаратов – производных триазола показал, что это весьма перспективная платформа для разработки многочисленных

соединений, демонстрирующих высокую активность против значимых инфекционных грибковых агентов – возбудителей микозов различных типов. Значительная перспективность триазолов обусловлена в том числе и фунгицидным влиянием в отношении устойчивых штаммов. Преимуществом новых производных является и низкий уровень подавляющих грибы концентраций, низкая цитотоксичность, что позволяет в перспективе использовать их для внутривенного введения.

Актуализация информации об эффективности новых антифунгальных соединений может способствовать формированию новых векторов исследований по поиску эффективных средств борьбы с микозами в различных сферах деятельности человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gautam A. K., Verma R. K., Avasthi S., Sushma, Bohra Y., Devadatha B., Niranjana M., Suwannarach N. Current Insight into Traditional and Modern Methods in Fungal Diversity Estimates. *Journal of Fungi*. 2022;8(3):226. DOI: 10.3390/jof8030226.
2. Hawksworth D. L., Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016.
3. Lücking R., Aime M. C., Robbertse B., Miller A. N., Aoki T., Ariyawansa H. A., Cardinali G., Crous P. W., Druzhinina I. S., Geiser D. M., Hawksworth D. L., Hyde K. D., Irinyi L., Jeewon R., Johnston P. R., Kirk P. M., Malosso E., May T. W., Meyer W., Nilsson H. R., Öpik M., Robert V., Stadler M., Thines M., Vu D., Yurkov A. M., Zhang N., Schoch C. L. Fungal taxonomy and sequence-based nomenclature. *Nature Microbiology*. 2021;6(5):540–548. DOI: 10.1038/s41564-021-00888-x.
4. Wu B., Hussain M., Zhang W., Stadler M., Liu X., Xiang M. Current insights into fungal species diversity and perspective on naming the environmental DNA sequences of fungi. *Mycology*. 2019;10(3):127–140. DOI: 10.1080/21501203.2019.1614106.
5. Berbee M. L., James T. Y., Strullu-Derrien C. Early diverging fungi: diversity and impact at the dawn of terrestrial life. *Annual Review of Microbiology*. 2017;71:41–60. DOI: 10.1146/annurev-micro-030117-020324.
6. Devi R., Kaur T., Kour D., Rana K. L., Yadav A., Yadav A. N. Beneficial fungal communities from different habitats and their roles in plant growth promotion and soil health. *Microbial Biosystems*. 2020;5:21–47. DOI: 10.21608/mb.2020.32802.1016.
7. Wijayawardene N. N., Hyde K. D., Al-Ani L., Tedersoo L., Haelewaters D., Rajeshkumar K. C., Zhao R. L., Aptroot A., Leontyev D. V., Saxena R. K., Tokarev Y. S., Dai D. Q., Letcher P. M., Stephenson S. L., Ertz D., Lumbsch H. T., Kukwa M., Issi I. V., Madrid H., Phillips A. J. L., Selbmann L., Pfliegler W. P., Horváth E., Bensch K., Kirk P. M., Kolářiková K., Raja H. A., Radek R., Papp V., Dima B., Ma J., Malosso E., Takamatsu S., Rambold G., Gannibal P. B., Triebel D., Gautam A. K., Avasthi S., Suetrong S., Timdal E., Fryar S. C., Delgado G., Réblová M., Doilom M., Dolatabadi S., Pawłowska J. Z., Humber R. A., Kodsueb R., Sánchez-Castro I., Goto B. T., Silva D. K. A., de Souza F. A., Oehl F., da Silva G. A., Silva I. R., Błaszowski J., Jobim K., Maia L. C., Barbosa F. R., Fiuza P. O., Divakar P. K., She-

- nou B. D., Castañeda-Ruiz R. F., Somrithipol S., Lateef A. A., Karunarathna S. C., Tibpromma S., Mortimer P. E., Wanasinghe D. N., Phookamsak R., Xu J., Wang Y., Tian F., Alvarado P., Li D. W., Kušan I., Matočec N., Mešić A., Tkalčec Z., Maharachchikumbura S. S. N., Papizadeh M., Heredia G., Wartchow F., Bakhshi M., Boehm E., Youssef N., Husted V. P., Lawrey J. D., Santiago A. L. C. M. A., Bezerra J. D. P., Souza-Motta C. M., Firmino A. L., Tian Q., Houbraken J., Hongsanan S., Tanaka K., Dissanayake A. J., Monteiro J. S., Grossart H. P., Suija A., Weerakoon G., Etayo J., Tsuruykau A., Vázquez V., Mungai P., Damm U., Li Q. R., Zhang H., Boonmee S., Lu Y. Z., Becerra A. G., Kendrick B., Brearley F. Q., Motiejūnaitė J., Sharma B., Khare R., Gaikwad S., Wijesundara D. S. A., Tang L. Z., He M. Q., Flakus A., Rodriguez-Flakus P., Zhurbenko M. P., McKenzie E. H. C., Stadler M., Bhat D. J., Liu J. K., Raza M., Jeewon R., Nasonova E. S., Prieto M., Jayalal R. G. U., Erdoğdu M., Yurkov A., Schnitler M., Shchepin O. N., Novozhilov Y. K., Silva-Filho A. G. S., Gentekaki E., Liu P., Cavender J. C., Kang Y., Mohammad S., Zhang L. F., Xu R. F., Li Y. M., Dayarathne M. C., Ekanayaka A. H., Wen T. C., Deng C. Y., Pereira O. L., Navathe S., Hawksworth D. L., Fan X. L., Dissanayake L. S., Kuhnert E., Grossart H. P., Thines M. Outline of *Fungi* and fungus-like taxa. *Mycosphere*. 2020;11:1060–1456. DOI: 10.5943/mycosphere/11/1/8.
8. Литусов Н. В. Медицинская микология. Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет; 2022. 53 с.
 9. Саданов А. К., Березин В. Э., Треножникова Л. П., Балгимбаева А. С., Султанбекова Г. Д. Микозы человека и противогрибковые препараты. Алматы: Институт микробиологии и вирусологии; 2016. 315 с.
 10. Уфимцева М. А., Антонова С. Б., Бочкарев Ю. М., Вишневецкая И. Ф., Сорокина К. Н., Николаева К. И., Гурковская Е. П., Шубина А. С., Симонова Н. В., Савченко Н. В., Мыльникова Е. С., Ефимова М. С. Грибковые инфекции кожи у детей. Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет; 2022. 116 с.
 11. Guthke R., Linde J., Mech F., Figge M. T. Systems Biology of Microbial Infection. *Frontiers in Microbiology*. 2012;3:00328.
 12. Mahdi B. M. Review of Fungal Infection in Human Beings and Role of COVID-19 Pandemic. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2021;15(4):887–897. DOI: 10.37506/ijfmt.v15i4.16815.
 13. Овчинников Р. С. Грибковые инфекции животных. Возбудители. Диагностика. Терапия. Москва; 2013. 100 с.
 14. Новикова В. В. Поиск новых антимикотических средств: основные тенденции и проблемы. *Человек и его здоровье*. 2020;1:75–81.
 15. Todorova K. The moods of the genus *Aspergillus* and their toxins-health hazards in food. Researchgate; 2020.
 16. Kurtzman C. P., Fell J. W., Boekhout T., Robert V. Methods for isolation, phenotypic characterization and maintenance of yeasts. In: Kurtzman C. P., Fell J. W., Boekhout T., editors. *The Yeasts: A Taxonomic Study*. Amsterdam: Elsevier. 2011. 87–110 p.
 17. Dinc G., Hizlisoy N. Clonal diversity and antifungal susceptibility of *Candida* spp. recovered from cow milk. *Mljekarstvo*. 2020;70(1):40–50.
 18. Антонова Е. А., Косякова К. Г. Грибы рода *Candida* – возбудители инфекционных состояний. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2019;14(1):455–459.
 19. Доброхотова Ю. Э., Каранашева А. Х. Вульвовагинальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста: иммунологические аспекты современных алгоритмов обследования и лечения. *Медицинский Совет*. 2022;(16):57–61.
 20. Кольцов И. П., Стрельникова Н. В., Витько Е. В., Витько Л. Г., Савлюк О. Е. Микробиологические свойства условно-патогенных сахаромицетов рода *Candida* при хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1:19–26. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26.
 21. Козлова И. В., Лекарева Л. И., Быкова А. П., Мясина Ю. Н., Островская Л. Ю. Кандидоз желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(3):40–46.
 22. Хаббус А. Г., Ключарёва С. В., Белова Е. А., Алхилова С. М., Слободских Е. О. Онихомироз и ониходистрофия – современные подходы к терапии. *Проблемы медицинской микологии*. 2020;3:140.
 23. Askun T. Perspective Chapter: *Candida* and Candidiasis – Recent Taxonomic Developments, Invasion Biology, and Novel Active Compounds. In: Askun T., editor. *Candida and Candidiasis*. London: IntechOpen Limited; 2022.
 24. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K., Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*. 2009;53(1):41–44. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.
 25. Livério H. O., da Silva Ruiz L., Freitas, da Silva Ruiz R. S., Nishikaku A., de Souza A. C., Paula C. R., Domaneschi C. Phenotypic and genotypic detection of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* strains isolated from oral mucosa of AIDS pediatric patients. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo*. 2017;59:e14.
 26. Александрова Н. А., Заславская М. И., Ипатова А. О., Махрова Т. В., Игнатова Н. И. Анализ биопленкообразования *Candida albicans*, *C. auris*, *C. glabrata* и *C. krusei*. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;24(3):48–50.
 27. Petrillo F., Sinocom M., Faa A. M., Galdiero M., Maione A., Galdiero E., Guida M., Reibaldi M. *Candida* Biofilm Eye Infection: Main Aspects and Advance in Novel Agents as Potential Source of Treatment. *Antibiotics*. 2023;12(8):1277. DOI: 10.3390/antibiotics12081277.
 28. Fuchi V., Cardile V., Petronio G., Furneri P. M. Biological properties and production of bacteriocin-like-inhibitory substances by the *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *Journal of Applied Microbiology*. 2019;126(5):1541–1550. DOI: 10.1111/jam.14164.
 29. Иванова Ю. А. Клинико-эпидемиологические особенности дерматомикозов у больных ВИЧ-инфекцией. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):27–33.
 30. Акимкин В. Г., Тутельян А. В., Шулакова Н. И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов. *Инфекционные болезни*. 2022;20(1):120–126. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-120-126.
 31. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;129(2):212–232. DOI: 10.1111/jam.14611.
 32. Köhler J. R., Casadevall A., Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014;5(1):a019273. DOI: 10.1101/cshperspect.a019273.

33. Острейков И. Ф., Мельникова Н. И., Бабаев Б. Д., Штатов М. К. Грибковая инфекция у детей с хирургической патологией в ОИТ. *Анестезиология и реаниматология*. 2017;62(4):310–315.
34. Suleyman G., Alangaden G.J. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(4):1027–1053. DOI: 10.1016/j.idc.2021.08.002.
35. Климко Н. Н. Микозы – скрытая угроза. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018;20(3):289–292.
36. De Paulo Menezes R., da Silveira Ferreira I. C., Mendonça Lopes M. S., Alves de Jesus T., Borges de Araújo L., Dos Santos Pedroso R., Von Dolinger de Brito Röder D. Epidemiological indicators and predictors of lethality associated with fungal infections in a NICU: a historical series. *Jornal de Pediatria*. 2024;100(3):267–276. DOI: 10.1016/j.jped.2023.11.005.
37. Соколова Т. В., Малярчук А. П., Малярчук Т. А. Клинико-эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии. *Русский Медицинский Журнал*. 2011;21:1327.
38. Силкина Т. А., Псеунова Д. Р., Янбухтина Э. Р. Грибковые инфекции – актуальность и возможности лабораторной диагностики. *Лаборатория ЛПУ Спецвыпуск*. 2014;(4):56.
39. Медведева Т. В., Леина Л. М., Петунова Я. Г., Милявская М. Р., Чилина Г. А., Соболева К. И., Минеева О. К. Антропонозная трихофития: частота встречаемости, этиология, проблемы диагностики и терапии. *Проблемы медицинской микологии*. 2020;22(3):103.
40. Жучок А. Ю., Кощаев А. Г., Гугушвили Н. Н. Диагностика и методы лечения дерматофитозов собак. *Сборник научных трудов КНЦЗВ*. 2022;11(1):282–285.
41. Лобанова Е. Г., Чекалина Н. Д. Современные аспекты фармакологии противогрибковых средств и возможности их использования в онкологии. *Регистр лекарственных средств России*. 2021.
42. Cuddihy G., Wasan E. K., Di Y., Wasan K. M. The development of oral amphotericin B to treat systemic fungal and parasitic infections: has the myth been finally realized? *Pharmaceutics*. 2019;11(3):99. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030099.
43. Das S., Devarajan P. V. Enhancing safety and efficacy by altering the toxic aggregated state of amphotericin B in lipidic nanoformulations. *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(6):2186–2195. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00313.
44. Jayson N., Pathak A., Jain K. One Platform Comparison of Polymeric and Lipidic Nanoparticles for the Delivery of Amphotericin B. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(8):226. DOI: 10.1208/s12249-023-02672-y.
45. Emami L., Faghih Z., Ataollahi E., Sadeghian S., Rezaei Z., Khabnadideh S. Azole Derivatives: Recent Advances as Potent Antibacterial and Antifungal Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2023;30(2):220–249. DOI: 10.2174/0929867329666220407094430.
46. Ben-Ami R., Kontoyiannis D. P. Resistance to Antifungal Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(2):279–311. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.003.
47. Kazeminejad Z., Marzi M., Shiroudi A., Kouhpayeh S. A., Farjam M., Zarenezhad E. Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents. *BioMed Research International*. 2022;2022:4584846. DOI: 10.1155/2022/4584846.
48. Trailokya A. A., Shirsat A. B., Madhu R., Shah B. Naftifine: A Topical Allylamine for Superficial Dermatophytosis. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2023;71(5):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0241.
49. Sacher A. J., Chahine E. B., Balcer H. E. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(10):1647–1657. DOI: 10.1345/aph.1M237.
50. Vincent B. M., Lancaster A. K., Scherz-Shouval R., Whitesell L., Lindquist S. Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B. *PLOS Biology*. 2013;11(10):e1001692. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001692.
51. Веселов А. В. Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):324–329. DOI: 10.36488/cmasc.2019.4.324-329.
52. Nagar D., Mohite P., Lonkar A., Chidrawar V. R., Dodiya R., Uddin M. J., Singh S., Prajapati B. G. An insight into new strategies and targets to combat antifungal resistance: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024;10:100120. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2023.100120.
53. Li X., Yang F., Li D., Zhou M., Wang X., Xu Q. Trisomy of chromosome R confers resistance to triazoles in *Candida albicans*. *Med Mycol*. 2015;53(3):302-9.
54. Anderson M. Z., Saha A., Haseeb A., Bennett R. J. A chromosome 4 trisomy contributes to increased fluconazole resistance in a clinical isolate of *Candida albicans*. *Microbiology*. 2017;163(6):856–865. DOI: 10.1099/mic.0.000478.
55. Li Y., Geng J., Liu Y., Yu S., Zhao G. Thiadiazole-a promising structure in medicinal chemistry. *ChemMedChem*. 2013;8(1):27–41. DOI: 10.1002/cmdc.201200355.
56. Haider S., Alam M. S., Hamid H. 1,3,4-Thiadiazoles: a potent multi targeted pharmacological scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:156–177. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.12.035.
57. Periwal P., Verma V., Kumar D., Kumar A., Bhatia M., Thakur S., Parshad M. Novel azole-sulfonamide conjugates as potential antimicrobial candidates: synthesis and biological assessment. *Future Medicinal Chemistry*. 2024;16(2):157–171. DOI: 10.4155/fmc-2023-0251.
58. Evren A. E., Karaduman A. B., Sağlık B. N., Özkay Y., Yurttaş L. Investigation of Novel Quinoline-Thiazole Derivatives as Antimicrobial Agents: *In Vitro* and *In Silico* Approaches. *ACS Omega*. 2022;8(1):1410–1429. DOI: 10.1021/acsomega.2c06871.
59. Babazadeh-Qazijahani M., Badali H., Irannejad H., Afsarian M. H., Emami S. Imidazolylchromanones containing non-benzylic oxime ethers: synthesis and molecular modelling study of new azole antifungals selective against *Cryptococcus Gattii*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;76:264–273. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.02.019.
60. Yin W., Zhang Y., Cui H., Jiang H., Liu L., Zheng Y., Wu T., Zhao L., Sun Y., Su X., Li S., Zhao D., Cheng M. Design, synthesize and evaluate novel 5-phenylthiophene derivatives as potent fungicidal of *Candida Albicans* and antifungal reagents of fluconazole-resistant fungi. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;225:113740. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113740.
61. Cao X., Wang W., Wang S., Bao L. Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their in vitro antiviral activity and mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:718–725. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.08.057.

62. Chu X.-M., Wang C., Wang W.-L., Liang L.-L., Liu W., Gong K.-K., Sun K.-L. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;166:206–223. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.047.
63. He S.-C., Zhang H.-Z., Zhang H.-J., Sun Q., Zhou C.-H. Design and Synthesis of Novel Sulfonamide-Derived Triazoles and Bioactivity Exploration. *Medicinal Chemistry*. 2020; 16(1):104–118. DOI: 10.2174/1573406414666181106124852.
64. Kaproń B., Czarnomysy R., Wysokiński M., Andrys R., Musilek K., Angeli A., Supuran C. T., Plech T. 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):993–1002. DOI: 10.1080/14756366.2020.1748026.
65. Azanza J. K., Mensa J., Barberan J., Vázquez L., Pérez de Oteyza J., Kwon M., Yáñez L., Aguado J. M., Cubillo Gracian A., Solano C., Ruiz Camps I., Fortún J., Salavert Lletí M., Gudiol C., Olave Rubio T., Solano C., García-Vidal C., Rovira Tarrats M., Suárez-Lledó Grande M., González-Sierra P., Dueñas Gutiérrez C. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2023;36(3):236–258. DOI: 10.37201/req/013.2023.
66. Xu H., Su X., Guo M.-B., An R., Mou Y.-H., Hou Z., Guo C. Design, synthesis, and biological evaluation of novel micozazole analogues containing selenium as potent antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;198:112360. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112360.
67. Jiang Z., Gu J., Wang C. Wang S., Liu N., Jiang Y., Dong G., Wang Y., Liu Y., Yao J., Miao Z., Zhang W., Sheng C. Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;82:490–497. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.05.079.
68. Chai X., Zhang J., Cao Y., Zou Y., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., Sun Q. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(2):686–689. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.12.006.
69. Zhao S., Wei P., Wu M., Zhang X., Zhao L., Jiang X., Hao C., Su X., Zhao D., Cheng M. Design, synthesis and evaluation of benzoheterocycle analogues as potent antifungal agents targeting CYP51. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26(12):3242–3253. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.04.054.
70. Mahmoudi Y., Badali H., Hashemi S. M., Ansari M., Fakhim H., Fallah M., Shokrzadeh M., Emami S. New potent antifungal triazole alcohols containing N-benzylpiperazine carbodithioate moiety: synthesis, in vitro evaluation and silico study. *Bioorganic Chemistry*. 2019;90:103060. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103060.
71. Zhu T., Chen X., Li C., Tu J., Liu N., Xu D., Sheng C. Lanosterol 14 α -demethylase (CYP51)/histone deacetylase (HDAC) dual inhibitors for treatment of *Candida tropicalis* and *Cryptococcus neoformans* infections. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;221:113524. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113524.
72. Dong Y., Liu X., An Y., Liu M., Han J., Sun B. Potent arylamide derivatives as dual-target antifungal agents: design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*. 2020;99:103749. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103749.
73. Wu J., Ni T., Chai X., Wang T., Wang H., Chen J., Jin Y., Zhang D., Yu S., Jiang Y. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:1840–1846. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.10.081.
74. Vengurlekar S., Sharma R., Trivedi P. Synthesis, antifungal evaluation and molecular docking studies on 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives. *Medicinal Chemistry*. 2013;9(3):459–473. DOI: 10.2174/1573406411309030016.

REFERENCES

- Gautam A. K., Verma R. K., Avasthi S., Sushma, Bohra Y., Devadatha B., Niranjan M., Suwannarach N. Current Insight into Traditional and Modern Methods in Fungal Diversity Estimates. *Journal of Fungi*. 2022;8(3):226. DOI: 10.3390/jof8030226.
- Hawksworth D. L., Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016.
- Lücking R., Aime M. C., Robbertse B., Miller A. N., Aoki T., Ariyawansa H. A., Cardinali G, Crous P. W., Druzhini-na I. S., Geiser D. M., Hawksworth D. L., Hyde K. D., Irinyi L., Jeewon R., Johnston P. R., Kirk P. M., Malosso E., May T. W., Meyer W., Nilsson H. R., Öpik M., Robert V., Stadler M., Thines M., Vu D., Yurkov A. M., Zhang N., Schoch C. L. Fungal taxonomy and sequence-based nomenclature. *Nature Microbiology*. 2021;6(5):540–548. DOI: 10.1038/s41564-021-00888-x.
- Wu B., Hussain M., Zhang W., Stadler M., Liu X., Xiang M. Current insights into fungal species diversity and perspective on naming the environmental DNA sequences of fungi. *Mycology*. 2019;10(3):127–140. DOI: 10.1080/21501203.2019.1614106.
- Berbee M. L., James T. Y., Strullu-Derrien C. Early diverging fungi: diversity and impact at the dawn of terrestrial life. *Annual Review of Microbiology*. 2017;71:41–60. DOI: 10.1146/annurev-micro-030117-020324.
- Devi R., Kaur T., Kour D., Rana K. L., Yadav A., Yadav A. N. Beneficial fungal communities from different habitats and their roles in plant growth promotion and soil health. *Microbial Biosystems*. 2020;5:21–47. DOI: 10.21608/mb.2020.32802.1016.
- Wijayawardene N. N., Hyde K. D., Al-Ani L., Tedersoo L. Haelewaters D., Rajeshkumar K. C., Zhao R. L., Aptroot A, Leontyev D. V., Saxena R. K., Tokarev Y. S., Dai D. Q., Letcher P. M., Stephenson S. L., Ertz D., Lumbsch H. T., Kukwa M., Issi I. V., Madrid H., Phillips A. J. L., Selbmann L., Pfliegler W. P., Horváth E., Bensch K., Kirk P. M., Kolářková K., Raja H. A., Radek R., Papp V., Dima B., Ma J., Malosso E., Takamatsu S., Rambold G., Gannibal P. B., Triebel D., Gautam A. K., Avasthi S., Suetrong S., Timdal E. Fryar S. C., Delgado G., Réblová M., Doilom M., Dolatabadi S., Pawłowska J. Z., Humber R. A., Kodsueb R., Sánchez-Castro I., Goto B. T., Silva D. K. A., de Souza F. A., Oehl F., da Silva G. A., Silva I. R., Błaszowski J., Jobim K., Maia L. C., Barbosa F. R., Fiuza P. O., Divakar P. K., Shenoy B. D., Castañeda-Ruiz R. F., Somrithipol S., Lateef A. A., Karunarathna S. C., Tibpromma S., Mortimer P. E., Wanasinghe D. N., Phookamsak R., Xu J., Wang Y., Tian F., Alvarado P., Li D. W., Kušan I., Matočec N., Mešić A., Tkalčec Z., Maharachchikumbura S. S. N., Papizadeh M., Heredia G.,

- Wartchow F., Bakhshi M., Boehm E., Youssef N., Hus-tad V. P., Lawrey J. D., Santiago A. L. C. M. A., Bezerra J. D. P., Souza-Motta C. M., Firmino A. L., Tian Q., Houbraken J., Hongsanan S., Tanaka K., Dissanayake A. J., Monteiro J. S., Grossart H. P., Suija A., Weerakoon G., Etayo J., Tsurykau A., Vázquez V., Mungai P., Damm U., Li Q. R., Zhang H., Boon-mee S., Lu Y. Z., Becerra A. G., Kendrick B., Brearley F. Q., Motiejūnaitė J., Sharma B., Khare R., Gaikwad S., Wijesun-dara D. S. A., Tang L. Z., He M. Q., Flakus A., Rodriguez-Flakus P., Zhurbenko M. P., McKenzie E. H. C., Stadler M., Bhat D. J., Liu J. K., Raza M., Jeewon R., Nasonova E. S., Prieto M., Jayalal R. G. U., Erdoğdu M., Yurkov A., Schnit-ler M., Shchepin O. N., Novozhilov Y. K., Silva-Filho A. G. S., Gentekaki E., Liu P., Cavender J. C., Kang Y., Moham-mad S., Zhang L. F., Xu R. F., Li Y. M., Dayarathne M. C., Ekanayaka A. H., Wen T. C., Deng C. Y., Pereira O. L., Na-vathe S., Hawksworth D. L., Fan X. L., Dissanayake L. S., Kuhnert E., Grossart H. P., Thines M. Outline of *Fungi* and fungus-like taxa. *Mycosphere*. 2020;11:1060–1456. DOI: 10.5943/mycosphere/11/1/8.
8. Litusov N. V. Medical mycology. Ekaterinburg: Ural State Medical University; 2022. 53 p. (In Russ.)
 9. Sadanov A. K., Berezin V. E., Trenzchnikova L. P., Balgim-bayeva A. S., Sultanbekova G. D. Human mycoses and anti-fungal drugs. Almaty: Institute of Microbiology and Viro-logy; 2016. 315 p. (In Russ.)
 10. Ufimtseva M. A., Antonova S. B., Bochkarev Yu. M., Vishnev-skaya I. F., Sorokina K. N., Nikolaeva K. I., Gurkovskaya E. P., Shubina A. S., Simonova N. V., Savchenko N. V., Mylniko-va E. S., Efimova M. S. Fungal skin infections in children. Ekaterinburg: Ural State Medical University; 2022. 116 p. (In Russ.)
 11. Guthke R., Linde J., Mech F., Figge M. T. Systems Biology of Microbial Infection. *Frontiers in Microbiology*. 2012;3:00328.
 12. Mahdi B. M. Review of Fungal Infection in Human Beings and Role of COVID-19 Pandemic. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2021;15(4):887–897. DOI: 10.37506/ijfmt.v15i4.16815.
 13. Ovchinnikov R. S. Fungal infections of animals. Pathogens. Diagnostics. Therapy. Moscow; 2013. 100 p. (In Russ.)
 14. Novikova V. V. Search for new antimycotic agents: main trends and problems. *The man and his health*. 2020;1:75–81. (In Russ.)
 15. Todorova K. The moods of the genus *Aspergillus* and their toxins-health hazards in food. Researchgate; 2020.
 16. Kurtzman C. P., Fell J. W., Boekhout T., Robert V. Methods for isolation, phenotypic characterization and mainte-nance of yeasts. In: Kurtzman C. P., Fell J. W., Boekhout T., editors. The Yeasts: A Taxonomic Study. Amsterdam: Else-vier. 2011. 87–110 p.
 17. Dinc G., Hizlisoy H. Clonal diversity and antifungal sus-ceptibility of *Candida* spp. recovered from cow milk. *Mlje-karstvo*. 2020;70(1):40–50.
 18. Antonova E. A., Kosyakova K. G. Fungi of the genus *Candi-da* are pathogens of infectious conditions. *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2019;14(1):455–459. (In Russ.)
 19. Dobrokhotova Yu. E., Karanasheva A. H. Vulvovaginal can-didiasis in women of reproductive age: immunological aspects of modern algorithms for examination and treat-ment. *Medical Council*. 2022;(16):57–61. (In Russ.)
 20. Koltsov I. P., Strelnikova N. V., Vitko E. V., Vitko L. G., Sav-lyuk O. E. Microbiological properties of opportunistic saccharomycetes of the genus *Candida* in chronic, re-current infectious inflammatory processes (literature re-view). *Pacific Medical Journal*. 2023;(1):19–26. (In Russ.) DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26.
 21. Kozlova I. V., Lekareva L. I., Bykova A. P., Myalina J. N., Ost-rovskaja L. J. Candidiasis gastrointestinal tract. *Experimen-tal and Clinical Gastroenterology*. 2016;(3):40–46. (In Russ.)
 22. Khabbus A. G., Klyuchareva S. V., Belova E. A., Alkhilo-va S. M., Slobodskikh E. O. Onychomycosis and onycho-dystrophy are modern approaches to therapy. *Problems in medical mycology*. 2020;3:140. (In Russ.)
 23. Askun T. Perspective Chapter: Candida and Candidiasis – Recent Taxonomic Developments, Invasion Biology, and Novel Active Compounds. In: Askun T., editor. *Candida and Candidiasis*. London: IntechOpen Limited; 2022.
 24. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K., Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomyce-tous yeast isolated from the external ear canal of an inpa-tient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunolo-gy*. 2009;53(1):41–44. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.
 25. Livério H. O., da Silva Ruiz L., Freitas, da Silva Ruiz R. S., Nishikaku A., de Souza A. C., Paula C. R., Domaneschi C. Phenotypic and genotypic detection of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* strains isolated from oral muco-sa of AIDS pediatric patients. *Revista Do Instituto De Medi-cina Tropical De São Paulo*. 2017;59:e14.
 26. Alexandrova N. A., Zaslavskaya M. I., Ipatova A. O., Makhro-va T. V., Ignatova N. I. Biofilm formation analysis of *Can-dida albicans*, *C. auris*, *C. glabrata* and *C. krusei*. *Problems in medical mycology*. 2022;24(3):48–50. (In Russ.)
 27. Petrillo F., Sinocom M., Faa A. M., Galdiero M., Maione A., Galdiero E. Guida M., Reibaldi M. *Candida* Biofilm Eye In-fection: Main Aspects and Advance in Novel Agents as Potential Source of Treatment. *Antibiotics*. 2023;12(8):1277. DOI: 10.3390/antibiotics12081277.
 28. Fuchi V., Cardile V., Petronio G., Furneri P. M. Biological properties and production of bacteriocin-like-inhibito-ry substances by the *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *Journal of Applied Microbiology*. 2019;126(5):1541–1550. DOI: 10.1111/jam.14164.
 29. Ivanova Yu. A. Clinical and epidemiological features of dermatomycosis in patients with HIV infection. *Problems in medical mycology*. 2021;23(2):27–33. (In Russ.)
 30. Akimkin V. G., Tutelyan A. V., Shulakova N. I. Mycologi-cal iceberg: modern shifts in the epidemiology of myco-ses. *Infectious diseases*. 2022;20(1):120–126. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-120-126.
 31. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of der-matophyte infections. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;129(2):212–232. DOI: 10.1111/jam.14611.
 32. Köhler J. R., Casadevall A., Perfect J. The spectrum of fun-gi that infects humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Me-dicine*. 2014;5(1):a019273. DOI: 10.1101/cshperspect.a019273.
 33. Ostreykov I. F., Mel'nikova N. I., Babaev B. D., Shtatnov M. K. Fungal infection in children with surgical disease in the ICU. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(4):310–315. (In Russ.)
 34. Suleyman G., Alangaden G. J. Nosocomial Fungal Infec-tions: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(4):1027–1053. DOI: 10.1016/j.idc.2021.08.002.
 35. Klimko N. N. Mycoses are the implicit threat. *Extreme Me-dicine*. 2018;20(3):282–292. (In Russ.)

36. De Paulo Menezes R., da Silveira Ferreira I.C., Mendonça Lopes M.S., Alves de Jesus T., Borges de Araújo L., Dos Santos Pedrosa R., Von Dolinger de Brito Röder D. Epidemiological indicators and predictors of lethality associated with fungal infections in a NICU: a historical series. *Jornal de Pediatria*. 2024;100(3):267–276. DOI: 10.1016/j.jpmed.2023.11.005.
37. Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Malyarchuk T.A. Clinical and epidemiological monitoring of superficial mycoses in Russia and improvement of therapy. *Russian Medical Journal*. 2011;21:1327. (In Russ.)
38. Silkina T.A., Pseunova D.R., Yanbukhtina E.R. Fungal infections – relevance and possibilities of laboratory diagnostics. *Laboratory LPU. Special issue*. 2014;(4):56. (In Russ.)
39. Medvedeva T.V., Leina L.M., Petunova Ya.G., Milyavskaya M.R., Chilina G.A., Soboleva K.I., Mineeva O.K. Anthropophilic trichophytosis: frequency of occurrence, etiology, problems of diagnosis and therapy. *Problems in medical mycology*. 2020;22(3):103. (In Russ.)
40. Zhuchok A.Yu., Koshchaev A.G., Gugushvili N.N. Diagnostics and treatment of dog's dermatophytosis. *Collection of scientific papers of KRCAHVM*. 2022;11(1):282–285. (In Russ.)
41. Lobanova E.G., Chekalina N.D. Modern aspects of the pharmacology of antifungal agents and the possibility of their use in oncology. *Registr lekarstvenh sredstv Rossii*. 2021. (In Russ.)
42. Cuddihy G., Wasan E.K., Di Y., Wasan K.M. The development of oral amphotericin B to treat systemic fungal and parasitic infections: has the myth been finally realized? *Pharmaceutics*. 2019;11(3):99. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030099.
43. Das S., Devarajan P.V. Enhancing safety and efficacy by altering the toxic aggregated state of amphotericin B in lipidic nanoformulations. *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(6): 2186–2195. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00313.
44. Jayson N., Pathak A., Jain K. One Platform Comparison of Polymeric and Lipidic Nanoparticles for the Delivery of Amphotericin B. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(8):226. DOI: 10.1208/s12249-023-02672-y.
45. Emami L., Faghih Z., Ataollahi E., Sadeghian S., Rezaei Z., Khabnadideh S. Azole Derivatives: Recent Advances as Potent Antibacterial and Antifungal Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2023;30(2):220–249. DOI: 10.2174/0929867329666220407094430.
46. Ben-Ami R., Kontoyiannis D.P. Resistance to Antifungal Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(2):279–311. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.003.
47. Kazeminejad Z., Marzi M., Shiroudi A., Kouhpayeh S.A., Farjam M., Zarenezhad E. Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents. *BioMed Research International*. 2022;2022:4584846. DOI: 10.1155/2022/4584846.
48. Trailokya A.A., Shirsat A.B., Madhu R., Shah B. Naftifine: A Topical Allylamine for Superficial Dermatophytosis. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2023;71(5):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0241.
49. Sacher A.J., Chahine E.B., Balcer H.E. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(10):1647–1657. DOI: 10.1345/aph.1M237.
50. Vincent B.M., Lancaster A.K., Scherz-Shouval R., Whitesell L., Lindquist S. Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B. *PLOS Biology*. 2013;11(10):e1001692. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001692.
51. Veselov A.V. Some issues of the resistance of *Candida glabrata* to echinocandins. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):324–329. (In Russ.) DOI: 10.36488/cmacc.2019.4.324-329.
52. Nagar D., Mohite P., Lonkar A., Chidrawar V.R., Dodiya R., Uddin M.J., Singh S., Prajapati B. G. An insight into new strategies and targets to combat antifungal resistance: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024;10:100120. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2023.100120.
53. Li X., Yang F., Li D., Zhou M., Wang X., Xu Q. Trisomy of chromosome R confers resistance to triazoles in *Candida albicans*. *Med Mycol*. 2015;53(3):302-9.
54. Anderson M.Z., Saha A., Haseeb A., Bennett R.J. A chromosome 4 trisomy contributes to increased fluconazole resistance in a clinical isolate of *Candida albicans*. *Microbiology*. 2017;163(6):856–865. DOI: 10.1099/mic.0.000478.
55. Li Y., Geng J., Liu Y., Yu S., Zhao G. Thiadiazole-a promising structure in medicinal chemistry. *ChemMedChem*. 2013;8(1):27–41. DOI: 10.1002/cmdc.201200355.
56. Haider S., Alam M.S., Hamid H. 1,3,4-Thiadiazoles: a potent multi targeted pharmacological scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:156–177. DOI: 10.1016/j.ejmec.2014.12.035.
57. Periwal P., Verma V., Kumar D., Kumar A., Bhatia M., Thakur S., Parshad M. Novel azole-sulfonamide conjugates as potential antimicrobial candidates: synthesis and biological assessment. *Future Medicinal Chemistry*. 2024;16(2):157–171. DOI: 10.4155/fmc-2023-0251.
58. Evren A.E., Karaduman A.B., Sağlık B.N., Özkay Y., Yurttaş L. Investigation of Novel Quinoline-Thiazole Derivatives as Antimicrobial Agents: *In Vitro* and *In Silico* Approaches. *ACS Omega*. 2022;8(1):1410–1429. DOI: 10.1021/acsomega.2c06871.
59. Babazadeh-Qazijahani M., Badali H., Irannejad H., Afsarian M.H., Emami S. Imidazolylchromanones containing non-benzylic oxime ethers: synthesis and molecular modelling study of new azole antifungals selective against *Cryptococcus Gattii*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;76:264–273. DOI: 10.1016/j.ejmec.2014.02.019.
60. Yin W., Zhang Y., Cui H., Jiang H., Liu L., Zheng Y., Wu T., Zhao L., Sun Y., Su X., Li S., Zhao D., Cheng M. Design, synthesize and evaluate novel 5-phenylthiophene derivatives as potent fungicidal of *Candida Albicans* and antifungal reagents of fluconazole-resistant fungi. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;225:113740. DOI: 10.1016/j.ejmec.2021.113740.
61. Cao X., Wang W., Wang S., Bao L. Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their in vitro antiviral activity and mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:718–725. DOI: 10.1016/j.ejmec.2017.08.057.
62. Chu X.-M., Wang C., Wang W.-L., Liang L.-L., Liu W., Gong K.-K., Sun K.-L. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;166:206–223. DOI: 10.1016/j.ejmec.2019.01.047.
63. He S.-C., Zhang H.-Z., Zhang H.-J., Sun Q., Zhou C.-H. Design and Synthesis of Novel Sulfonamide-Derived Triazoles and Bioactivity Exploration. *Medicinal Chemistry*. 2020; 16(1):104–118. DOI: 10.2174/1573406414666181106124852.
64. Kaproń B., Czarnomysy R., Wysockiński M., Andrys R., Musilek K., Angeli A., Supuran C.T., Plech T. 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging ac-

- tivity are effective in a model of pharmaco-resistant epilepsy. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):993–1002. DOI: 10.1080/14756366.2020.1748026.
65. Azanza J. K., Mensa J., Barberan J., Vázquez L., Pérez de Oteyza J., Kwon M., Yáñez L., Aguado J. M., Cubillo Gracian A., Solano C., Ruiz Camps I., Fortún J., Salavert Lletí M., Gudiol C., Olave Rubio T., Solano C., García-Vidal C., Rovira Tarrats M., Suárez-Lledó Grande M., González-Sierra P., Dueñas Gutiérrez C. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2023;36(3):236–258. DOI: 10.37201/req/013.2023.
66. Xu H., Su X., Guo M.-B., An R., Mou Y.-H., Hou Z., Guo C. Design, synthesis, and biological evaluation of novel miconazole analogues containing selenium as potent antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;198:112360. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112360.
67. Jiang Z., Gu J., Wang C. Wang S., Liu N., Jiang Y., Dong G., Wang Y., Liu Y., Yao J., Miao Z., Zhang W., Sheng C. Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;82:490–497. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.05.079.
68. Chai X., Zhang J., Cao Y., Zou Y., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., Sun Q. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(2):686–689. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.12.006.
69. Zhao S., Wei P., Wu M., Zhang X., Zhao L., Jiang X., Hao C., Su X., Zhao D., Cheng M. Design, synthesis and evaluation of benzoheterocycle analogues as potent antifungal agents targeting CYP51. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26(12):3242–3253. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.04.054.
70. Mahmoudi Y., Badali H., Hashemi S. M., Ansari M., Fakhim H., Fallah M., Shokrzadeh M., Emami S. New potent antifungal triazole alcohols containing N-benzylpiperazine carbodithioate moiety: synthesis, in vitro evaluation and silico study. *Bioorganic Chemistry*. 2019;90:103060. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103060.
71. Zhu T., Chen X., Li C., Tu J., Liu N., Xu D., Sheng C. Lanosterol 14 α -demethylase (CYP51)/histone deacetylase (HDAC) dual inhibitors for treatment of *Candida tropicalis* and *Cryptococcus neoformans* infections. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;221:113524. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113524.
72. Dong Y., Liu X., An Y., Liu M., Han J., Sun B. Potent arylamide derivatives as dual-target antifungal agents: design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*. 2020;99:103749. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103749.
73. Wu J., Ni T., Chai X., Wang T., Wang H., Chen J., Jin Y., Zhang D., Yu S., Jiang Y. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:1840–1846. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.10.081.
74. Vengurlekar S., Sharma R., Trivedi P. Synthesis, antifungal evaluation and molecular docking studies on 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives. *Medicinal Chemistry*. 2013;9(3):459–473. DOI: 10.2174/1573406411309030016.