

ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ: ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ

© Новикова В.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА)

Россия, 614000, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

Проблема лечения микотических инфекций в настоящее время по-прежнему остается актуальной. Этиотропная терапия является обязательным компонентом фармакотерапии микозов. Общим критерием эффективности применения антимикотиков является исчезновение клинических и инструментальных признаков инфекции, а также эрадикация возбудителя из очагов поражения.

Целью данного обзора является анализ основных направлений поиска соединений (групп соединений), обладающих противогрибковой активностью, предполагаемых для использования в практическом здравоохранении, и наиболее важных проблем, возникающих при данных исследованиях.

К основным трудностям, возникающим в ходе исследований данного рода, можно отнести высокую экономическую стоимость таких проектов: при существенных финансовых вложениях возможно ограничение обращения этих препаратов вследствие введения их в резерв, а также распространение резистентных штаммов на фоне короткого срока действия патентной защиты.

В статье представлена наиболее часто используемая классификация противогрибковых средств и их основной механизм действия. Выделены основные стратегии по разработке новых антифунгальных средств: перепрофилирование существующих препаратов, которые ранее использовались с иной целью; модификация существующих противогрибковых препаратов для повышения эффективности и уменьшения токсичности; создание новых противогрибковых молекул путем химического синтеза либо выявление агентов природного происхождения, губительно влияющих на грибковую микробиоту.

В обзоре представлены данные о соединениях различного происхождения, проявляющих антимикотическую активность, полученных и описанных в последние десятилетия; дана характеристика механизма и спектра их действия. К веществам с традиционным механизмом действия, связанным с воздействием на клеточную стенку грибов (влияние на систему эргостерола, нарушение синтеза 1,3- β -D-глюкана), присоединяются молекулы, блокирующие обмен сфинголипидов грибковой клетки, нарушающие синтез хитина, белковый обмен и др.

Ключевые слова: грибковые клетки; микозы; антимикотики; классификация; направления поиска противогрибковых средств; фармацевтическая химия.

Новикова Валентина Васильевна – канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой микробиологии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-4475-4421. E-mail: vnperm@yandex.ru

На сегодняшний день в арсенале микологов имеется широкий выбор противогрибковых препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах (таблетки, инъекционные растворы, мази, кремы, лаки, пудра и др.). Однако проблема лечения микотических больных по-прежнему остается актуальной. Ключевым моментом лечения микозов любой локализации является элиминация этиологического фактора – патогенного гриба из пораженных тканей, а также устранение предрасполагающих факторов [4, 7, 11].

Одним из основных направлений использования противогрибковых средств является применение наружных антимикотиков при поверхностных микозах [8, 10]. Главное преимущество данного вида терапии – отсутствие системного токсического действия на организм при использовании высоких концентраций препаратов вследствие ограничения их сорбции и целенаправленное действие на скопления грибковых клеток в месте локализации патологического процесса. Однако и при наружном применении

противогрибковых препаратов иногда наблюдаются местные побочные эффекты, такие как сыпь, зуд, жжение, гиперемия, шелушение кожи, контактный дерматит [10, 12]. Применение системных противогрибковых препаратов ограничено по продолжительности курса в связи с гепатотоксическим действием данных препаратов, что нередко может привести к рецидивам заболевания [13].

Этиотропная терапия является обязательным компонентом фармакотерапии микозов. Противогрибковые препараты или антимикотики обладают фунгицидными (приводящими к гибели грибковых клеток) и (или) фунгистатическими (останавливающими образование новых клеток грибов) свойствами [1]. Общим критерием эффективности применения антимикотиков является исчезновение клинических и инструментальных признаков инфекции, а также эрадикация возбудителя из очагов поражения [4].

Принципы классификации антимикотиков разнообразны: по химической структуре, меха-

низму действия, спектру активности, фармакокинетики и др. В соответствии с химическим строением противогрибковые ЛП классифицируют следующим образом [9, 12]:

1. Полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин.
2. Производные имидазола: миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол, бутконазол.
3. Производные триазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол.
4. Аллиламины (производные N-метилнафталина): тербинафин, нафтифин.
5. Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.
6. Препараты других групп: флуцитозин, хлорнитрофенол, аморолфин, циклопирокс.

Механизм действия наиболее часто применяемых антимикотиков обусловлен:

- повышением проницаемости клеточной мембраны грибов вследствие необратимого связывания эргостерола (полиеновые антимикотики);
- нарушением синтеза эргостерола, входящего в состав клеточных мембран грибов: ингибирование ферментов 14-альфа диметилазы (производные имидазола и триазола) и сквален-2,3-эпоксидазы, контролирующих образование предшественника эргостерола – ланостерола (аллиламины);
- ингибированием $\beta(1-3)$ -глюкансинтазы, приводящим к блокаде синтеза 1,3-b-D-глюкана, входящего в состав клеточной стенки, что приводит к лизису грибковых клеток (эхинокандины).

В настоящее время существует ряд проблем, связанных с разработкой и внедрением новых препаратов с противомикробной активностью вообще и противогрибковой активностью в частности [3]:

- высокая скорость распространения резистентных штаммов при ограниченном сроке действия патентной защиты. За 20-летний период, предусмотренный законодательством Российской Федерации, необходимо провести требуемые доклинические и клинические испытания, осуществить процедуру регистрации препарата, что занимает около половины срока патентной защиты. Таким образом, фармацевтические компании располагают сроком около 10 лет для нивелирования финансовых издержек и получения прибыли;
- введение антибиотиков в резерв: после регистрации новых противомикробных препаратов регуляторные органы в ряде случаев ограничивают их активное использование в целях предотвращения возможности развития устой-

чивых форм микроорганизмов, что также приводит к снижению инвестиционной привлекательности данной группы препаратов у производителей [16].

Очевидна необходимость государственной поддержки данных научных разработок. Так, в США рядом нормативных актов (GAIN Act, the Orphan Drug Act and the Fast Track designation by the US FDA) обеспечен благоприятный экономический климат для инвестиций в отношении недавно обнаруженных и разработанных противогрибковых средств [30].

Можно выделить следующие стратегии по разработке новых антифунгальных средств: репрофилирование существующих препаратов, которые ранее использовались с иной целью; модификация существующих противогрибковых препаратов, получение их новых лекарственных форм; создание новых противогрибковых агентов путем химического синтеза либо выявление структур природного происхождения, губительно влияющих на грибковую микробиоту.

За последние десятилетия получены и описаны следующие соединения (группы веществ) с противогрибковой активностью:

Прадимизины (BMS-181184) и *бенаномизины*, продукт метаболизма *Actinomadura spp.* [18], оказывают фунгицидный эффект на многие виды грибов, в том числе резистентные штаммы. Механизм действия связан с осмотическим лизисом грибковой клетки, опосредованным связыванием карбоксильной группой их молекулы с маннопротеинами клеточной стенки [6]. Клинические исследования были прерваны из-за гепатотоксичности [5].

Nikkomycin Z (SP-920704, производитель Shaman) напоминает уридиндифосфат (UDP) – N-ацетилглюкозамин, который является предшественником основного компонента клеточной стенки гриба, хитина. Никкомицин Z является конкурентным ингибитором хитинсинтазы. Эффективны против диморфных грибов возбудителей бластомикоза и кокцидиоидоза, менее активны *in vitro* против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Разработана пероральная форма использования [5]. Поскольку его мишень является компонентом клеточной стенки, он обладает синергической активностью *in vitro* и *in vivo* с 1,3- β -ингибиторами глюкансинтазы (эхинокандинами) [17]. Его способность усиливать противогрибковую активность эхинокандинов делает комбинацией никкомицин Z + эхинокандин перспективной для воздействия на клеточную стенку грибов как у дрожжей, так и у плесени.

Сордарины (GM -193663, GM-237354) – группа веществ, подавляющих синтез протеинов у па-

тогенных грибов. В частности, основная мишень их действия – фактор элонгации 2, обеспечивающий процесс транслокации тРНК в рибосомы [5, 20]. Установлена антимикотическая активность данных соединений в отношении дрожжевых и мицелиальных грибов (некоторые виды *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, а также *C. neoformans*, *Pneumocystis carinii* и др.).

Описана антимикотическая активность у соединения R-135853, нового производного сордарина, который обладает 1,4-оксазепановым кольцевым фрагментом [23]. R-135853 проявлял выраженную активность *in vitro* в отношении *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* и *C. neoformans*. R-135853 также активен в отношении чувствительных к флуконазолу, дозозависимых и устойчивых к флуконазолу штаммов *C. albicans*, с минимальной ингибирующей концентрацией в диапазоне от 0,03 до 0,06 мкг/мл. Однако у R-135853 отмечена слабая активность или ее отсутствие в отношении *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*.

Ингибиторы кальциневрина. Кальциневрин – серин/треонинфосфатаза (протеинфосфатаза 3) занимает центральное место в стрессовых реакциях многих патогенных грибов [30]. Например, было показано, что кальциневрин необходим для реализации вирулентности основных грибковых патогенов (*Aspergillus fumigatus*, *C. albicans* и *C. neoforms*) и, таким образом, для выживания грибов и их необходимости для хозяина [15].

Грибковые сфинголипиды стали потенциальной мишенью для новых антифунгальных агентов, поскольку биосинтез этих молекул в грибковой клетке структурно отличается от аналогичных процессов в организме млекопитающих. Сфинголипиды важны в клеточном метаболизме, но также могут оказывать существенное влияние на регуляцию вирулентности возбудителей (обеспечение quorum sensing) [30]. Несколько новых соединений – (N'-(3-бром-4-гидроксibenзилиден) -2-метилбензогидразид и его производное, 3-бром-N'-(3-бром-4-гидроксibenзилиден) бензогидразид) – показали селективное снижение уровня грибковых гликофинголипидов по сравнению с клетками млекопитающих [34].

По разным причинам ряд соединений, обладающих противогрибковой активностью – аминокандин [19, 37], икофунгипен (который является ингибитором синтеза изолейцил-тРНК) [21] и триазол широкого спектра действия, альбаконазол [35] получают мало внимания в последнее время, однако исследования продолжаются.

ASP2397 (компания Vical) – новое противогрибковое соединение природного происхождения, продуцируемое представителем *Acremonium*

um spp., оказывает противогрибковое действие, влияя, преимущественно, на грибы рода *Aspergillus*, в меньшей степени – на *Candida spp.*, *Fusarium spp.* и *Trichosporon spp.* [26].

Аллиламин T-2307 (компания Tokuyama Corporation) обладает широкой противогрибковой активностью широкого спектра действия против *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Aspergillus spp.*, с низкими минимальными ингибирующими концентрациями для дрожжей и плесневых грибов [27, 28].

Производное целекоксиба AR-12 (компания Arno Therapeutics) обладает устойчивой противогрибковой активностью в отношении дрожжей, таких как *C. neoformans* и *C. albicans*, а также плесневых грибов, таких как *Fusarium spp.* и *Scedosporium spp.* [24].

PX001 – первое в своем классе соединение (также известное как E1211; Eisai – 3-(3-{4-[(пиридин-2-илоху)метил] бензил}isoxazol-5-yl) пиридин-2-амин), является противогрибковым соединением, представляющее собой пролекарство, которое превращается в активную часть E1210 в присутствии щелочной фосфатазы *in vivo*. Это соединение являясь ингибитором синтеза гликозилфосфатидилинозитола (GPI), препятствует прикреплению основных белков адгезии (таких как маннопротеины) к наружной клеточной стенке грибка [29, 39]. PX001 обладает широким спектром действия *in vitro* против *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* [40].

MGCD290 (компания Mirati Therapeutics) – ингибитор гистондеацетилазы 2 (Hos2). Это соединение обладает потенциалом, способным усиливать фунгицидную активность других противогрибковых препаратов (азолов, эхинокандинов), в ряде случаев преодолевать резистентность. Тем не менее в первом клиническом исследовании при тяжелом кандидозном вульвовагините сочетание MGCD290 с флуконазолом не дало лучших результатов, чем лечение одним флуконазолом. Таким образом, экстраполяция положительных результатов, наблюдаемых во время тестирования *in vitro* и на животных моделях, не всегда осуществима в отношении человека по разным причинам, включая различную фармакокинетику, микробную нагрузку в месте инфекции и иммунные реакции хозяина [31, 32].

Ауреобазидин А является мощным природным ингибитором фермента инозитолфосфорилакерамидсинтазы, катализирующего основную стадию биосинтеза сфинголипидов грибов [14]. На основе данного соединения были получены химические аналоги [14, 25].

В отношении ингибиторов 1,3-β-глюкансинтазы, существует две области исследования. Во-первых, эхинокандин CD101 (Cidara

Therapeutics) обладает химической модификацией на основной цепи эхинокандина, что делает соединение более стабильным [33]. Вторая область исследования включает еще один ингибитор 1,3-β-глюкансинтазы, SCY078 (также известный как энфумафунгин; Scynexis), который находится на стадии II испытаний для лечения дрожжевых инфекций. Данное соединение обладает схожей активностью в отношении дрожжей с активностью эхинокандинов [36], но обладает некоторой противогрибковой активностью *in vitro* против эхинокандинрезистентных дрожжей.

Еще одним направлением получения новых противогрибковых соединений является химическая модификация азоловых молекул. Основным подходом, используемым в этом случае – уменьшение отрицательных побочных эффектов, возникающих при взаимодействии лекарственных средств. Появилось новое соединение VT-1161 [38], которое доказало эффективность использования при вагинальном кандидозе. Благодаря этой креативной химической модификации старого класса молекул может появиться четвертое поколение эффективных противогрибковых средств. Так, соединение CS-758 было выбрано в качестве кандидата для клинических испытаний, но, поскольку его растворимость в воде была недостаточной для инъекционной композиции, были разработаны пролекарства фосфорилового эфира [22].

Синтез многих молекул (эхинокандины, современные производные триазола и др.) является сложным и многоступенчатым. Более простые молекулы (производные ундециленовой кислоты, хлорнитрофенол, циклопирокс) как правило, предназначены для местного лечения вследствие высокой токсичности. Поэтому одним из направлений получения соединений с указанной активностью является поиск молекул на основе естественных метаболитов, например производных ароилпировиноградных кислот [2]. Авторами осуществлен комплексный подход в получении новых соединений с противогрибковой активностью – перепрофилирование существующих препаратов с их дальнейшей модификацией: получены серебряные соли пиразол-3-карбоксамидов, содержащих фрагмент 2-(4-аминобензолсульфамидо)-тиазола, который входит в структуру известного лекарственного средства сульфатиазола натрия (норсульфазола натрия).

Таким образом, получение новых субстанций, обладающих антифунгальным эффектом – активно развивающееся направление исследований, которое будет сохранять актуальность многие десятилетия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бурова С.А. Особенности лечения грибковых инфекций кожи и ее придатков в группах риска. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(1):47-51 [Burova S.A. Features of the treatment of fungal infections of the skin and its appendages in risk groups. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(1):47-51 (in Russ.)]
2. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Гейн О.Н., Карпенко Ю.Н., Чащина С.В., Дмитриев М.В. и др. Синтез и биологическая активность 5-арил-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов и их солей. *Журн. общей химии*. 2019;89(4):542-551 [Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Russkih A.A., Novikova V.V., Gein O.N., Karpenko Yu.N., Chaschina S.V., Dmitriev V., Yankin A.N. Synthesis and Biological Activity of 5-Aryl-N-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfamoyl]phenyl}-1-phenyl-pyrazole-3-carboxamides and Their Salts. *Russian Journal of General Chemistry*. 2019;89(4):680-688]
3. Зубов П.В., Новикова В.В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:342 [Zubov P.V., Novikova V.V. Development of new antibacterial drugs – problems and perspective. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*. 2015;5:342 (in Russ.)] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22672>
4. Климов Н.Н. *Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Ви Джи Групп, 2008. 336 с. [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment: a guide for doctors*. 2nd ed. rev. and exp. Moscow: Vi Dji Grupp, 2008. 336 p. (in Russ.)]
5. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты. *Проблемы медицинской микологии*. 2001;3(2):6-14 [Mitrofanov V.S. Systemic antifungal drugs. *Problemi medicinskoj mikologii*. 2001; 3(2): 6-14 (in Russ.)]
6. Навашин П.С. Антифунгальная химиотерапия. Успехи и проблемы. *Антибиотики и химиотерапия*. 1998;8:3-6 [Navashin P.S. Antifungal chemotherapy. Success and Challenges. *Antibiotiki i himioterapiya*. 1998; 8:3-6 (in Russ.)]
7. Недогоорова К.В. Противогрибковые средства для наружного применения в аптечных продажах. *Новая аптека. Эффективное управление*. 2010;7:19-20 [Nedogorova K.V. Antifungal agents for external use in pharmacy sales. *Novaya apteka. Effektivnoe upravlenie*. 2010;7:19-20 (in Russ.)]
8. Никитина И.В. Клинические особенности дерматомикозов. *Русский медицинский журнал*.

- 2009;17(6):411-416 [Nikitina I.V. Clinical features of dermatomycosis. *Russian Medical Journal*. 2009;17(6):411-416 (in Russ.)]
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей*. Москва: Боргес, 2002. 432 с. [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. *Modern antimicrobial chemotherapy. A guide for doctors*. Moscow: Borges, 2002. 432 p. (in Russ.)]
 10. Тарасенко Г.Н. Как избавиться от грибов? *Новая аптека. Аптечный ассортимент*. 2011;4-1:13-14 [Tarasenko G.N. How to get rid of fungi? *Novaya apteka. Aptechinii assortment*. 2011;4-1:13-14 (in Russ.)]
 11. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. *Фармакотерапия микозов*. Москва: Медицина для всех, 2003. 200 с. [Sergeev Yu.V., Shpigel B.I., Sergeev A.Yu. *Pharmacotherapy of mycoses*. Moscow: Medicina dlya vseh, 2003. 200 p. (in Russ.)]
 12. *Справочник лекарственных средств РЛС [Reference book of drugs (in Russ.)]*. URL: <https://www.rlsnet.ru>
 13. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онхомикозов. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(14):958-963 [Shikh E.V., Sizova O.S., Makhova A.A. Possibilities of using hepatoprotectors in combination therapy of onychomycosis. *Russian Medical Journal*. 2016;24(14):958-963 (in Russ.)]
 14. Aeed P.A., Young C.L., Nagiec M.M., Elhamme A.P. Inhibition of inositol phosphorylceramide synthase by the cyclic peptide aureobasidin A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):496-504. DOI: 10.1128/AAC.00633-08.
 15. Blankenship J.R., Steinbach W.J., Perfect J.R., Heitman J. Teaching old drugs new tricks: reincarnation immunosuppressants as antifungal drugs. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(2):192-199.
 16. Christoffersen R.E. Antibiotics – an investment worth making? *Nat Biotechnol*. 2006;24(12):1512-1514. DOI: 10.1038/nbt1206-1512.
 17. Fortwendel J.R., Juvvadi P.R., Pinchai N., Perfect B.Z., Alspaugh J.A., Perfect J.R., Steinbach W.J. Differential effects of inhibiting chitin and 1,3- β -D-glucan synthesis in ras and calcineurin mutants of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):476-482. DOI: 10.1128/AAC.01154-08.
 18. Furumai T., Hatori M., Kakusima M., Ikeda T., Saitoh K., Kobaru S., authors. Bristol-Mayer Squibb Compay, assignee. *Production of pradimicin antibiotics*. United States of America patent US5194371A. 1991 Jul 31.
 19. Ghannoum M.A., Kim H.G., Long L. Efficacy of aminocandin in the treatment of immunocompetent mice with haematogenously disseminated fluconazole-resistant candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):556-559. DOI: 10.1093/jac/dkl525
 20. Hanadate T., Tomishima M., Shiraiishi N., Tanabe D., Morikawa H., Barrett D., Matsumoto S., Ohtomo K., Maki K. FR290581, a novel sordarin derivative: synthesis and antifungal activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(5):1465-1468. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.01.051.
 21. Hasenoehrl A., Galic T., Ergovic G., Marsic N., Skerlev M., Mittendorf J., Geschke U., Schmidt A., Schoenfeld W. In vitro activity and in vivo efficacy of icofungipen (PLD-118), a novel oral antifungal agent, against the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):3011-3018. DOI: 10.1128/AAC.00254-06
 22. Kagoshima Y., Mori M., Eiko Suzuki E., Kobayashi N., Shibayama T., Kubota M., Kamai Y., Konosu T. Design, synthesis and antifungal activity of the novel water-soluble prodrug of antifungal triazole CS-758. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2010;58(6):794-804. DOI: 10.1248 / cpb.58.794.
 23. Kamai Y., Kakuta M., Shibayama T., Fukuoka T., Kuwahara S. Antifungal Activities of R-135853, a Sordarin Derivative, in Experimental Candidiasis in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(1):52-56. DOI: 10.1128/AAC.49.1.52-56.2005
 24. Koselny K., Green J., DiDone L., Halterman J.P., Fothergill A.W., Wiederhold N.P., Patterson T.F., Cushion M.T., Rappelye C., Wellington M., Krysan D.J. The celecoxib derivative AR-12 has broad spectrum antifungal activity in vitro and improves the activity of fluconazole in a murine model of cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7115-7127. DOI: 10.1128/AAC.01061-16.
 25. Kurome T., Inoue T., Takesako K., Kato I. Syntheses of antifungal aureobasidin A analogs with alkyl chains for structure-activity relationship. *J Antibiot (Tokyo)*. 1998;51(3):359-367. DOI: 10.7164/antibiotics.51.359.
 26. Nakamura I., Yoshimura S., Masaki T., Takase S., Ohsumi K., Hashimoto M., Furukawa S., Fujie A. ASP2397: a novel antifungal agent produced by *Acremonium persicinum* MF-347833. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(1):45-51. DOI: 10.1038/ja.2016.107
 27. Nishikawa H., Sakagami T., Yamada E., Fukuda Y., Hayakawa H., Nomura N., Mitsuyama J., Miyazaki T., Mukae H., Kohno S. T-2307, a novel arylamidine, is transported into *Candida albicans* by a high-affinity spermine and spermidine carrier regulated by Agp2. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1845-1855. DOI: 10.1093/jac/dkw095.
 28. Mitsuyama J., Nomura N., Hashimoto K., Yamada E., Nishikawa H., Kaeriyama M., Kimura A., Todo Y., Narita H. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1318-1324. DOI: 10.1128/AAC.01159-07
 29. Miyazaki M., Horii T., Hata K., Watanabe N.A., Nakamoto K., Tanaka K., Shirotori S., Murai N., Inoue S., Matsukura M., Abe S., Yoshimatsu K., Asada M. In vitro activity of E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4652-8. DOI: 10.1128/AAC.00291-11.
 30. Perfect J.R. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(9):603-616. DOI: 10.1038/nrd.2017.46.
 31. Pfaller M.A., Messer S.A., Georgopapadakou N., Martell L.A., Besterman J.M., Diekema D.J. Activity of MGCD290, a Hos2 histone deacetylase inhibitor, in

- combination with azole antifungals against opportunistic fungal pathogens. *J Clin Microbiol.* 2009;47(12):3797-3804. DOI: 10.1128/JCM.00618-09.
32. Pfaller M.A., Rhomberg P.R., Messer S.A., Castanheira M. In vitro activity of a Hos2 deacetylase inhibitor, MGCD290, in combination with echinocandins against echinocandin-resistant *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(4):259-263. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.11.008.
 33. Ong V., Hough G., Schlosser M., Bartizal K., Balkovec J.M., James K.D., Krishnan B. R. Preclinical evaluation of the stability, safety and efficacy of CD101, a novel echinocandin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6872-6879. DOI: 10.1128/AAC.00701-16.
 34. Rollin-Pinheiro R., Singh A., Barreto-Berger E., Del Poeta M. Sphingolipids as targets for treatment of fungal infections. *Future Med Chem.* 2016;8(12):1469-1484. DOI: 10.4155/fmc-2016-0053.
 35. Sigurgeirsson B., Van Rossem K., Malahias S., Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):416-425. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.03.021.
 36. Walker S.S., Xu Y., Triantafyllou I., Waldman M.F., Mendrick C., Brown N., Mann P., Chau A., Patel R., Bauman N., Norris C., Antonacci B., Gurnani M., Cacciapuoti A., McNicholas P.M., Wainhaus S., Herr R.J., Kuang R., Aslanian R.G., Ting P.C., Black T.A. Discovery of a novel class of orally active antifungal β -1,3-d-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5099-106. DOI: 10.1128/AAC.00432-11.
 37. Warn P.A., Sharp A., Morrissey G., Denning D.W. Activity of aminocandin (IP960; HMR3270) compared with amphotericin B, itraconazole, caspofungin and micafungin in neutropenic murine models of disseminated infection caused by itraconazole-susceptible and -resistant strains of *Aspergillus fumigatus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(2):146-151. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.029.
 38. Warrilow A.G., Hull C.M., Parker J.E., Garvey E.P., Hoekstra W.J., Moore W.R., Schotzinger R.J., Kelly D.E., Kelly S.L. The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of *Candida albicans* CYP51 but fails to bind the human enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7121-7127. DOI: 10.1128/AAC.03707-14.
 39. Watanabe N.A., Miyazaki M., Horii T., Sagane K., Tsukahara K., Hata K. E1210, a new broad-spectrum antifungal, suppresses *Candida albicans* hyphal growth through inhibition of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):960-971. DOI: 10.1128/AAC.00731-11
 40. Wiederhold N.P., Najvar L.K., Fothergill A.W., McCarthy D. I., Bocanegra R., Olivo M., Kirkpatrick W.R., Everson M.P., Duncanson F.P., Patterson T.F. The investigational agent E1210 is effective in treatment of experimental invasive candidiasis caused by resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):690-692. DOI: 10.1128/AAC.03944-14.

Поступила в редакцию 10.12.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Новикова В.В. Поиск новых антимикотических средств: основные тенденции и проблемы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(1):75–81. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/09.

SEARCH FOR NEW ANTIMYCOTIC AGENTS: MAIN TRENDS AND PROBLEMS

© Novikova V.V.

Perm State Pharmaceutical Academy (PSFA)

2, Polevaya st., Perm, Perm region, 614000, Russian Federation

The problem of treatment of mycotic infections today is still relevant. Etiotropic therapy is an essential component of the pharmacotherapy of mycoses. A general criterion for the effectiveness of the use of antimycotics is the disappearance of clinical and instrumental signs of infection, as well as the eradication of the pathogen from the lesion.

The purpose of this review is to analyze the main directions of searching for new compounds (groups of compounds) with antifungal activity for practical medicine, and the most important problems arising from these studies.

The main difficulties arising from these studies is the high economic cost of such projects: significant financial investments are accompanied by a possible limitation of the circulation of these drugs due to their introduction into the reserve, as well as the spread of resistant strains against the background of the short duration of patent protection.

The article presents the most commonly used classification of antifungal agents and their main mechanism of action. The main strategies for the development of new antifungal agents are highlighted: reprofiling the existing drugs that were previously used for a different purpose; modification of the existing antifungal drugs to increase effectiveness and reduce toxicity; the creation of new antifungal molecules by chemical synthesis or the identification of agents of natural origin that have a detrimental effect on fungal microbiota.

The review presents data on compounds of various origins exhibiting antimycotic activity, obtained and described in recent decades. The characteristic of the mechanism and the spectrum of their action is given. Substances with a traditional

mechanism of action associated with the influence on the cell wall of fungi (effect on the ergosterol system, impaired synthesis of 1,3-b-D-glucan) join the molecules that block the exchange of sphingolipids of the fungal cell, disrupting the synthesis of chitin, protein metabolism, etc.

Keywords: fungal cells; mycoses; antimycotics; classification; directions for the search for antifungal agents; pharmaceutical chemistry.

Novikova Valentina V. – PhD in Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, PSFA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4475-4421. E-mail: vvperm@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 10.12.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Novikova V.V. Search for new antimycotic agents: main trends and problems. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):75–81. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/09.