

# Стратегия создания новых антимикотиков, действующих на клеточную стенку и клеточную мембрану грибов

\*А. В. АВТОНОМОВА, О. В. КИСИЛЬ, Л. Н. ЛЫСЕНКОВА, Л. М. КРАСНОПОЛЬСКАЯ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

## Резюме

**Актуальность.** Инвазивные микозы представляют растущую угрозу для здоровья, особенно для пациентов с ослабленным иммунитетом, количество которых увеличивается благодаря прогрессу в онкологии, трансплантологии и реаниматологии. Применение существующих антимикотиков ограничено их токсичностью, узким спектром действия, низкой биодоступностью и растущей резистентностью патогенов. Медленные темпы разработки новых антимикотиков по сравнению с антибактериальными препаратами усугубляют ситуацию, что делает поиск новых эффективных и безопасных препаратов чрезвычайно актуальным. **Цель обзора** — обобщить и систематизировать сведения о современных направлениях в разработке антимикотиков, охватывающие эволюцию подходов к «классическим» мишеням (клеточная стенка, клеточная мембрана) и стратегии, нацеленные на преодоление текущих ограничений противогрибковой терапии. **Методы.** Систематический анализ научной литературы и данных клинических исследований с использованием баз данных Google Scholar, eLibrary, PubMed, Wally и ClinicalTrials.gov. Основное внимание уделено публикациям последнего десятилетия и ключевым работам более раннего периода. **Результаты.** За последние 10 лет в клиническую практику вошли лишь 4 новых препарата. В стадии активных клинических исследований находятся 9 молекул, включая ингибиторы Gwt1, дигидрооротатдегидрогеназы и ингаляционные триазолы. Перспективны соединения с новыми механизмами действия, например, мандимицин, нацеленный на фосфолипиды, ингибиторы отсутствующей у человека синтазы инозитол-фосфоцерамида. **Заключение.** Несмотря на вызовы, связанные с эукариотической природой грибов, разработка новых антимикотиков продолжается по нескольким перспективным направлениям, заключающимся в улучшении свойств представителей существующих классов и поиском принципиально новых мишеней.

**Ключевые слова:** микозы; инвазивные микозы; антимикотики; клеточная стенка; клеточные мембраны; резистентность

**Для цитирования:** Автономова А. В., Кисиль О. В., Лысенкова Л. Н., Краснопольская Л. М. Стратегия создания новых антимикотиков, действующих на клеточную стенку и клеточную мембрану грибов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (9–10): 62–76. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-62-76>. EDN: SXJVHW.

## A Strategy for the Development of New Antimycotics Acting on the Cell Wall and Cell Membrane of Fungi

\*ANASTASIA V. AVTONOMOVA, OLGA V. KISIL,  
LYUDMILA N. LYSENKOVA, LARISSA M. KRASNOPOLSKAYA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Invasive mycoses pose a growing health threat, especially for patients with weakened immune systems, whose number is increasing due to advances in oncology, transplantation, and intensive care. The limitations of existing antimycotics are their toxicity, narrow spectrum of action, low bioavailability, and growing resistance of pathogens. The slow pace of development of new antifungal agents compared to antibacterial ones exacerbates the situation, which makes the search for new effective and safe drugs critical. **The aim of this review** was to summarize and systematize information on current trends in the development of antimycotics, covering both the evolution of approaches to «classical» targets (cell wall, cell membrane) and strategies aimed at overcoming the current limitations of antifungal therapy. **Methods.** A systematic analysis of scientific literature and clinical research data was carried out using Google Scholar, eLibrary, PubMed, Wally, and ClinicalTrials.gov databases. The main focus was on the publications of the last decade, taking into account the key earlier studies. **Results.** Over the past 10 years, only 4 new drugs have entered clinical practice. There are 9 molecules in active clinical trials, including Gwt1 inhibitors, dihydroorotate dehydrogenases, and inhaled triazoles. Compounds with new mechanisms of action are of particular interest, for example, mandimycin, which targets phospholipids, inhibitors of inositol-phosphoceramide synthase, which is absent in humans. **Conclusion.** Despite the challenges associated with the eukaryotic nature of fungi, the development of new antimycotics continues in several promising areas focused on improving the properties of representatives of existing classes, as well as searching for fundamentally new targets.

**Keywords:** mycoses; invasive mycoses; antimycotics; cell wall; cell membranes; resistance

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: [nomova@yandex.ru](mailto:nomova@yandex.ru)



\*Correspondence to:  
E-mail: [nomova@yandex.ru](mailto:nomova@yandex.ru)



EDN: SXJVHW

**For citation:** *Antonomova A. V., Kisil O. V., Lysenkova L. N., Krasnopolskaya L. M.* A strategy for the development of new antimycotics acting on the cell wall and cell membrane of fungi. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (9–10): 62–76. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-62-76>. EDN: SXJVHW. (in Russian)

## Введение

Инвазивные микозы представляют собой серьёзную угрозу для здоровья, особенно для пациентов с ослабленным иммунитетом. Спектр вызываемых ими заболеваний варьируется от локальных поверхностных инфекций до жизнеугрожающих системных поражений, таких как инвазивный кандидоз, аспергиллёз, мукоморикоз. Парадоксальным образом, прогресс в медицине, а именно в лечении онкологических заболеваний, трансплантологии и выхаживании недоношенных детей, привёл к увеличению числа иммунокомпрометированных пациентов и, как следствие, к росту заболеваемости инвазивными грибковыми инфекциями. К их основным возбудителям относятся грибы родов *Aspergillus* и *Candida*, видов *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, порядка Mucorales [1].

История противогрибковой терапии началась во второй половине XX в. с открытия полиеновых антибиотиков (нистатина и амфотерицина В), а последующие десятилетия ознаменовались настоящей революцией с появлением азолов и эхинокандинов. Однако, несмотря на значительные достижения, существующий арсенал антимикотиков сталкивается с рядом фундаментальных проблем: их токсичностью, ограниченным спектром действия, плохой биодоступностью и, что особенно важно, растущей резистентностью возбудителей.

В настоящее время для терапии пациентов с системными микозами в первую очередь используют следующие классы противогрибковых средств: 1) азолы (флуконазол, итраконазол, изавуконазол, позаконазол, вориконазол), которые блокируют биосинтез эргостерола путём ингибирования 14- $\alpha$ -деметилазы; 2) полиены (амфотерицин В, нистатин, натамицин), связывающиеся с эргостеролом клеточной мембраны грибов, провоцируя её разрушение; 3) эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин, резифунгин), которые блокируют биосинтез  $\beta$ -(1,3)-D-глюканов клеточной стенки грибов, воздействуя на  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазу. В дополнение к трём основным классам в лечении системных микозов могут использовать: 4) алилламины (тербинафин), ингибирующие окисление сквалена, вызывая истощение запасов эргостерола; 5) аналоги пиридина (5-флуцитозин), препятствующие синтезу ДНК; 6) тритерпеноиды (ибрексафунгерп), блокирующие биосинтез  $\beta$ -(1,3)-D-глюканов клеточной стенки грибов, воздействуя на  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазу. Следует отметить, что целевые участки связывания ибрексафунгерпа и эхинокандинов на  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазе не совпадают [2].

Все существующие препараты, доступные для лечения инвазивных грибковых инфекций, имеют свои недостатки. Полиеновые макролиды трудно использовать в лекарственных препаратах из-за их склонности к самоагрегации, вызванной плохой растворимостью в воде [3]. Поскольку эти агрегаты неселективны, они могут нарушать целостность мембран не только клеток грибов, но и клеток млекопитающих, что приводит к токсическим эффектам и гибели клеток хозяина. Флуцитозин обладает ограниченным спектром действия и значительной токсичностью, вызывает быстрое развитие устойчивости у грибковых патогенов, вследствие чего практически уже не используется. Азольные противогрибковые препараты, ставшие серьёзным прорывом в лечении системных грибковых инфекций, обладают широким спектром действия, высокой биодоступностью, хорошей растворимостью в воде, длительным периодом полувыведения [4].

Недостатком азолов является их способность вызывать гепатотоксичность и взаимодействовать с большим количеством лекарственных средств. Другим потенциальным ограничением применения азолов является появление резистентных грибов-патогенов, в том числе среди представителей родов *Candida* и *Aspergillus*. Длительное или многократное воздействие азольных препаратов не только запускает процессы формирования устойчивости у грибов, но также облегчает распространение грибов-патогенов с врождённой устойчивостью к этим препаратам [5]. Использование эхинокандинов в наименьшей степени приводит к развитию устойчивости у грибов, эти препараты менее токсичны для пациентов. Однако они плохо всасываются при пероральном приёме, их необходимо вводить внутривенно [6].

Большинство противогрибковых лекарств, представленных сегодня на рынке, созданы путём полусинтеза природных соединений, и микроорганизмы по-прежнему являются принципиально важным источником новых активных соединений. Дальнейшая совместная работа биологов и химиков-синтетиков по установлению зависимости активности от структуры молекулы, получению более активных производных может привести к созданию эффективных средств для лечения инвазивных микозов [7].

Этот обзор посвящён систематизации современных данных о новых противогрибковых препаратах и перспективных направлениях в их создании. В фокусе внимания находятся соединения, предложенные для внедрения в клиническую практику за последнее десятилетие, а также ве-

щества, находящиеся на стадиях доклинических и клинических исследований. Рассмотрены противогрибковые средства природного происхождения и их полусинтетические производные, которые в настоящее время находятся в разработке. Особое внимание уделяется механизмам действия новых агентов, их мишеням в клетке гриба и стратегиям преодоления устойчивости.

Важно подчеркнуть, что в обзоре в первую очередь приведены сведения о тех мишенях, к которым уже существуют лекарства. Эти «классические» мишени, такие как компоненты клеточной стенки (глюканы, хитин) и клеточной мембраны (эргостерол и пути его биосинтеза), продолжают оставаться высокоэффективными. Их дальнейшее изучение и разработка препаратов с улучшенными свойствами, направленными на эти же цели, открывают новые возможности в борьбе с резистентностью и повышении эффективности терапии.

*Цель обзора* — представить комплексный анализ современных тенденций в разработке антимикотиков, охватывающий как эволюцию подходов к «старым» мишеням, так и прорывные стратегии, нацеленные на преодоление текущих ограничений противогрибковой терапии.

## **Перспективные противогрибковые препараты в стадии клинических исследований**

Ограничения, присущие доступным противогрибковым антибиотикам, стимулируют поиск новых эффективных и безопасных противогрибковых молекул. Разработка новых противогрибковых препаратов по своим темпам значительно уступает созданию антибактериальных средств. Одной из основных причин этого является тот факт, что грибы — это эукариотические организмы, и большинство веществ, обладающих противогрибковыми свойствами, также токсичны для людей. Ключевым требованием к противогрибковому препарату является избирательное подавление или уничтожение только гриба-патогена при практическом отсутствии негативного воздействия на клетки хозяина [8].

Количество возможных фармакологических мишеней для противогрибковых лекарственных соединений ограничено вследствие сходства биохимических процессов эукариотических организмов, к которым относятся и человек, и грибы. Основные направления поиска противогрибковых соединений нацелены на выявление молекул, действующих на: 1) биосинтез компонентов клеточной стенки гриба, 2) формирование и функции клеточной мембраны, включая биосинтез эргостерола, 3) внутриклеточные белки и пути передачи сигналов в клетке гриба, 4) процессы био-

синтеза белка, 5) процессы репликации и транскрипции нуклеиновых кислот в клетке гриба. В настоящем обзоре мы сосредоточились на двух направлениях создания противогрибковых соединений — это биосинтез клеточной стенки грибов и функционирование клеточной мембраны.

За последнее десятилетие в клиническую практику были введены только четыре противогрибковых препарата:

1) изавуконазол, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в 2015 г. для лечения инвазивного аспергиллёза и мукоморикоза;

2) ибрексафунгерп, одобренный FDA в 2021 г. для перорального лечения вульвовагинального кандидоза и профилактики рецидивов;

3) отесеконазол, одобренный FDA для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в апреле 2022 г., но отклонённый EMA в августе 2023 г. из-за проблем с эффективностью препарата;

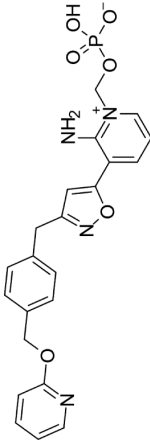
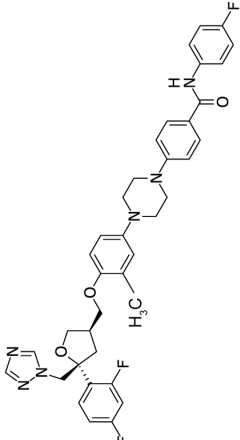
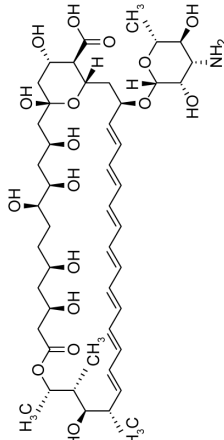
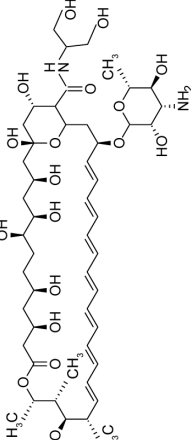
4) резафунгин, одобренный FDA в 2023 г. для лечения инвазивного кандидоза и кандидемии. Следует отметить, что ибрексафунгерп — это первый представитель нового класса противогрибковых препаратов, одобренный для клинического применения за два десятилетия.

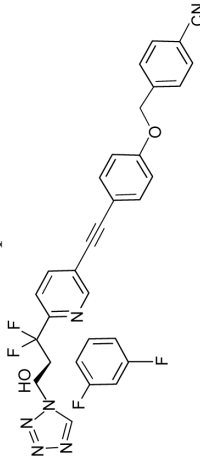
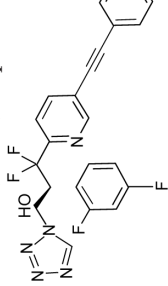
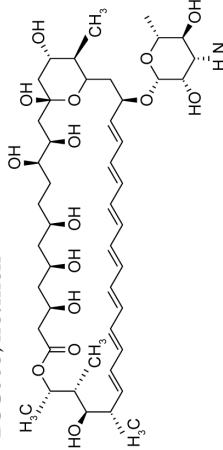
В настоящее время на стадии клинических исследований в 1–3 фазе находятся девять противогрибковых лекарственных средств на основе новых молекул, из них семь действуют на клеточную стенку и мембрану грибов (таблица). Третью фазу клинических испытаний проходят: фосманогепикс (FMGX; APX001, PF 07842805, E1211, APEX), опельконазол (PC945), олорофим (F901318). Следует подчеркнуть, что испытания 3-й фазы противoinфекционных препаратов представляют собой рандомизированные сравнительные исследования на больных пациентах в сравнении с лучшим на данный момент лечением [7].

## **Антимикотики, действующие на биосинтез компонентов клеточной стенки гриба**

Клеточная стенка грибов, состоящая из полисахаридов (хитин, хитозан, глюканы, маннаны и другие гликаны), белков и липидов и выполняющая ключевые функции поддержания формы клетки, защиты от внешних факторов и метаболизма [18], является перспективной мишенью для селективных антимикотиков (рисунок). Архитектура и состав клеточной стенки грибов является важным филогенетическим и таксономическим признаком, но общий принцип организации клеточной стенки представителей этого царства схож. Клеточная стенка грибов состоит из нескольких

Новые противогрибковые препараты, находящиеся на стадии клинического исследования  
New antifungals currently at the clinical trial stage

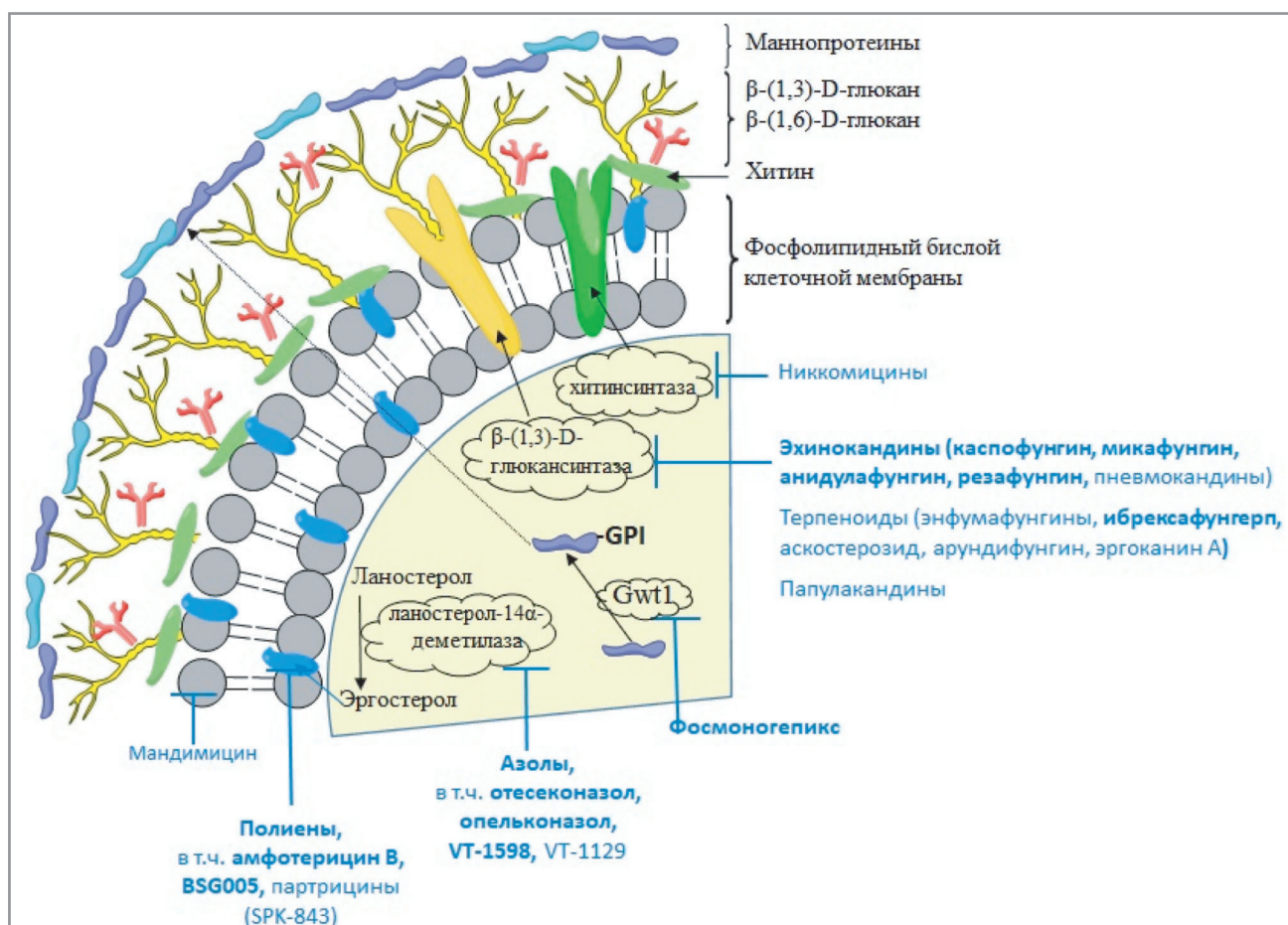
№	Название и класс препарата	Спектр действия действующего вещества	Фаза клинических исследований / наименование исследования	Заболевание	Ссылка
1	<p>Фосманогепикс (APX001) — оксазол (N-фосфоно-оксиметилден, пролекарство маногепикса) — новый класс</p> 	<p><i>Candida</i> spp., <i>Styptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Mucorales</i>, <i>Scedosporium</i> spp.</p>	<p>Фаза III исследования эффективности и безопасности применения фосманогепикса для лечения взрослых пациентов с кандидемией и/или инвазивным кандидозом</p> <p>III / NCT06433128</p>	<p>Кандидемия, Кандидоз инвазивный</p>	[9]
2	<p>Опельконазол (PC945). Триазолы</p> 	<p><i>Candida</i> spp. и <i>Aspergillus</i> spp., <i>Rhizopus arrhizus/oryzae</i></p>	<p>III / NCT05238116</p> <p>Безопасность и эффективность PC945 (опельконазола) в сочетании с другими противогрибковыми препаратами при лечении рефрактерного инвазивного аспергиллёза лёгких (исследование OPERA-1)</p>	<p>Инвазивный аспергиллёз, инталационный путь введения</p>	[11]
3	<p>Энкохлеированный амфотерицин В (C-AmB), полиен</p> 	<p><i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Coccidioides</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Paracoccidioides</i> spp., <i>Blastomyces</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp.</p>	<p>III / NCT05541107</p> <p>Исследование 3 (EnACT3) по применению инкохлеата перорального амфотерицина при криптококковом менингите</p>	<p>Криптококковый менингит</p>	[12]
4	<p>Sfu-AM2-19 (SF001), полиен</p> 	<p><i>Aspergillus fumigatus</i>, <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcal</i> spp., <i>Coccidioides</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Talaromyces marneffeii</i>, <i>Mucor circinelloides</i>, <i>Rhizopus arrhizus</i></p>	<p>II–III / NCT06666322</p> <p>Платформенное исследование криптококкового менингита (PLATFORM-CM)</p>	<p>Криптококковый менингит</p>	[13]

№	Название и класс препарата	Спектр действия действующего вещества	Фаза клинических исследований / наименование исследования	Заболевание	Ссылка
5	HRS9432, эхинокандин		<i>Nakaseomyces glabratus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pichia kudriavzevii</i>	Кандидемия, кандидоз инвазивный	[14]
6	VT-1598, азол, тетразол		<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Coccidioides</i> spp., <i>H. capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Rhizopus arrhizus</i>	Кокцидиодомикоз	[15]
7	BSG005, полиен		<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Pneumocystis</i> spp.	Инвазивная грибковая инфекция	[16]
			I / NCT04921254 Исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетики BSG005.	Инвазивная грибковая инфекция	[17]

слоёв. У большинства видов грибов внутренний слой клеточной стенки состоит из ковалентно связанного разветвлённого  $\beta$ -(1,3)-D-глюкана с межцепочечными связями,  $\beta$ -(1,6)-D-глюкана и хитина.  $\beta$ -(1,3)-D-глюкан и хитин образуют внутрицепочечные водородные связи и могут собираться в волокнистые микрофибриллы, которые образуют вокруг клетки каркас. Прикреплённые к глюкан-хитиновому каркасу гликаны, маннаны и гликопротеины существенно различаются у разных таксономических групп грибов [18]. Учитывая жизненно важную роль, которую клеточная стенка играет в физиологии грибов, она уже давно считается превосходной мишенью для противогрибковых средств. Субклеточные механизмы синтеза и сборки компонентов клеточной стенки были использованы в качестве потенциальных мишеней для поиска новых противогрибковых препаратов. Соединения, нацеленные на клеточную стенку, можно разделить на группы: 1) ингибиторы  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы (самый большой класс); 2) ингибиторы  $\beta$ -(1,6)-D-глюкансинтазы; 3) ингибиторы хитинсинтазы; 4) ингибиторы синтеза гликозилфосфатидилинозитол-связанных белков; 5) ингибирование за счёт образования комплекса с D-маннозой.

**Ингибиторы  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы.** Глюканы клеточной стенки представляют собой звенья глюкозы, соединённые  $\beta$ -(1,3)-связями, хотя есть также  $\beta$ -(1,6),  $\beta$ -(1,4),  $\alpha$ -(1,3) и  $\alpha$ -(1,4) глюканы [1]. Самым распространённым полисахаридом в клеточной стенке грибов является  $\beta$ -(1,3)-D-глюкан, составляющий свыше 50% от всех компонентов клеточной стенки и являющийся основным структурным элементом, к которому прикреплены другие компоненты клеточной стенки: хитин, гликопротеины, гликаны, включая маннаны [19]. Большое количество  $\beta$ -(1,3)-D-глюкана ковалентно связано с  $\beta$ -(1,6)-D-глюканами, представляя собой разветвлённые полисахариды [20]. У всех известных грибов линейные  $\beta$ -(1,3)-D-глюкановые цепи синтезируются при помощи фермента  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы локализованного в плазматической мембране (см. рисунок) [21]. В качестве субстрата  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтаза использует уридин-дифосфат-глюкозу (UDP-Glc).

На сегодняшний день существует три основных класса природных ингибиторов  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы — это: 1) циклические липопептиды (эхинокандины),



**Мишени противогрибковых препаратов в клеточной стенке и мембране грибов и антимикотики, нацеленные на эти мишени.**

**Antifungal drug targets in the cell wall and membrane of fungi and antifungals that affect these targets.**

2) кислые терпеноиды/тритерпеновые гликозиды (энфумафунины) и 3) гликолипиды (папулакандины). Все они действуют как неконкурентные ингибиторы ферментативного комплекса  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы с субстратом UDP-Glc, что приводит к нарушению структуры растущих клеточных стенок, вызывая осмотическую нестабильность и гибель грибных клеток [1].

Первый эхинокандин — эхинокандин В — был выделен в 1970-х гг. из культуральной жидкости *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus* [21]. Его полусинтетическими коммерческими производными являются анидулафуногин и первый представитель эхинокандинов второго поколения резафуногин [22]. Резафуногин химически более стабильная молекула, чем соединения первого поколения в этом классе, хорошо растворимая в водных системах [23]. Резафуногин проявляет активность в отношении *Candida* spp., включая устойчивые штаммы *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Nakaseomyces glabratus* (ранее *C. glabrata*) и некоторых *Aspergillus* spp., но обладает ограниченной активностью в отношении *Cryptococcus* spp. Другие представители семейства эхинокандинов — пнев-

мокандины A<sub>0</sub>–A<sub>4</sub>, B<sub>0</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>0</sub> и D<sub>0</sub>, противогрибковые липогексапептиды — выделены из аскомицета *Zalerion arboricola* [24].

В 2001 г. полусинтетическое производное пневмокандина B<sub>0</sub> — каспофуногин стал первым эхинокандином, одобренным для клинического применения в США и Европейском союзе. Соединение FR901379, сульфатированный эхинокандин, вырабатываемый аскомицетом *Coleophoma empetri*, является промежуточным продуктом для синтеза одобренного к применению противогрибкового препарата микафуногина [25]. Каспофуногин, микафуногин, анидулафуногин и резафуногин демонстрируют высокую фунгицидную (*Candida* spp.) или фунгистатическую (*Aspergillus* spp.) активность, включая активность в отношении устойчивых к азолам штаммов патогенных грибов [26]. Успех эхинокандинов — ингибиторов  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы спровоцировал высокий интерес к поиску соединений новых классов с аналогичным механизмом действия. Были описаны другие циклические пептиды, действующие как ингибиторы синтеза  $\beta$ -(1,3)-D-глюканов [1, 27].

Как и эхинокандины, гликозилированные тритерпены (энфумафунгин, аскостерозид, арундифунгин, эргоконин А) проявляют противогрибковую активность в отношении видов *Aspergillus* и *Candida*, но мало эффективны в отношении *C. neoformans* [1, 28]. Энфумафунгин является метаболитом гриба *Hormonema carpetanum*. Выраженная противогрибковая активность энфумафунгина в отношении представителей рода *Candida*, опосредованная его влиянием на  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазу и формирование клеточной стенки грибов, стала основой для разработки полусинтетического клинического препарата — ибрексафунгерпа (ранее SCY-078, МК-3118), который был одобрен FDA в 2021 г. для лечения вульвовагинального кандидоза [29]. Ибрексафунгерп проявляет высокую антифунгальную активность в отношении *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *Pichia kudriavzevii* (ранее *Candida krusei*). Среди других природных терпенов — ингибиторов  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы следует упомянуть и других перспективных представителей этого класса. Аскостерозид ( $\alpha$ -связанный гликозид тритерпеноида ланостанового типа), выделенный из аскомицетов вида *Ascotricha amphitricha* и рода *Ellisiodothis*, проявляет активность в отношении видов рода *Candida*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Aspergillus nidulans*, а также в отношении устойчивых к другим ингибиторам  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы штаммов *N. glabratus* (*C. glabrata*). Аскостерозид увеличивал выживаемость мышей, инфицированных грибами рода *Candida* [30]. Арундифунгин выделен из аскомицета *Arthrinium arundinis*. Спектр активности арундифунгина сравним со спектром эхинокандинов и папулакандинов: активное подавление роста штаммов родов *Candida* и *Aspergillus* и очень слабая активность в отношении *Cryptococcus* [28]. Эргоконин А (сульфатированный карбоксистероид) был выделен из грибов *Trichoderma koningii* и *T. viride*. Он подавляет рост *Candida* spp., *S. cerevisiae* и большинства мицелиальных грибов. Исследование клеток *Aspergillus fumigatus* после обработки эргоконином А выявило некоторые существенные изменения в морфологии гиф, аналогичные изменениям, которые вызывают полусинтетический пневмокандин L-733560 и другие ингибиторы  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы, например, FR207944, противогрибковый тритерпеновый гликозид, продуцируемый аскомицетом *Chaetomium* spp. [30].

Представители гликолипидов, ингибиторы  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы — папулакандины А–Е — были выделены из аскомицета *Papularia sphaerosperma* приблизительно в то же время, что и эхинокандины, в 1977 г. [31]. Папулакандины проявляют высокую активность *in vitro* в отношении большинства видов *Candida*, но неэффективны против *C. neoformans*, *Candida guilliermondii*, ми-

целиальных грибов, включая *A. fumigatus*. Папулакандин В по ряду параметров превосходил каспофунгин, но показал ограниченную эффективность в экспериментах *in vivo* на мышшиной модели диссеминированного кандидоза. Попытки создать более эффективные полусинтетические аналоги папулакандина В не увенчались успехом [32]. Схожее противогрибковое действие было обнаружено у энфумафунгина (ибрексафунгерпа) [33]. Перспективная биологическая активность папулакандинов стимулировала поиск новых представителей этого семейства; было выделено несколько новых структурно родственных соединений. Так, в 2025 г. из продуктов ферментации сумчатого гриба *Pestalotiopsis rosea* YNJ21, были выделены пестиорозины А–Е, которые продемонстрировали значительную противогрибковую активность в отношении *C. albicans* [34].

Среди других ингибиторов  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы следует указать акулацин А — циклопептид, включающий длинноцепочечную жирную кислоту, выделенный из аскомицета *Aspergillus aculeatus* [27]. Акулацин А ингибирует рост дрожжеподобных грибов, эффективен в отношении *C. albicans*.

**Ингибиторы  $\beta$ -(1,6)-D-глюкансинтазы.**  $\beta$ -(1,6)-D-глюкан является структурным компонентом клеточной стенки большинства видов грибов, ковалентно связанным с  $\beta$ -(1,3)-D-глюканами [19], что делает путь его биосинтеза потенциальной мишенью для биологической борьбы с грибковыми патогенами. Цепочки  $\beta$ -(1,6)-D-глюкана короче, чем цепочки  $\beta$ -(1,3)-D-глюкана, и служат в качестве клеточного клея, который ковалентно связывается с  $\beta$ -(1,3)-D-глюканом, хитином и маннопротеинами [1].

Используя разработанную на основе клеток *Saccharomyces cerevisiae* систему анализа для поиска ингибиторов процесса формирования клеточной стенки грибов, было обнаружено производное пиридобензимидазола D75-4590 с целевой активностью. Основной мишенью D75-4590 был мембранный белок Кребр, необходимый для синтеза глюкана *in vivo* и активности глюкансинтазы *in vitro* [35]. D75-4590 активен в отношении большинства видов *Candida*, в том числе устойчивых к флуконазолу штаммов [36]. Несмотря на это, соединение оказалось недостаточно эффективным в опытах *in vivo*. Его химическая модификация позволила получить производные с улучшенными свойствами [37]. Ингибитор  $\beta$ -(1,6)-D-глюкансинтазы D21-6076 подавлял адгезию и инвазию *C. albicans* в модели вагинального кандидоза [37].

Стероидный алкалоид джервин, выделенный из растения *Veratrum californicum*, рассматривается как основа для новых противогрибковых средств. Он нацелен на белки синтеза  $\beta$ -(1,6)-D-глюкана в клеточной стенке, Кребр и Skn1p и проявляет активность в отношении патогенных грибов, включая *C. parapsilosis* и *P. kudriavzevii* [38].

**Ингибиторы хитинсинтазы.** Хитин — структурный полисахарид клеточной стенки грибов, состоящий из мономеров N-ацетил-D-глюкозамина. Его содержание варьируется от 1–3% у дрожжей до 10–20% у мицелиальных грибов. Синтез хитина катализируется хитинсинтазами (от 2 до 9 изоформ у разных видов), использующими уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин (UDP-GlcNAc) в качестве субстрата. Поскольку хитин отсутствует у человека, а его нарушение приводит к осмотической нестабильности клетки, он является перспективной мишенью для разработки противогрибковых препаратов [1, 39].

Никкомицины и полиоксины, структурно сходные с UDP-GlcNAc, конкурентно ингибируют хитинсинтазы. Например, полиоксин В, выделенный из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces cascadei*, сопоставим по активности в отношении *A. fumigatus*, *C. albicans* и *C. neoformans* с флуконазолом [39, 40]. Никкомицин Z, выделенный из актиномицетов *S. tendae* и *S. ansochromogenes* [41], обладает фунгицидными свойствами в отношении патогенных эндемичных диморфных грибов из родов *Coccidioides*, *Histoplasma* и *Blastomyces*. Никкомицин Z разрабатывался как первый в своём классе орфанный препарат для лечения кокцидиоидомикоза. Он хорошо переносился здоровыми добровольцами при однократном пероральном приёме [42, 43].

Препарат никкомицин Z прошёл фазу I клинических исследований (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00834184). Результаты показали, что после перорального приёма препарат хорошо всасывался в кровь, и у здоровых людей не наблюдались побочные эффекты. Клиническое исследование II фазы (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00614666) по определению безопасной дозы для пациентов с кокцидиоидомикозом лёгких было досрочно прекращено из-за проблем с набором участников и нехватки финансирования [44]. Распространение резистентности к антимикотикам возродило интерес к никкомицину Z. Его новые аналоги, никкомицины P<sub>x</sub> и P<sub>z</sub>, показали сопоставимую противогрибковую активность, но превосходили исходные соединения по термостабильности и кислотоустойчивости [45].

**Ингибиторы гликозилфосфатидилинозитол-связанных белков.** Наружный слой клеточной стенки грибов содержит множество белков, обеспечивающих рост, адгезию и вирулентность. Отдельную группу составляют GPI-анкерные белки, которые связываются с мембраной через гликозилфосфатидилинозитольный якорь [46]. Гликозилфосфатидилинозитол (GPI) — это фосфолипид, присоединяемый к C-концу белка в процессе посттрансляционной модификации. Его структура включает липид, миоинозитол, глюкозамин, остатки маннозы и фосфоэтаноламин, который ковалентно связывает якорь с белком.

GPI-белки грибов, локализующиеся в плазматической мембране и клеточной стенке [47], играют ключевую роль в адгезии, вирулентности и биосинтезе клеточной стенки [46]. Их биогенез включает транспортировку через эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи с последующим заякориванием в мембране. Нарушение этого процесса летально для грибов, что делает биосинтез GPI-якорей перспективной мишенью для противогрибковой терапии [48].

Около 15 лет назад компания Eisai Co., Ltd. выбрала биосинтез GPI-белков мишенью для поиска противогрибковых средств. Скрининг химических библиотек, содержащих соединения, подавляющие сборку клеточной стенки грибов, позволило найти 1-(4-бутилбензил)-изохинолин (BIQ) и его мишень — фермент Gwt1, который катализирует ацилирование инозитола на ранней стадии биосинтеза GPI [49]. В результате скрининга соединений из химических библиотек был обнаружен ингибитор BIQ, нацеленный на фермент Gwt1, катализирующий ацилирование инозитола на ранней стадии синтеза GPI. Ингибирование Gwt1 приводит к накоплению незрелых GPI-белков и обнажению иммуногенного β-(1,3)-D-глюкана на поверхности клетки, что делает его видимым для иммунной системы [49]. На поверхности клеточной стенки β-(1,3)-D-глюкан обычно покрыт слоем гликозилированных белков, что скрывает его от иммунного обнаружения. Ингибирование Gwt1 приводит к накоплению незрелых GPI-белков в эндоплазматическом ретикулуме и обнажает иммуногенные β-(1,3)-D-глюканы на поверхности грибковой клетки. Оптимизация BIQ привела к получению соединения E1210, обладающего фунгистатическими свойствами [47]. E1210 продемонстрировало высокую противогрибковую активность *in vitro* в отношении широкого спектра патогенных грибов, включая *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и другие плесневые грибы, такие как *Fusarium* spp. и *Scedosporium* spp. Противогрибковая активность E1210 была подтверждена в опытах *in vivo* на репрезентативных моделях инвазивных грибковых инфекций. Важно отметить, что E1210, не ингибирует ортологичную ацилтрансферазу млекопитающих PIGW [50]. В 2015 г. E1210 было лицензировано компанией Ampryx Pharmaceuticals и переименовано в APX001A, а затем в маногепикс [51].

Маногепикс является активным компонентом пролекарства фосманогепикса (APX001, ранее E1211). После перорального или внутривенного введения системные фосфатазы быстро превращают фосманогепикс в маногепикс [51]. Фосманогепикс находится на III фазе клинических испытаний (см. таблицу) для лечения грибковых инвазивных инфекций с высокой смертностью. В настоящее время разрабатываются формы фос-

маногепикса как для внутривенного, так и для перорального путей введения.

Гефинацин — ещё один ингибитор Gwt1, подавляющий у *C. albicans* образование мицелиальных форм и обнажающий  $\beta$ -глюкан клеточной стенки, стимулируя провоспалительный цитокиновый ответ в макрофагах [52]. Его активность показана только *in vitro*, так как соединение неустойчиво к микросомальному метаболизму в сыворотке крови и печени [53]. Вещества, названные G884 и G365, как и гефинацин демонстрируют явную селективность в отношении этой мишени и приемлемый терапевтический индекс, что делает эти соединения одинаково привлекательными в качестве отправной точки для разработки ингибиторов Gwt1 [54].

**Ингибирование за счёт образования комплекса с D-маннозой.** Маннопротеины, составляющие до 50% сухой массы клеточной стенки дрожжей, ковалентно связываются её структурным каркасом хитин- $\beta$ -(1,3)-D-глюкан через GPI-якоря и  $\beta$ -(1,6)-D-глюканы [55]. Их интеграция происходит в два этапа: отщепление GPI-якоря и присоединение к  $\beta$ -(1,6)-D-глюкану. Этот уникальный для грибов процесс делает его перспективной мишенью для разработки новых антимикотиков.

Противогрибковая активность прадимицинов, выделенных из актиномицета *Actinomyces hibiscae*, бенаномицинов, выделенных из *Actinomyces spadix*, обусловлена их кальций-зависимым связыванием с остатками D-маннозы маннанов клеточной стенки [30]. Эти антибиотики избирательно отличают D-маннозу от других распространённых моносахаридов, распознавая ориентацию гидроксильных групп в пиранозном кольце [56]. Прадимицины и бенаномицины индуцируют окислительный стресс у дрожжей, ингибируя киназу Sln1 путём фосфорилирования фактора транскрипции Skn7, который отвечает за экспрессию некоторых генов окислительного стресса [57]. Селективность этой мишени, отсутствующей у животных, определяет её потенциал для поиска и разработки новых антимикотиков [58]. Прадимицины демонстрируют выраженную *in vitro* и *in vivo* активность в отношении *C. albicans*, *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *Fusarium moniliforme*. *In vivo* прадимицины активны в отношении диссеминированного кандидоза и аспергиллёза у мышей [30]. Несмотря на широкую активность прадимицинов и бенаномицинов, создание на их основе лекарственных средств ограничено их плохой растворимостью. Для решения этой проблемы разрабатываются производные, такие как BMS-181184 со сниженным профилем токсичности [59], а также методы дериватизации, включая присоединение 2-аминоэтанола, что снижает агрегацию и улучшает свойства растворимости [60, 61].

## Антимикотики, действующие на формирование и функции клеточной мембраны

Липиды клетки, обычно включающие фосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты, стеролы и триацилглицерин, являются важными биомолекулами для жизнедеятельности всех клеток [62]. Эволюционное расхождение в метаболизме липидов у грибов и млекопитающих активно используется для разработки противогрибковых препаратов. Мишенями для антимикотиков, действующих на формирование и функционирование клеточной мембраны, являются: (1) эргостерол, (2) ланостерол 14- $\alpha$ -деметилаза (CYP51 компонент биосинтеза эргостерола), (3) скваленмонооксигеназа, сквален эпоксидаза (компонент биосинтеза эргостерола), (4) сфинголипиды, (5) инозитол фосфоцерамидсинтаза (IPC) (компонент биосинтеза сфинголипидов), (6) синтаза жирных кислот FAS.

**Эргостерол — мишень для антимикотиков, действующих на клеточную мембрану.** Большинство современных противогрибковых средств подавляют функционирование или процессы биосинтеза эргостерола — ключевого компонента мембран грибов, отвечающего за их структурную целостность и регуляторные функции. Ингибирование процессов синтеза эргостерола, не только разрушает мембрану, но и нарушает функциональную организацию липидных рафтов, критически важных для функционирования белков. Поскольку эргостерол отсутствует в клетках человека, такая стратегия обеспечивает избирательное действие с минимальным ущербом для макроорганизма [62, 63].

В основе терапевтического эффекта полиенов, в том числе амфотерицина В, нистатина, натамицина и др., лежит их предпочтительное связывание с эргостеролом грибов (см. рисунок), а не с холестерином, содержащимся в мембранах млекопитающих, приводящее к нарушению целостности мембраны и гибели клеток грибов [64]. Механизм взаимодействия полиенов с мембранами досконально не изучен. Согласно одной из наиболее вероятных схем, полиены формируют трансмембранные ионные поры, меняющие проницаемость.

Другая теория предполагает, что молекула полиена, связываясь с эргостеролом, «экстрагирует» последний из липидного бислоя мембраны на поверхность, тем самым нарушая функции мембраны. За последние годы было предложено множество аналогов полиеновых антимикотиков, полученных с помощью химического синтеза и генетической инженерии, обладающих улучшенными характеристиками растворимости, противогрибковой активности, сниженной токсичностью [65]. Одним из таких производных является

аналог нистатина — BSG005 [66]. В ходе доклинических испытаний эта молекула показала в три–четыре раза более высокую эффективность, чем амфотерицин В.

Данные компании Biosergen AS за 1 квартал 2022 г. показали, что BSG005 *in vitro* обладает фунгицидным действием в отношении более 200 штаммов грибов, включая штаммы, резистентные к азолам и эхинокандинам. Тестирование *in vivo* выявило сильное антифунгальное действие, в том числе в отношении мультирезистентных штаммов *Aspergillus* и *Candida*. BSG005 обеспечивает лучшую защиту от азолрезистентных штаммов *Aspergillus*, чем липосомальный амфотерицин В. В 2022 г. компания Biosergen AS начала исследование I фазы (NCT04921254), посвящённое изучению безопасности, переносимости и фармакокинетики внутривенной формы BSG005. В 2024 г. начался набор для проведения исследования II фазы NCT06678113 «Исследование для оценки безопасности и эффективности внутривенного введения BSG005 пациентам с инвазивной грибковой инфекцией» (см. таблицу).

Партрицины — это полиеновые антибиотики, выделенные из штамма *Streptomyces aerofaciens* NRRL3878 в виде смеси партрицинов А, В и С. Партрицин А продемонстрировал высокую противогрибковую активность в отношении *C. albicans* [67]. Было получено амидное производное партрицина А — SPK-843 [68]. SPK-843 обладает ингибирующей активностью *in vitro*, сравнимой с активностью амфотерицина В или даже превосходящей её, в отношении *Candida* spp., *C. neoformans* и *Aspergillus* spp. [69]. В опытах *in vivo* SPK-843 дозозависимо эффективен на моделях лёгочного аспергиллёза у мышей и обладает сниженной токсичностью в сравнении с амфотерицином В и его липосомальной формы [67]. По состоянию на 2011 г. SPK-843 проходил третью фазу клинических исследований в отношении инфекций, вызванных *Cryptococcus* spp. или *Aspergillus* spp. «Эффективность, безопасность и фармакокинетика SPK-843 при лечении микоза лёгких» (NCT01125644). В настоящее время судьба этого препарата не прослеживается в открытых источниках.

**Ингибиторы фермента ланостерол-14- $\alpha$ -деметилаза.** Фермент ланостерол-14- $\alpha$ -деметилаза (CYP51), также известный как Erg11p у дрожжей, играет критическую роль в синтезе эргостерола у грибов. Ферменты CYP51 грибковых патогенов и дрожжей используют эбурикол или ланостерол в качестве субстратов для производства эргостерола [70]. Ланостерол-14- $\alpha$ -деметилаза — ключевая мишень азольных противогрибковых препаратов [5]. Азолы содержат имидазольный, триазольный или тетразольный заместитель и действуют следующим образом: один из атомов азота в азольной группе связывается с гемовым желе-

зом фермента CYP51 в качестве дополнительного (шестого) аксиального лиганда, предотвращая активацию молекулярного кислорода и блокируя ферментативную активность. Взаимодействие с гемом является основным фактором, определяющим связывание азольных препаратов с CYP51 гриба, но оно также может вызывать побочные эффекты при связывании с CYP51 хозяина или нецелевыми ферментами цитохрома P450, важными для метаболизма [5].

Отесеконазол (VT-1161), VT-1598 и VT-1129 — это азолы нового поколения, разработанные компанией Mucovia Pharmaceuticals, Inc., в которых триазольная группа, связывающая металл, заменена на тетразольную [71]. Кроме того, для сохранения селективности в отношении грибов были модифицированы боковые цепи этих антибиотиков [72]. Тетразолы VT-1129, VT-1161 и VT-1598 более специфичны для грибкового Cyp51 и менее специфичны для ферментов CYP 450 млекопитающих.

Отесеконазол — это новый пероральный селективный ингибитор грибкового цитохрома CYP51, предназначенный для лечения резистентного к другим препаратам криптококкоза, без побочных эффектов [73]. VT-1161 ингибировал CYP51 *C. albicans* и рост культуры, но не ингибировал CYP51 человека, демонстрируя селективность более чем в 2000 раз [74]. В 2022 г. отесеконазол был одобрен для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в США.

VT-1129 (квилсеконазол), обладает активностью в отношении *C. neoformans*, *Cryptococcus gattii*, видов рода *Candida*, *N. glabratus*, *P. kudriavzevii* [75]. На мышинной модели показаны преимущества использования VT-1129 для лечения криптококкового менингита в сравнении с флуконазолом. Как и отесеконазол (VT-1161), VT-1129 преимущественно связывается с CYP51 грибов, а не человека [76].

VT-1598 продемонстрировал высокую аффинность связывания с CYP51, и в восстановленной ферментативной реакции было обнаружено, что он обладает ингибирующей активностью более сильной, чем активность всех других одновременно тестируемых противогрибковых препаратов, включая флуконазол, вориконазол, кетоконазол и позаконазол [77]. VT-1598 возможно обладает самым широким спектром действия. В отличие от VT-1161 и VT-1129 он эффективен в отношении *Aspergillus* spp. Кроме того VT-1598 активен в отношении клинических изолятов родов *Candida* и *Cryptococcus*, эндемичных грибов, включая *C. immitis*, *C. posadasii*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum* и *R. arrhizus*. VT-1598 показал многообещающие результаты на мышинных моделях инвазивного аспергиллёза [78], на мышинной модели криптококкового менингита [79], на мышинных моделях кокцидиомикоза цент-

ральной нервной системы [80]. Завершена 1 фаза клинического исследования VT-1598 безопасности и фармакокинетики для разработки препарата против кокцидиоидомикоза (см. таблицу).

Опельконазол (РС945) исходно разрабатывался компаний-производителем Pulmocide Ltd. как противогрибковый препарат для ингаляционного введения с помощью небулайзера с целью создания высоких концентраций в лёгких, в первую очередь при аспергиллёзе лёгких без диссеминации у иммунокомпетентных пациентов [81]. Это первый триазол, вводимый ингаляционно. По состоянию на 2024 г. начат набор на прохождение II фазы клинических исследований при применении опельконазола с профилактической и терапевтической целью в отношении аспергиллёза лёгких (см. таблицу). В сентябре 2021 г. FDA присвоило опельконазолу статус орфанного препарата ускоренного рассмотрения [49].

**Фермент скваленмонооксигеназа (скваленэпоксидаза) — мишень для антимикотиков, действующих на клеточную мембрану.** Скваленэпоксидаза действует в присутствии НАДФН и кислорода и катализирует превращение сквалена в 2,3-оксидосквален (эпоксид сквалена), являющегося предшественником ланостерола. Фермент катализирует первый этап оксигенации в биосинтезе стеролов и считается одним из ферментов, ограничивающих скорость этого процесса. На скваленэпоксидазу действуют такие противогрибковые препараты, как аллиламины, используемые в медицине, тиокарбаматы, используемые в сельском хозяйстве. Они ингибируют окисление сквалена, вызывая истощение запасов эргостерола [82].

**Соединения, нарушающие функции фосфолипидов.** Фосфолипиды играют центральную роль в обеспечении целостности и функциональности грибных клеток, формируя липидный бислой всех клеточных мембран (плазматической, мембран органелл), обеспечивая их целостность и текучесть.

Мандимицин — новый полиеновый антимикотик, обнаруженный путём анализа 316 123 бактериальных геномов. Мандимицин обладает уникальным механизмом действия, который заключается в воздействии на различные фосфолипиды в мембранах клеток грибов, что приводит к потере необходимых ионов грибными клетками. Способность связываться сразу с несколькими мишенями обеспечивает ему высокую фунгицидную активность, а также способность преодолевать возможную устойчивость. Мандимицин был эффективен в отношении *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *A. fumigatus*, *Mucor* spp., *Fusarium* spp., *Exophiala dermatitidis*, *Talaromyces marneffeii*, *Emergomycetes pasteurianus* [83].

**Соединения нарушающие функции сфинголипидов.** Сфинголипиды являются важными компонентами клеточных мембран и действуют в клетках как сигнальные молекулы [62]. Грибные сфинголипиды, например глюкозилцерамид и галактозилцерамид, играют важную роль в повышении вирулентности различных патогенных для человека грибов. При проведении скрининга библиотеки синтетических лекарственных препаратов на наличие соединений, которые воздействуют на синтез глюкозилцерамида у грибов, но не у млекопитающих, были обнаружены два соединения — [N-(3-бром-4-гидроксибензилиден)-2-метилбензогидразид (ВНВМ) и его производное, 3-бром-N-(3-бром-4-гидроксибензилиден) бензогидразид (D0)], эффективные против таких патогенных грибов, как *C. neoformans*, *C. gattii*, *Rhizopus oryzae*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Pneumocystis murina* и *P. jirovecii*. ВНВМ и D0 хорошо переносятся животными и оказывали синергетическое или аддитивное действие в сочетании с современными противогрибковыми препаратами. ВНВМ и D0 повысили выживаемость мышей на моделях криптококкоза, в моделях пневмоцистной и кандидозной инфекции *in vivo* [84].

**Фермент синтаза инозитол-фосфоцерамида (IPC-синтаза) — мишень для антимикотиков, действующих на клеточную мембрану.** Большинство ферментов, необходимых для синтеза сфинголипидов *de novo*, имеют гомологичные белки в клетках млекопитающих; следовательно, эти ферменты нельзя использовать в качестве мишеней для противогрибковых препаратов из-за их низкой селективности. Исключением является IPC-синтаза, которой нет в организме человека [62]. В настоящее время эта мишень рассматривается среди наиболее перспективных.

Были обнаружены природные ингибиторы IPC-синтазы: ауребазидин А, гальбонолиды А и В, хафрефунгин, плеофунгин А [85]. Ауребазидин А (ауреобаидин А, базифунгин) — циклический депсипептид, был выделен из гриба *Aureobasidium pullulans*. Он ингибирует рост *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum* и *C. albicans*. В большинстве случаев его активность превосходила активность амфотерицина В. Ауребазидин А хорошо переносился мышами и показал эффективность выше, чем флуконазол и амфотерицин В, при лечении системного кандидоза [86].

Гальбонолиды — противогрибковые макролипиды, выделенные из актиномицета *Streptomyces galbus* ssp. *eurythermus* и представителя рода *Micromonospora*. Растмицин (представитель гальбонолидов) подавляет *C. neoformans* при концентрациях менее 1 нг/мл, также он показал эффективность на мышинной модели криптококкоза [87]. Хафрефунгин — линейный поликетид, обладает фунгицидной активностью в от-

ношении *C. albicans*, *C. neoformans* и *S. cerevisiae* в пикомолярных и наномолярных концентрациях [88]. Плеофунгин А, выделенный из экстракта мицелия аскомицета *Phoma* spp. — 28-членный циклический дезипептид, ингибировал рост *S. cerevisiae* и *A. fumigatus* при значениях полуингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) 16 и 1 нг/мл и подавлял рост *C. albicans*, *C. neoformans* и *A. fumigatus* при значениях минимальной подавляющей концентрации (МПК) 2, 0,3 и 0,5 мкг/мл соответственно [89].

**Фермент синтаза жирных кислот FAS. Биосинтез липидов.** Жирные кислоты, которые служат строительными блоками для фосфолипидов и сфинголипидов, а также являются резервуарами энергии и сигнальными молекулами, являются наиболее фундаментальными липидными молекулами в клетках. Синтез жирных кислот осуществляется в цитозоле гексамерным комплексом синтазы жирных кислот (FAS) [62]. Показано, что комплекс FAS потенциально может быть мишенью для противогрибковых препаратов. Так подавление экспрессии входящих в FAS белков блокирует синтез жирных кислот *de novo* и сильно замедляет вегетативный рост *C. neoformans* [90]. В работе [91] представлен триазен-индолный ингибитор FAS — NPD6433, который был активен *in vitro* в отношении *Candida* spp., *N. glabrata*, *C. neoformans* и *A. fumigatus*. Было показано, что NPD6433 воздействует на домен еноилредуктазы грибкового FAS1, ковалентно ингибируя флавиномононуклеотид-зависимое окисление НАДФН. Соответствующий домен FAS у млекопитающих не нуждается во флавиновых мононуклеотидах для окисления НАДФН. Систематический поиск новых природных продуктов, обладающих противогрибковой активностью за счёт ингибирования FAS, привёл к открытию двух новых грибковых метаболитов СТ2108А и СТ2108В, выделенных из штамма *Penicillium solitum* СТ2108 и обладающих эффективностью в отношении *Candida* spp. [92]. Показано, что они ингибировали активность фермента FAS грибов, но не действовали на фермент FAS человека.

## Заключение

Современная противогрибковая терапия столкнулась с рядом серьёзных проблем, включая развитие резистентности у возбудителей грибковых инфекций, токсичность существующих препаратов, их ограниченный спектр действия и плохую биодоступность. Особенно остро стоит задача создания новых эффективных и безопасных антимикотиков с альтернативными механизмами действия.

Поиск таких антимикотиков затруднён медленными темпами их разработки по сравнению с антибактериальными средствами, токсичностью,

дороговизной доклинических и клинических исследований. Основная сложность заключается в эукариотической природе грибов, что ограничивает количество селективных мишеней и обуславливает токсичность многих соединений для клеток человека. Состояние разработки новых антимикотиков нельзя охарактеризовать, как оптимистичное. За последнее десятилетие в клиническую практику вошли лишь 4 новых препарата, а в активных клинических исследованиях (фазы I–III) находятся только 9 молекул. Из них 7 нацелены на процессы образования клеточной стенки и функционирования клеточной мембраны.

В настоящее время основными мишенями для антимикотиков остаются компоненты клеточной стенки и клеточной мембраны. Ведущими классами препаратов являются азолы, полиены и эхинокандины, каждый из которых имеет свои достоинства и ограничения. В рамках этого направления поиска большинство исследований нацелено на выявление новых ингибиторов синтеза β-(1,3)-D-глюканов, а также модификацию полиенов и азолов. В последние годы успешно проводится скрининг соединений с новыми механизмами действия, направленными на уникальные грибковые структуры: IPC-синтазу, Gwt1, β-(1,6)-D-глюканы.

Наряду с использованием в качестве мишеней двух органелл грибковой клетки — клеточной стенки и клеточной мембраны появились перспективные новые направления таргет-ориентированного поиска. Речь идёт о поиске антимикотиков, влияющих на процессы регуляции сигнальных путей в клетке, репликации и транскрипции нуклеиновых кислот, биосинтеза белков. Противогрибковое действие уже существующих и разрабатываемых препаратов может быть усилено за счёт адьювантной терапии, подразумевающей применение комбинаций препаратов с разными механизмами действия. Синергизм между антимикотиками и неантифунгальными агентами может привести к повышению безопасности препаратов в части избирательного поражения только грибных клеток без влияния на клетки человека, использованию естественных механизмов защиты, улучшения их фармакокинетических и физических свойств.

Будущее противогрибковой терапии лежит в комбинации стратегий: рационального использования существующего арсенала, активного внедрения в практику перспективных препаратов, находящихся на финальных фазах клинических испытаний, и продолжения фундаментальных исследований для идентификации и валидации новых мишеней и поиска соединений с новыми механизмами действия. Только комплексный подход позволит эффективно противостоять растущей угрозе инвазивных микозов.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Автономова А. В. — разработка концепции обзора, анализ литературы, написание текста, редактирование; Кисиль О. В. — анализ литературы, написание текста, моделирование визуальной информации, редактирование; Лысенкова Л. Н. — моделирование визуальной информации, редактирование; Краснопольская Л. М. — анализ литературы, написание текста, редактирование.

## Литература/References

1. Curto M. A., Butassi E., Ribas J. C., Svetaz L. A., Cortés J. C. Natural products targeting the synthesis of  $\beta$  (1, 3)-D-glucan and chitin of the fungal cell wall. Existing drugs and recent findings. *Phytomedicine*. 2021; 88: 153556. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153556.
2. Jallow S., Govender N. P. Ibrexafungerp: A first-in-class oral triterpenoid glucan synthase inhibitor. *J Fungi (Basel)*. 2021; 7 (3): 163. doi: 10.3390/jof7030163.
3. Carolus H., Pierson S., Lagrou K., van Dijk P. Amphotericin B and other polyenes — discovery, clinical use, mode of action and drug resistance. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6 (4): 321. doi: 10.3390/jof6040321.
4. Kasanah N., Hamann M. T. SPK-843 апартс/какен. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005; 6 (8): 845–853.
5. Monk B. C., Sagatova A. A., Hosseini P., Ruma Y. N., Wilson R. K., Keniya M. V. Fungal lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase: A target for next-generation antifungal design. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2020; 1868 (3): 140206. doi: 10.1016/j.bbapap.2019.02.008.
6. Szymański M., Chmielewska S., Czyżewska U., Malinowska M., Tylicki A. Echinocandins — structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2022; 37 (1): 876–894. doi: 10.1080/14756366.2022.2050224.
7. Neuman D. J., Cragg G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod*. 2020; 83 (3): 770–803. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
8. Ivanov M., Ćirić A., Stojković D. Emerging antifungal targets and strategies. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (5): 2756. doi: 10.3390/ijms23052756.
9. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT05421858. A phase 3 efficacy and safety study of fosmanogepix for the treatment of adult participants with candidemia and/or invasive candidiasis. Retrieved from ClinicalTrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
10. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT06433128. Expanded access to fosmanogepix for patients with serious or life-threatening invasive fungal infections. Retrieved from ClinicalTrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
11. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT05238116. Safety and efficacy of PC945 (Opelconazole) in combination with other antifungal therapy for the treatment of refractory invasive pulmonary aspergillosis (OPERA-T Study). Retrieved from ClinicalTrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
12. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT05541107. Encochleated oral amphotericin for cryptococcal meningitis trial 3 (EnACT3). Retrieved from ClinicalTrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
13. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT06666322. Platform trial for cryptococcal meningitis (PLATFORM-CM). Retrieved from clinicaltrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
14. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT06194201. A trial of intravenous hrs9432 in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis. Retrieved from clinicaltrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
15. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT04208321. Safety and pharmacokinetics of VT-1598. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
16. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT06678113. Study to assess the safety and efficacy of intravenous BSG005 in Patients With Invasive Fungal Infection. Retrieved from ClinicalTrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

## Additional Information

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest related to the publication of this article.

**Authors participation.** Avtonomova A. V. — development of the review concept, literature analysis, text writing, editing; Kisil O. V. — literature analysis, text writing, visual information modeling, editing; Lysenkova L. N. — visual information modeling, editing; Krasnopolskaya L. M. — literature analysis, text writing, editing.

17. Открытая база данных: ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT04921254. A study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of BSG005. Retrieved from ClinicalTrials.gov database. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
18. Gow N. A., Latge J. P., Munro C. A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol Spectr*. 2017; 5 (3): 10–1128. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.
19. Fesel P. H., Zuccaro A.  $\beta$ -Glucan: crucial component of the fungal cell wall and elusive MAMP in plants. *Fungal Genet Biol*. 2016; 90: 53–60. doi: 10.1016/j.fgb.2015.12.004.
20. Cabib E., Arroyo J. How carbohydrates sculpt cells: chemical control of morphogenesis in the yeast cell wall. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11 (9): 648–655. doi: 10.1038/nrmicro3090.
21. Emri T., Majoros L., Tóth V., Pócsi I. Echinocandins: production and applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013; 97 (8): 3267–3284. doi: 10.1007/s00253-013-4761-9.
22. Zhao Y., Perez W. B., Jimenez-Ortigosa C., Hough G., Locke J. B. et al. CD101: A novel long-acting echinocandin. *Cell Microbiol*. 2016; 18 (9): 1308–1316. doi: 10.1111/cmi.12640.
23. Sofjan A. K., Mitchell A., Shah D. N., Nguyen T., Sim M., Trojczak A. et al. Rezafungin (CD101), a next-generation echinocandin: a systematic literature review and assessment of possible place in therapy. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018; 14: 58–64. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.013.
24. Li Y., Lan N., Xu L., Yue Q. Biosynthesis of pneumocandin lipopeptides and perspectives for its production and related echinocandins. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102 (23): 9881–9891. doi: 10.1007/s00253-018-9382-x.
25. Jiang K., Luo P., Wang X., Lu L. Insight into advances for the biosynthetic progress of fermented echinocandins of antifungals. *Microb Biotechnol*. 2024; 17 (1): e14359. doi: 10.1111/1751-7915.14359.
26. Emri T., Majoros L., Tóth V., Pócsi I. Echinocandins: production and applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013; 97 (8): 3267–3284. doi: 10.1007/s00253-013-4761-9.
27. Helmy N. M., Parang K. Cyclic peptides with antifungal properties derived from bacteria, fungi, plants, and synthetic sources. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (6): 892. doi: 10.3390/ph16060892.
28. Onishi J., Meinz M., Thompson J., Curotto J., Dreikorn S., Rosenbach M. et al. Discovery of novel antifungal (1, 3)- $\beta$ -d-glucan synthase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44 (2): 368–377. doi: 10.1128/AAC.44.2.368-377.2000.
29. Vicente F., Reyes E., Genilloud O. Fungiper: discovery of the glucan synthase inhibitor enfumafungin and development of a new class of antifungal triterpene glycosides. *Nat Prod Rep*. 2024; 41 (12): 1835–1845. doi: 10.1039/D4NP00044G.
30. Aderibe B. I., Oluwole O. A. Antifungal agents that target fungal cell wall components: a review. *Agri Biol Sci*. 2015; 1: 206–216. <http://www.aiscience.org/journal/absj>
31. Traxler P. S., Gruner J. A., Auden J. A. L. Papulacandins, a New family of antibiotics with antifungal activity I. Fermentation, isolation, chemical and biological characterization of papulacandins A, B, C, D and E. *J Antibiot (Токио)*. 1977; 30 (4): 289–296. doi: 10.7164/antibiotics.30.289.
32. Georgopapadakou N. H., Tkacz J. S. The fungal cell wall as a drug target. *Trends Microbiol*. 1995; 3 (3): 98–104. doi: 10.1016/S0966-842X(00)88890-3.
33. Martins I. M., Cortes J. C., Munoz J., Moreno M. B., Ramos M., Clemente-Ramos J. A. et al. Differential activities of three families of specific  $\beta$  (1, 3) glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast. *J Biol Chem*. 2011; 286 (5): 3484–3496. doi: 10.1074/jbc.M110.174300.
34. Lu Y., Duan M. H., Zhao X., Zhang Y., Yang Y., Xu R. et al. Pestiosins A–F, new papulacandins isolated from the fungus *Pestalotiopsis rosea* YNJ21. *Chem Biodivers*. 2025; 22 (1): e202401921. doi: 10.1002/cbdv.202401921.

35. Roemer T., Delaney S., Bussey H. SKN1 and KRE6 define a pair of functional homologs encoding putative membrane proteins involved in  $\beta$ -glucan synthesis. *Mol Cell Biol.* 1993; 13 (7): 4039–4048. doi: 10.1128/mcb.13.7.4039-4048.1993.
36. Kitamura A., Someya K., Hata M., Nakajima R., Takemura M. Discovery of a small-molecule inhibitor of  $\beta$ -1, 6-glucan synthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (2): 670–677. doi: 10.1128/AAC.00844-08.
37. Kitamura A., Higuchi S., Hata M., Kawakami K., Yoshida K., Namba K. et al. Effect of  $\beta$ -1, 6-glucan inhibitors on the invasion process of candida albicans: potential mechanism of their *in vivo* efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (9): 3963–3971. doi: 10.1128/AAC.00435-09.
38. Kubo K., Itto-Nakama K., Ohnuki S., Yashiroda Y., Li S. C., Kimura H. et al. Jerveratrum-type steroidal alkaloids inhibit  $\beta$ -1, 6-glucan biosynthesis in fungal cell walls. *Microbiol Spectr.* 2022; 10 (1): e00873–21. doi: 10.1128/spectrum.00873-21.
39. Ibe C., Munro C. A. Fungal cell wall: an underexploited target for antifungal therapies. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (4): e1009470. doi: 10.1371/journal.ppat.1009470.
40. Liu W., Yuan L., Wang S. Z. Recent progress in the discovery of antifungal agents targeting the cell wall. *J Med Chem.* 2020; 63 (21): 12429–12459. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00748.
41. Choudhary M., Kumar V., Naik B., Verma A., Saris P. E. J., Kumar V. et al. Antifungal metabolites, their novel sources, and targets to combat drug resistance. *Front Microbiol.* 2022; 13: 1061603. doi: 10.3389/fmicb.2022.1061603.
42. Larwood D. J. Nikkomycin Z—ready to meet the promise? *J. Fungi.* 2020; 6 (4): 261. doi: 10.3390/jof6040261.
43. Shubitz L. E., Trinh H. T., Perrill R. H., Thompson C. M., Hanan N. J., Galgiani J. N. et al. Modeling nikkomycin z dosing and pharmacology in murine pulmonary coccidioidomycosis preparatory to phase 2 clinical trials. *J Infect Dis.* 2014; 209 (12): 1949–1954. doi: 10.1093/infdis/jiu029.
44. Zhen C., Lu H., Jiang Y. Novel promising antifungal target proteins for conquering invasive fungal infections. *Front Microbiol.* 2022; 13: 911322. doi: 10.3389/fmicb.2022.911322.
45. Feng C., Ling H., Du D., Zhang J., Niu G., Tan H. Novel nikkomycin analogues generated by mutasynthesis in *Streptomyces ansorchromogenes*. *Microb Cell Fact.* 2014; 13 (1): 59. doi: 10.1186/1475-2859-13-59.
46. Richard M. L., Plaine A. Comprehensive analysis of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell.* 2007; 6 (2): 119–133. doi: 10.1128/EC.00297-06.
47. Miyazaki M., Horii T., Hata K., Watanabe N. A., Nakamoto K., Tanaka K. et al. *In vitro* activity of E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (10): 4652–4658. doi: 10.1128/AAC.00291-11.
48. Pittet M., Conzelmann A. Biosynthesis and function of GPI proteins in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1771 (3): 405–420. doi: 10.1016/j.bbali.2006.05.015.
49. Hoenigl M., Sprute R., Egger M., Arastehfar A., Cornely O. A., Krause R. et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. *Drugs.* 2021; 81 (15): 1703–1729. doi: 10.1007/s40265-021-01611-0.
50. Watanabe N., 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: doi: 10.1128/aac.00731-11.
51. Shaw K. J., Ibrahim A. S. Fosmanogepix: A review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections. *J Fungi.* 2020; 6 (4): 239. doi: 10.3390/jof6040239.
52. McLellan C. A., Whitesell L., King O. D., Lancaster A. K., Mazitschek R., Lindquist S. Inhibiting GPI anchor biosynthesis in fungi stresses the endoplasmic reticulum and enhances immunogenicity. *ACS Chem Biol.* 2012; 7 (9): 1520–1528. doi: 10.1021/cb300235m.
53. Liston S. D., Whitesell L., McLellan C. A., Mazitschek R., Petraitis V., Petraitis R. et al. Antifungal activity of gepinacin scaffold glycosylphosphatidylinositol anchor biosynthesis inhibitors with improved metabolic stability. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64 (10): 10–1128. doi: 10.1128/AAC.00899-20.
54. Mann P. A., McLellan C. A., Koseoglu S., Si Q., Kuzmin E., Flattery A. et al. Chemical genomics-based antifungal drug discovery: targeting glycosylphosphatidylinositol (GPI) precursor biosynthesis. *ACS Infect Dis.* 2015; 1 (1): 59–72. doi: 10.1021/id5000212.
55. Ruiz-Herrera J., Elorza M. V., Valentín E., Sentandreu R. Molecular organization of the cell wall of candida albicans and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res.* 2006; 6 (1): 14–29. doi: 10.1111/j.1567-1364.2005.00017.x.
56. Ueki T., Oka M., Fukagawa Y., Oki T. Studies on the mode of antifungal action of pradimicin antibiotics. iii. spectrophotometric sequence analysis of the ternary complex formation of BMY-28864 with D-mannopyranoside and calcium. *J Antibiot (Tokyo).* 1993; 46 (3): 465–477. doi: 10.7164/antibiotics.46.465.
57. Igarashi Y., Oki T. Mannose-binding quinone glycoside, MBQ: potential utility and action mechanism. *Adv Appl Microbiol.* 2004; 54: 147–166. doi: 10.1016/S0065-2164 (04)54006-6.
58. Fassler J. S., West A. H. Fungal skn7 stress responses and their relationship to virulence. *Eukaryot Cell.* 2011; 10 (2): 156–167. doi: 10.1128/EC.00245-10.
59. Fung-Tomc J. C., Minassian B., Huczko E., Kolek B., Bonner D. P., Kessler R. E. *In vitro* antifungal and fungicidal spectra of a new pradimicin derivative, BMS-181184. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39 (2): 295–300. doi: 10.1128/AAC.39.2.295.
60. Nakagawa Y., Ito Y. Mannose-binding analysis and biological application of pradimicins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2022; 98 (1): 15–29. doi: 10.2183/pjab.98.002.
61. Miyanishi W., Ojika M., Akase D., Aida M., Igarashi Y., Ito Y. et al. d-Mannose binding, aggregation property, and antifungal activity of amide derivatives of pradimicin A. *Bioorg Med Chem.* 2022; 55: 116590. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116590.
62. Pan J., Hu C., Yu J. H. Lipid biosynthesis as an antifungal target. *J Fungi.* 2018; 4 (2): 50. doi: 10.3390/jof4020050.
63. Campoy S., Adrio J. L. Antifungals. *Biochem Pharmacol.* 2017; 133: 86–96. doi: 10.1016/j.bcp.2016.11.019.
64. Sousa F., Nascimento C., Ferreira D., Reis S., Costa P. Reviving the interest in the versatile drug nystatin: a multitude of strategies to increase its potential as an effective and safe antifungal agent. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023; 199: 114969. doi: 10.1016/j.addr.2023.114969.
65. Tevyashova A. N., Olsufyeva E. N., Solovieva S. E., Printsevskaya S. S., Reznikova M. I., Trenin A. S. et al. Structure-antifungal activity relationships of polyene antibiotics of the amphotericin B group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug; 57 (8): 3815–3822. doi: 10.1128/AAC.00270-13.
66. Kasanah N., Hamann M. T. SPK-843 Aparts/Kaken. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005; 6 (8): 845–853.
67. Kakeya H., Miyazaki Y., Senda H., Kobayashi T., Seki M., Izumikawa K. et al. Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in comparison with amphotericin b, liposomal amphotericin B, and micafungin against murine pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52 (5): 1868–1870. doi: 10.1128/AAC.01369-07.
68. Bruzzese T., Rimaroli C., Bonabello A., Ferrari E., Signorini M. Amide derivatives of partricin A with potent antifungal activity. *Eur J Med Chem.* 1996 Dec; 31 (12): 965–972. doi: https://doi.org/10.1016/S0223-5234 (97)86175-2.
69. Kantarcioglu A. S., Yucel A., Vidotto V. *In vitro* activity of a new polyene SPK-843 against *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus* spp. clinical isolates. *J Chemother.* 2003 Jun; 15 (3): 296–298. doi: 10.1179/joc.2003.15.3.296.
70. Tyndall J. D., Sabherwal M., Sagatova A. A., Keniya M. V., Negroni J., Wilson R. K. et al. Structural and functional elucidation of yeast lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase in complex with agrochemical antifungals. *PLoS One.* 2016 Dec; 11 (12): e0167485. doi: 10.1371/journal.pone.0167485.
71. Hoekstra W. J., Garvey E. P., Moore W. R., Rafferty S. W., Yates C. M., Schotzinger R. J. Design and optimization of highly selective fungal CYP51 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24 (15): 3455–3458. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.05.068.
72. Wiederhold N. P. The antifungal arsenal: alternative drugs and future trends. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51 (3): 333–339. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002.
73. Sobel J. D., Donders G., Degenhardt T., Person K., Curelop S., Ghannoum M. et al. Efficacy and safety of itraconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis. *NEJM Evid.* 2022; 1 (8): EVID0a2100055. doi: 10.1056/EVI-Doa2100055.
74. Warrilow A. G., Hull C. M., Parker J. E., Garvey E. P., Hoekstra W. J., Moore W. R. et al. 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.
75. Schell W. A., Jones A. M., Garvey E. P., Hoekstra W. J., Schotzinger R. J., Alexander B. D. Fungal CYP51 inhibitors VT-1161 and VT-1129 exhibit strong *in vitro* activity against *Candida glabrata* and *C. krusei* isolates clinically resistant to azole and echinocandin antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (3): e01817–16. doi: 10.1128/AAC.01817-16.
76. Warrilow A. G., Parker J. E., Price C. L., Nes W. D., Garvey E. P., Hoekstra W. J. et al. The investigational drug VT-1129 is a highly potent inhibitor of *Cryptococcus species* CYP51 but only weakly inhibits the human enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (8): 4530–4538. doi: 10.1128/AAC.00349-16.
77. Hargrove T. Y., Garvey E. P., Hoekstra W. J., Yates C. M., Wawrzak Z., Rachakonda G. et al. Crystal structure of the new investigational drug candidate VT-1598 in complex with *Aspergillus fumigatus* sterol 14 $\alpha$ -demethylase

- provides insights into its broad-spectrum antifungal activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (7): e00570–17. doi: 10.1128/AAC.00570-17.
78. Garvey E. P., Sharp A. D., Warn P. A., Yates C. M., Atari M., Thomas S. et al. The novel fungal CYP51 inhibitor VT-1598 displays classic dose-dependent antifungal activity in murine models of invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2020; 58 (4): 505–513. doi: 10.1093/mmy/myz092.
  79. Garvey E. P., Sharp A. D., Warn P. A., Yates C. M., Schotzinger R. J. The novel fungal CYP51 inhibitor VT-1598 is efficacious alone and in combination with liposomal amphotericin B in a murine model of cryptococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (10): 2815–2822. doi: 10.1093/jac/dky242.
  80. Wiederhold N. P., Shubitz L. E., Najjar L. K., Jaramillo R., Olivo M., Catano G. et al. The novel fungal Cyp51 inhibitor VT-1598 is efficacious in experimental models of central nervous system coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (4): e02258–17. doi: 10.1128/AAC.02258-17.
  81. Cass L., Murray A., Davis A., Woodward K., Albayaty M., Ito K. et al. Safety and nonclinical and clinical pharmacokinetics of PC945, a novel inhaled triazole antifungal agent. *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9 (1): e00690. doi: 10.1002/prp2.690.
  82. Sagatova A. A. Strategies to better target fungal squalene monooxygenase. *J Fungi (Basel).* 2021; 7 (1): 49. doi: 10.3390/jof7010049.
  83. Deng Q., Li Y., He W., Chen T., Liu N., Ma L. et al. A polyene macrolide targeting phospholipids in the fungal cell membrane. *Nature.* 2025; 640 (8059): 743–751. doi: 10.1038/s41586-025-08678-9.
  84. Mor V., Rella A., Farnoud A. M., Singh A., Munshi M., Bryan A. et al. Identification of a new class of antifungals targeting the synthesis of fungal sphingolipids. *mBio.* 2015; 6 (3): e00647. doi: 10.1128/mBio.00647-15.
  85. Mota Fernandes C., Del Poeta M. Fungal sphingolipids: Role in the regulation of virulence and potential as targets for future antifungal therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18 (11): 1083–1092. doi: 10.1080/14787210.2020.1792288.
  86. Takesako K., Kuroda H., Inoue T., Haruna F., Yoshikawa Y., Kato I. et al. Biological properties of aureobasidin A, a cyclic depsipeptide antifungal antibiotic. *J Antibiot (Tokyo).* 1993; 46 (9): 1414–1420. doi: 10.7164/antibiotics.46.1414.
  87. Mandala S. M., Thornton R. A., Milligan J., Rosenbach M., Garcia-Calvo M., Bull H. G. et al. Rustmicin, a potent antifungal agent, inhibits sphingolipid synthesis at inositol phosphoceramide synthase. *J Biol Chem.* 1998; 273 (24): 14942–14949. doi: 10.1074/jbc.273.24.14942.
  88. Mandala S. M., Thornton R. A., Rosenbach M., Milligan J., Garcia-Calvo M., Bull H. G. et al. Khafrefungin, a novel inhibitor of sphingolipid synthesis. *J Biol Chem.* 1997 Dec 19; 272 (51): 32709–32714. doi: 10.1074/jbc.272.51.32709.
  89. Zhen C., Lu H., Jiang Y. Novel promising antifungal target proteins for conquering invasive fungal infections. *Front Microbiol.* 2022; 13: 911322. doi: 10.3389/fmicb.2022.911322.
  90. Chayakulkeeree M., Rude T. H., Toffaleti D. L., Perfect J. R. Fatty acid synthesis is essential for survival of *Cryptococcus neoformans* and a potential fungicidal target. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (10): 3537–3545. doi: 10.1128/AAC.00442-07.
  91. Iyer K. R., Li S. C., Revie N. M., Lou J. W., Duncan D., Fallah S. et al. Identification of triazenyl indoles as inhibitors of fungal fatty acid biosynthesis with broad-spectrum activity. *Cell Chem Biol.* 2023; 30 (7): 795–810.e8. doi: 10.1016/j.chembiol.2023.06.005.
  92. Laakso J. A., Raulli R., McElhaney-Feser G. E., Actor P., Underiner T. L., Hotovec B. J. et al. CT2108A and B: New fatty acid synthase inhibitors as antifungal agents. *J Nat Prod.* 2003 Aug; 66 (8): 1041–1046. doi: 10.1021/np030046g.

Поступила / Received 14.09.2025  
Принята в печать / Accepted 24.09.2025

## Информация об авторах

Автономова Анастасия Витальевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории биосинтеза биологически активных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5098-5379. eLIBRARY SPIN-код: 4409-8108

Ольга Валерьевна Кисиль — к. х. н., ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4799-1318. eLIBRARY SPIN-код: 1153-8414

Лысенкова Людмила Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3898-7851. eLIBRARY SPIN-код: 4701-3581

Краснопольская Лариса Михайловна — д. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биосинтеза биологически активных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339. eLIBRARY SPIN-код: 7880-7074

## About the authors

Anastasia V. Avtonomova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5098-5379. eLIBRARY SPIN-code: 4409-8108

Olga V. Kisil — Ph. D. in Chemistry, Academic Secretary, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4799-1318. eLIBRARY SPIN-code: 1153-8414

Lyudmila Nikolaevna Lysenkova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3898-7851. eLibrary SPIN code: 4701-3581

Larissa M. Krasnopolskaya — D. Sc. in Biology, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339. eLIBRARY SPIN-code: 7880-7074