

Современные тенденции в разработке противогрибковых препаратов

А.В. Автономова^{1,2}, О.В. Кисиль², А.В. Загайнова¹, В.В. Макаров¹

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия;

² Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Микозы представляют растущую угрозу для общественного здоровья, ежегодно вызывая миллионы случаев инвазивных заболеваний и большое количество летальных исходов. Ограниченный арсенал противогрибковых препаратов, их токсичность и быстрое распространение резистентности диктуют острую необходимость в разработке новых терапевтических стратегий. Данный обзор систематизирует современные тенденции в создании антимикотиков, направленных на терапию инвазивных микозов. Основное внимание уделено препаратам с новыми механизмами действия, нацеленным на ключевые структуры и метаболические пути грибковой клетки. Акцент сделан на литературе последнего десятилетия, однако учтены и важные фундаментальные работы предыдущих периодов. Поиск проводили в электронных базах данных eLibrary.ru, PubMed, Google Scholar, Wally. Перспективными направлениями являются ингибирование синтеза компонентов клеточной стенки, нарушение функций клеточной мембраны через воздействие на эргостерол, фосфолипиды и сфинголипиды, а также влияние на внутриклеточные мишени: внутриклеточные белки и пути передачи сигналов в клетке гриба, процессы биосинтеза белка, процессы репликации и транскрипции нуклеиновых кислот. Рассматриваются ингибиторы синтеза основных компонентов клеточной стенки β -1,3-глюкана (эхинокандины, ибрексафунгерп[®]), β -1,6-глюкана, хитина (никкомицин Z[®]) и GPI-якорей (фосманогепикс[®]). Анализируются препараты, воздействующие на эргостерол (отесеконазол[®], опельконазол[®]), сфинголипиды (ингибиторы IPC-синтазы) и фосфолипиды (мандимицин[®]). Описаны ингибиторы грибковых киназ, Hsp90, кальциневрина, N-миристоилтрансферазы, фактора элонгации EF-2 и нуклеиновых кислот (олорофим[®]). Некоторые из этих соединений (олорофим[®], фосманогепикс[®], VT-1598, BSG005) находятся на стадии клинических исследований. Подчеркивается важность поиска селективных мишеней и разработки комбинированной терапии для преодоления резистентности и повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: противогрибковые препараты; антимикотики; инвазивные микозы; клеточная стенка; клеточная мембрана; внутриклеточные мишени; селективные ингибиторы.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Автономова А.В., Кисиль О.В., Загайнова А.В., Макаров В.В. Современные тенденции в разработке противогрибковых препаратов // Экология человека. 2025. Т. 32, № 11. С. XX-XX. DOI: 10.17816/humeco695458 EDN: LXKNMC

Рукопись поступила: 29.10.2025

Рукопись одобрена: 11.11.2025

Опубликована online: 27.11.2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Эко-Вектор, 2025

Current Trends in the Development of Antifungal Agents

Anastasia V. Avtonomova^{1,2}, Olga V. Kisil², Angelica V. Zagainova¹, Valentin V. Makarov¹

¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risk, Moscow, Russia;

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

[®] Здесь и далее означает, что лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

ABSTRACT

Mycoses pose a growing threat to public health, causing millions of cases of invasive diseases and a significant number of deaths each year. The limited arsenal of antifungal drugs, their toxicity and the rapid spread of resistance, dictates the urgent need to develop new therapeutic strategies. This review systematizes current trends in the development of antimycotics aimed at the treatment of invasive mycoses. The main focus is on drugs with new mechanisms of action targeting key structures and metabolic pathways of the fungal cell. A search has been conducted for relevant research articles and reviews over the past 10 years in electronic databases eLibrary.ru, PubMed, Google Scholar, Wally. Promising areas include inhibition of the synthesis of cell wall components, disruption of cell membrane functions through effects on ergosterol, phospholipids, and sphingolipids, as well as effects on intracellular targets: intracellular proteins and signaling pathways in the fungal cell, protein biosynthesis, replication, and transcription processes nucleic acids. Inhibitors of the synthesis of the main components of the cell wall of β -1,3-glucan (echinocandins, ibrexafungerp), β -1,6-glucan, chitin (niccomycin Z) and GPI anchors (phosphomannosyl transferase inhibitors) are considered. Drugs affecting ergosterol (oteseconazole, opelconazole), sphingolipids (IPC synthase inhibitors) and phospholipids (mandimycin) are analyzed. Inhibitors of fungal kinases, Hsp90, calcineurin, N-myristoyltransferase, elongation factor EF-2 and nucleic acids (olorofim) are described. Some of these compounds (olorofim, phosphomannosyl transferase inhibitors, VT-1598, BSG005) are at the stage of clinical research. The importance of finding selective targets and developing combination therapies to overcome resistance and improve treatment effectiveness is emphasized.

Keywords: antifungal agents; antimycotics; invasive mycoses; cell wall; cell membrane; intracellular targets; selective inhibitors.

TO CITE THIS ARTICLE:

Avtonomova AV, Kisil OV, Zagainova AV, Makarov VV. Current Trends in the Development of Antifungal Agents. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology). 2025;32(11):XX-XX. DOI: 10.17816/humeco695458 EDN: LXKNMC

Received: 29.10.2025

Accepted: 11.11.2025

Published online: 27.11.2025

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции, долгое время остававшиеся на периферии инфектологии, в наше время представляют собой растущую и недооценённую угрозу для общественного здравоохранения. По последним оценкам, ежегодно в мире регистрируется около 6,5 млн случаев инвазивных грибковых инфекций, которые приводят к 3,8 млн смертей. Высокая летальность, часто превышающая 50%, связана с ограниченным арсеналом противогрибковых препаратов, их токсичностью, ростом устойчивости возбудителей и сложностями в диагностике¹. В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения впервые опубликовала список приоритетных грибковых патогенов², чтобы привлечь внимание к проблеме. В число патогенов критического приоритета вошли *Cryptococcus neoformans*, вызывающий менингоэнцефалит, особенно у пациентов с ВИЧ, *Candida auris* (*Candida auris*, мультирезистентный внутрибольничный патоген), *Aspergillus fumigatus*, вызывающий инвазивный аспергиллез, *Candida albicans*, являющаяся распространённым возбудителем инвазивного кандидоза.

Распространение устойчивости к существующим препаратам, особенно к азолам (основному классу противогрибковых средств), достигло тревожных масштабов. Ограниченный арсенал препаратов ведёт к их широкому и часто нерациональному применению, что вызывает быстрый рост резистентности. Резистентность в сочетании с токсичностью и задержками в диагностике делает лечение микозов всё менее эффективным, особенно для самых уязвимых групп пациентов [1].

¹ Antifungal agents in clinical and preclinical development: overview and analysis. WHO 2025. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240105140/> Дата обращения: 20.10.2025.

² WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022. Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363682/9789240060241-eng.pdf?sequence=1> Дата обращения: 20.10.2025.

В настоящее время выбор противогрибковых препаратов невелик. Существует всего шесть классов антимикотиков, препараты из которых можно применять для лечения системных микозов: азолы, полиены, эхинокандины, аллиламины, аналоги пиримидина, тритерпеноиды. Для лечения инвазивных микозов в основном используют только три класса противогрибковых препаратов: азолы, полиены (амфотерицин В) и эхинокандины. Этого крайне недостаточно для сложившейся острой ситуации в лечении микозов. За 2015–2025 гг. в клиническую практику вошли только четыре новых системных препарата: 1) изавуконазол, одобренный в 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения инвазивного аспергиллеза и мукомикоза; 2) ибрексафунгерп[®], одобренный FDA в 2021 г. для перорального лечения вульвовагинального кандидоза и профилактики рецидивов; 3) отесеконазол[®], одобренный FDA в 2022 г. для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза; 4) резафунгин[®], одобренный FDA в 2023 г. для лечения инвазивного кандидоза и кандидемии. Из них два (ибрексафунгерп[®] и отесеконазол[®]) предназначены только для лечения поверхностных инфекций. Настоящий обзор посвящён современным тенденциям в разработке противогрибковых препаратов для терапии инвазивных микозов³. Сходство фундаментальных клеточных механизмов у грибов и человека накладывает серьёзные ограничения на арсенал доступных фармакологических мишеней, усложняя разработку эффективных и безопасных антимикотиков. Основные направления поиска противогрибковых соединений нацелены на выявление молекул, действующих на биосинтез компонентов клеточной стенки гриба, функции клеточной мембраны, включая биосинтез эргостерола, пути передачи сигналов в клетке гриба, биосинтез белка, репликацию и транскрипцию нуклеиновых кислот в клетке гриба.

КЛЕТОЧНАЯ СТЕНКА

Противогрибковые препараты, действующие на клеточную стенку гриба, по своей сути являются селективными, многие природные вещества идентифицированы как ингибиторы функционирования клеточной стенки. В зависимости от конкретной цели соединения, действующие на клеточную стенку, можно разделить на следующие группы: 1) ингибиторы β -1,3-глюкансинтетазы; 2) ингибиторы β -1,6-глюкансинтетазы; 3) ингибиторы хитинсинтазы; 4) ингибиторы синтеза гликозилфосфатидилинозитол-связанных белков; 5) ингибирование за счёт образования комплекса с D-маннозой.

β -1,3-ГЛЮКАНСИНТЕАЗА

Полисахарид β -(1,3)-D-глюкан составляет около 50% всех компонентов клеточной стенки и является основным структурным элементом, к которому прикреплены другие компоненты: хитины, гликопротеины, маннаны, гликаны [2]. У всех известных грибов линейные β -(1,3)-D-глюкановые цепи синтезируются при помощи фермента β -1,3-D-глюкансинтазы, локализованного в плазматической мембране. В качестве субстрата β -1,3-D-глюкансинтаза использует уридин-дифосфат-глюкозу (UDP-Glc). Ключевые природные ингибиторы фермента β -(1,3)-D-глюкансинтазы представлены тремя группами: эхинокандины (циклические липопептиды), энфумафунгины (кислые терпеноиды/тритерпеновые гликозиды) и папулакандины (гликолипиды). Несмотря на химические различия, все они действуют сходным образом — неконкурентно ингибируют ферментативный комплекс β -(1,3)-D-глюкансинтазы с UDP-Glc, что останавливает синтез β -(1,3)-глюкана. Потеря целостности клеточной стенки приводит к осмотическому дисбалансу и разрушению клетки гриба [3].

Представители класса эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин и резафунгин[®]), одобренные для клинического применения, демонстрируют высокую эффективность в отношении патогенных грибов. Эхинокандин В был обнаружен в 1970-х гг. в культуральной жидкости гриба *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus* [4], что положило начало новому классу противогрибковых препаратов. На его основе были созданы полусинтетические производные анидулафунгин и резафунгин[®], последний отличается высокой химической стабильностью и хорошей растворимостью в водных системах [5]. На основе липогексапептидов семейства эхинокандинов — пневмокандинов, продуцируемых грибом *Zalerion arboricola* [6], был разработан каспофунгин — первый эхинокандин, одобренный для клинического применения в США и ЕС в 2001 г. FR901379, сульфатированный эхинокандин из гриба *Coleophoma empetri*, служит промежуточным продуктом для синтеза микафунгина [7]. Эхинокандины обладают фунгицидной активностью в отношении

³ Большинство веществ и препаратов, упоминаемых в статье, находятся на стадии клинических или доклинических исследований.

большинства видов *Candida*, включая азол-устойчивые штаммы, и фунгистатической — в отношении представителей рода *Aspergillus*, включая штаммы, резистентные к амфотерицину В и азолам [4]. Эхинокандины практически не активны в отношении *Cryptococcus* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp. Успех эхинокандинов стимулировал активный поиск новых циклических пептидов, ингибирующих синтез β -(1,3)-D-глюкана, что подробно рассматривается в обзорах литературы [3, 8].

Гликозилированные тритерпены (энфумафунгин, аскостерозид, арундифунгин, эргоконин А) демонстрируют выраженную противогрибковую активность в отношении видов *Aspergillus* и *Candida*, но, как правило, неэффективны в отношении *C. neoformans* [3]. Наиболее значимым представителем этой группы является энфумафунгин, продуцируемый грибом *Hormonema carpetanum*. На его основе разработан первый в своём классе полусинтетический препарат ибрексафунгерп[®], одобренный FDA в 2021 г. для лечения вульвовагинального кандидоза [9]. Ибрексафунгерп[®] проявляет высокую активность в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *Pichia kudriavzevii*. Среди других природных терпенов следует упомянуть нескольких представителей. Аскостерозид, продуцируемый грибами родов *Ascotricha* и *Ellisiodothis*, активен в отношении дрожжей *Candida* spp., особенно в отношении *Nakaseomyces glabratus* (*C. glabrata*), *S. cerevisiae* и мицелиальных грибов *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus nidulans*, вызывая нарушение роста гиф и изменение формы клеток дрожжей [10]. Арундифунгин, продуцируемый аскомицетом *Arthrinium arundinis*, проявляет спектр активности, схожий с эхинокандинами [11]. Эргоконин А, продуцируемый *Trichoderma koningii* и *T. viride* подавляет рост дрожжей *Candida* spp., *S. cerevisiae* и большинства мицелиальных грибов, вызывая морфологические изменения гиф у *A. fumigatus* [12].

Другой класс гликолипидных ингибиторов β -(1,3)-D-глюкансинтазы — папулакандины А–Е, выделенные из *Papularia sphaerosperma*, демонстрирует узконаправленную противогрибковую активность, главным образом в отношении представителей рода *Candida*, за исключением *C. guilliermondii*. Папулакандины неэффективны в отношении *C. neoformans* и мицелиальных грибов, включая *A. fumigatus*. Хотя папулакандин В показал сходный с энфумафунгином механизм действия [13] и превзошел *in vitro* по эффективности каспофунгин, его клинический потенциал был ограничен из-за низкой эффективности в экспериментах *in vivo*. Попытки преодолеть эти ограничения с помощью синтеза аналогов не увенчались успехом. Тем не менее биологическая активность папулакандинов послужила стимулом для поиска внутри этого семейства. В 2025 г. из гриба *Pestalotiopsis rosea* были выделены пестиорозины А–F, проявляющие значительную активность в отношении *C. albicans* [14].

β -1,6-ГЛЮКАНСИНТЕТАЗА

Содержание β -(1,6)-D-глюкана в стенке колеблется от 5 до 21%, он играет роль клеточного клея, связывая другие ключевые элементы [3]. Поскольку β -(1,6)-D-глюкан полностью отсутствует в клетках млекопитающих, его ингибирование потенциально может быть безопасным для человека. Пиридобензимидазол D75-4590 ингибирует включение глюкозы в β -(1,6)-D-глюкан. Мишенью молекулы является мембранный белок Kge6p, критический для синтеза β -(1,6)-D-глюкана *in vivo* и активности β -(1,6)-D-глюкансинтазы *in vitro* [15]. D75-4590 активен в отношении большинства видов *Candida*, в том числе устойчивых к флуконазолу штаммов, но не в отношении *C. neoformans* или видов рода *Aspergillus* [16]. Однако в экспериментах *in vivo* D75-4590 показал слабую эффективность. Его химическая модификация позволила получить D21-6076 с улучшенными свойствами, подавляющее адгезию и инвазию *C. albicans* на модели вагинального кандидоза.

ХИТИНСИНТАЗА

Хитин — гомополимер N-ацетил-D-глюкозамина, составляет 1–3% от общего количества полисахаридов клеточной стенки в дрожжах и 10–20% — в мицелиальных грибах [3] и отсутствующий в человеческих клетках. Он выполняет структурную и каркасную функции. Синтез хитина осуществляется ферментом хитинсинтазой, использующим уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин (UDP-GlcNAc) в качестве субстрата. Количество генов хитинсинтаз, идентифицированных у вида грибов, варьирует от двух до девяти [17].

Никкомицины — пептидинуклеозидные антибиотики, полученные из *Streptomyces tendae* и *S. ansochromogenes*, проявили клиническую эффективность у млекопитающих в отношении диморфных грибов *Coccidioides*, *Histoplasma* и *Blastomyces* spp. [18]. Они сходны по структуре с UDP-GlcNAc и действуют как конкурентные ингибиторы, блокируя активность хитинсинтаз [19]. Никкомицин Z[®] разрабатывался как орфанный препарат для лечения кокцидиоидомикоза [20]. Была проведена I фаза клинических исследований (NCT00834184), показавшая, что препарат хорошо

переносился здоровым пациентами. Клиническое исследование II фазы (NCT00614666) по определению безопасной дозы для пациентов с кокцидиоидомикозом лёгких было досрочно прекращено из-за проблем с набором участников и нехватки финансирования, но планируется проведение клинического исследования IIIА фазы.

ГЛИКОЗИЛФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-СВЯЗАННЫЕ БЕЛКИ

Наружный слой клеточной стенки грибов богат белками, участвующими в росте, морфогенезе, адгезии и формировании биоплёнок. Среди белков, связанных с липидами отдельной группой, стоят белки, содержащие С-концевую сигнальную последовательность, которая обеспечивает связь с гликозилфосфатидилинозитольным (GPI) якорем. GPI-якоря необходимы для поддержания жизнеспособности грибов, любое удаление белков, участвующих в биогенезе GPI, приводит к гибели клетки гриба. Для GPI-белков разных грибов характерна высокая гетерогенность по функциям и клеточной локализации. У *C. albicans* обнаружены 115 GPI-связанных белков, у *S. cerevisiae* — 58 [21].

Компания Eisai разработала ингибитор Gwt1 — фермента, который катализирует ацилирование инозитола на ранней стадии биосинтеза GPI, необходимого для формирования GPI-якорей [22]. Путём проверки библиотек, содержащих соединения, подавляющие синтез клеточной стенки грибов, обнаружено соединение 1-(4-бутилбензил)изохинолин, которое позже было химически модифицировано в соединение E1210 (маногепикс) [23], продемонстрировавшее высокую противогрибковую активность *in vitro* в отношении широкого спектра патогенных грибов, включая *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и других плесневых грибов, таких как *Fusarium* и *Scedosporium* spp., также активное *in vivo* [24]. Маногепикс является активным компонентом пролекарства фосманогепикса®. После перорального или внутривенного введения системные фосфатазы быстро превращают фосманогепикс® в маногепикс® [25]. Фосманогепикс® находится на III фазе клинических исследований (NCT05421858, NCT06433128) для лечения грибковых инвазивных инфекций.

D-МАННОЗА

Маннаны клеточной стенки грибов преимущественно входят в состав белково-полисахаридных комплексов. Внешнюю поверхность клеточной стенки дрожжей формируют маннопротеины, связанные через GPI с β -(1,6)-D-глюканами и расположенными под ним фибриллами [26]. Механизм действия прадиимицинов и бенаномидинов предполагает избирательное взаимодействие с остатками D-маннозы, с формированием устойчивых комплексов, что вызывает быструю утечку ионов калия и цитозольных малых молекул, вызывая значительные повреждения клеточных и ядерных мембран [27]. Эти антимикотики демонстрируют высокую *in vitro* фунгицидную активность и широкий спектр противогрибкового действия, высокую *in vivo* эффективность на мышах в отношении *C. albicans*, *C. neoformans* и *A. fumigatus*. Прадиимицины эффективны в отношении широкого спектра грибов, однако дальнейшая разработка этих соединений ограничена низкой растворимостью препаратов в воде и тенденцией к формированию нерастворимых агрегатов.

КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА

Фосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты, стеролы и триацилглицерины — это важнейшие биомолекулы для функционирования любой клетки [28]. Различия в метаболизме липидов между грибами и млекопитающими служат целями для разработки антимикотиков. Ключевыми мишенями являются эргостерол, ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51), скваленэпоксидаза, сфинголипиды, инозитол-фосфоцерамид-синтаза (IPC), синтаза жирных кислот (FAS).

ЭРГОСТЕРОЛ

Большинство классов противогрибковых соединений, используемых в клинической практике и/или в качестве фунгицидов в сельском хозяйстве, такие как полиены, азолы, аллиламины, морфолины, тиокарбаматы, воздействуют на эргостерол. Эргостерол — основной компонент клеточной мембраны грибов, поддерживает структуру мембран, регулирует транспорт веществ, передачу внутриклеточных сигналов и обеспечивает устойчивые адаптационные реакции [29]. Противогрибковая активность полиенов (амфотерицин В, нистатин, натамицин и др.) основана на их избирательном связывании с эргостеролом в мембранах грибов, а не с холестерином млекопитающих. Это взаимодействие нарушает целостность мембраны, что приводит к утечке клеточного содержимого и гибели патогена. Хотя точный механизм до конца не изучен, основные гипотезы предполагают формирование трансмембранных ионных пор или «экстракцию» эргостерола из мембраны.

В последние годы ведутся активные работы по созданию аналогов полиенов с улучшенными свойствами: увеличением антифунгальной активности, снижением токсичности, улучшением растворимости в воде. Одним из таких перспективных соединений является BSG005 — производное нистатина [30]. *In vitro* он показал фунгицидную активность в отношении более чем 200 штаммов, включая устойчивые к азолам и эхинокандинам, а *in vivo* продемонстрировал превосходство над липосомальным амфотерицином В в отношении резистентных штаммов *Aspergillus*. В 2022 г. компания Biosergen AS инициировала клинические исследования I фазы (NCT04921254) для оценки безопасности и фармакокинетики BSG005. В 2024 г. начался набор пациентов в исследование Ib фазы (NCT06678113) для изучения эффективности препарата при инвазивных грибковых инфекциях.

Патрицины (ещё одна группа полиенов) были выделены из *Streptomyces aerofaciens*. На основе патрицина А, показавшего высокую противогрибковую активность в отношении *C. albicans*, было синтезировано амидное производное SPK-843[®], которое *in vitro* продемонстрировало активность, сопоставимую или превосходящую амфотерицин В, в отношении *Candida* spp., *C. neoformans* и *Aspergillus* spp. [31]. В исследованиях *in vivo* на мышах с лёгочным аспергиллёзом SPK-843[®] показал лучшую выживаемость по сравнению с липосомальным амфотерицином В, не вызывая нефротоксичности [32]. По состоянию на 2011 г. SPK-843[®] проходил III фазу клинических исследований в отношении инфекций, вызванных *Cryptococcus* или *Aspergillus* (NCT01125644).

ЛАНОСТЕРОЛ-14-А-ДЕМЕТИЛАЗА

Отвечает за деметилирование предшественников эргостерола, является главной мишенью азольных противогрибковых препаратов [1]. Азолы связываются железом гем-группы CYP51 и инактивирует CYP51.

Компания Mycovia Pharmaceuticals разработала новое поколение азолов: отесеконазол[®] (VT-1161), квилсеконазол[®] (VT-1129) и VT-1598[®], где традиционное триазольное кольцо заменено на тетразольное, а боковые цепи модифицированы для повышения селективности к CYP51, снижая риски побочных эффектов [33]. Отесеконазол[®] в 2022 г. был одобрен для лечения рецидивирующего вагинального кандидоза и в настоящее время изучается для терапии криптококкоза [34]. Квилсеконазол[®] обладает активностью в отношении *C. neoformans*, *C. gattii* [35], видов *Candida*, в том числе *C. glabrata* и *Pichia kudriavzevii* [36]. VT-1598[®] обладает самым широким спектром действия в своей группе: эффективен в отношении *Aspergillus* spp., эндемичных грибов родов *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma* и мукоромицетов [37]. В 2024 г. была завершена фаза I клинического исследования безопасности и фармакокинетики VT-1598[®] для лечения кокцидиоидомикоза (NCT04208321).

Компания Pulmocide Ltd. разработала опельконазол[®] — первый ингаляционный триазол для лечения лёгочного аспергиллёза [38], блокирующий синтез CYP51. В 2021 г. FDA присвоило опельконазолу[®] статус орфанного препарата, а в 2024 г. начата III фаза клинических исследований применения опельконазола для профилактики и лечения аспергиллёза лёгких (NCT05238116).

СКВАЛЕНЭПОКСИДАЗА

Это значимый фермент для синтеза эргостерола, катализирует превращение сквалена в 2,3-оксидосквален, являющегося предшественником ланостерола. Ингибирование скваленмонооксигеназы медицинскими аллиламинами и сельскохозяйственными тиокарбаматами приводит к дефициту эргостерола в грибковой клетке и её гибели [39].

ФОСФОЛИПИДЫ

Перспективным направлением в противогрибковой терапии является поиск соединений, нарушающих функции фосфолипидов. Мандимицин[®] был обнаружен при масштабном скрининге бактериальных геномов. Он напрямую взаимодействует с различными фосфолипидами, что вызывает нарушение барьерной функции мембраны и потерю ионов. Способность связываться сразу с несколькими мишенями обеспечивает ему высокую фунгицидную активность, а также способность преодолевать возможную устойчивость. Мандимицин[®] эффективен в отношении *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *A. fumigatus*, *Mucor* sp., *Fusarium* sp., *Exophiala dermatitidis*, *Talaromyces marneffei*, *Emergomyces pasteurianus* [40].

СФИНГОЛИПИДЫ

Это структурные компоненты клеточных мембран грибов, также выполняющие и сигнальные функции [28]. Некоторые из них (например, глюкозилцерамид) повышают вирулентность патогенных грибов. В результате скрининга были идентифицированы два синтетических соединения: [N-(3-бром-4-гидроксибензилиден)-2-метилбензогидразид (BNBM) и его производное

3-бром-N-(3-бром-4-гидроксibenзилиден) бензогидразид (D0), которые избирательно нарушают синтез грибного глюкозилцерамида, не затрагивая аналогичный процесс у млекопитающих. Соединения эффективны в отношении *C. neoformans*, *C. gattii*, *Rhizopus oryzae*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pneumocystis murina* и *P. jiroveci* [41]. ВНВМ и D0 хорошо переносятся животными и оказывали синергетическое или аддитивное действие в сочетании с антимикотиками. ВНВМ и D0 повысили выживаемость мышей на моделях криптококкоза, в моделях пневмоцистной и кандидозной инфекции *in vivo*.

СИНТАЗА ИНОЗИТОЛ-ФОСФОЦЕРАМИДА

Синтез сфинголипидов у грибов зависит от ферментов, большинство из которых имеют аналоги у млекопитающих. Исключением является ИРС-синтаза — фермент, отсутствующий в организме человека, что делает его перспективной мишенью для разработки противогрибковых средств. Были обнаружены природные ингибиторы ИРС-синтазы: ауреобазидин А, гальбонолиды А и В, хафрефунгин, плеофунгин А [42]. Ауреобазидин А, продуцируемый грибом *Aureobasidium pullulans*, демонстрирует активность *in vitro* в отношении *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum* и *C. albicans*, в большинстве случаев превосходя амфотерицин В. На моделях системного кандидоза у мышей ауреобазидин А показал лучшую эффективность, чем флуконазол и амфотерицин В [43]. Гальбонид растмицин подавляет *C. neoformans* при концентрациях менее 1 нг/мл. Показана его эффективность на мышинной модели криптококкоза [44]. Хафрефунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *C. albicans*, *C. neoformans* и *S. cerevisiae* в пикомолярных и наномолярных концентрациях [42]. Плеофунгин А, выделенный из мицелия аскомицета *Phoma* spp., ингибировал рост *C. albicans*, *C. neoformans* и *A. fumigatus* [42].

СИНТАЗА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Жирные кислоты, которые служат строительными блоками для фосфолипидов и сфинголипидов, а также являются резервуарами энергии и сигнальными молекулами, являются наиболее фундаментальными липидами в клетках. Синтез жирных кислот осуществляется в цитозоле мультиферментным комплексом FAS [28]. Синтетический препарат NPD6433[®] селективно нацелен на еноилредуктазу комплекса FAS, показана активность NPD6433[®] в отношении *Candida* spp., *C. neoformans* и *A. fumigatus* [45]. СТ2108А и СТ2108В, выделенные из гриба *Penicillium solitum*, избирательно подавляли грибковую FAS и ингибировали рост *C. albicans* [46].

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БЕЛКИ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ В КЛЕТКЕ ГРИБА

Современные противогрибковые препараты, разрешённые в клинической практике, действуют либо на клеточную стенку, либо на клеточную мембрану грибов. В настоящее время предпринимаются значительные усилия по поиску принципиально новых противогрибковых мишеней. Пристальное внимание сконцентрировано на ферментах, участвующих в метаболических процессах. Первостепенное внимание исследователей привлекают ключевые сигнальные пути, включая каскады протеинкиназ С, HOG-киназы и кальциневрина [47].

КИНАЗЫ

Играют фундаментальную роли в регуляции роста, ответа на стресс и вирулентность грибов. Важным преимуществом является структурное отличие грибковых киназ от их человеческих аналогов, что открывает возможности для селективного ингибирования. Природный антимикотик церкоспорамид демонстрирует высокую специфичность в отношении киназы Pkc1 *C. albicans* и выраженную синергию с эхинокандинами [48]. Известно, что казеин-киназа Yck2 играет ключевую роль в формировании устойчивости к эхинокандинам *C. albicans* [49]. Синтетический препарат 2,3-арил-пиразолопиридин (GW461484A[®]) специфически связывается с уникальным участком этой киназы. Несмотря на первоначальные ограничения, связанные с фармакологическими свойствами GW461484A[®], создание улучшенных 6-цианопроизводных позволило получить соединения, эффективные в отношении резистентных штаммов *Candida* и проявляющие синергизм с эхинокандинами *in vivo* [50].

БЕЛОК ТЕПЛООВОГО ШОКА Hsp90

Это эукариотический шаперон, регулирующий правильное сворачивание, транспорт, созревание и деградацию белков. Белок теплового шока Hsp90 представляет собой перспективную мишень для противогрибковой терапии, поскольку он регулирует ключевые процессы жизнедеятельности грибов, включая вирулентность и устойчивость к препаратам [51]. Нарушение функции Hsp90 может повысить чувствительность патогенов к существующим лекарствам и предотвратить развитие

резистентности. Однако высокая консервативность этого белка ограничивает применение ингибиторов из-за потенциальной токсичности для млекопитающих. Исследования демонстрируют потенциал комбинированной терапии с использованием ингибиторов Hsp90. Синтетический ингибитор Hsp90 ганетеспиб® в сочетании с флуконазолом проявляет синергетическую активность против резистентных штаммов *C. albicans*, подавляя образование биоплёнок и экспрессию генов устойчивости (*CDR1*, *CDR2*, *ERG11* и *MDR1*) к азолам [52]. Аналогично ингибитор гистондеацетилазы вориностат усиливает действие итраконазола, вориконазола и позаконазола в отношении клинических штаммов *Aspergillus* spp., возможно, через подавление Hsp90 [53].

КАЛЬЦИНЕВРИН

Это консервативная кальций-зависимая протеинфосфатаза, играющая ключевую роль в регуляции морфогенеза, гомеостаза и вирулентности грибов [54]. Кальциневринный путь в грибах хорошо ингибируется иммунодепрессантами, например, циклоспорином А и такролимусом [55]. Несмотря на его привлекательность как мишени, циклоспорин А и такролимус непригодны для противогрибковой терапии из-за выраженной иммуносупрессивной активности, связанной с подавлением кальциневрина млекопитающих. Были разработаны селективные аналоги ингибиторов кальциневрина — APX879 и JH-FK-08. Последний продемонстрировал эффективность на модели криптококкоза у мышей, открывая путь к созданию безопасных противогрибковых средств, лишённых иммуносупрессивного действия [56].

TOR-КИНАЗА

Участвует в регуляции роста клеток и реакции на стресс у грибов, ингибиторы TOR могут подавлять рост патогенных грибов. В 1970-х гг. был открыт рапамицин® — макролидный антибиотик, подавляющий рост грибов через ингибирование TOR [57]. Однако его клиническое применение в качестве противогрибкового средства было остановлено из-за выраженного иммуносупрессивного действия, связанного с воздействием на mTOR у млекопитающих. В настоящее время предпринимаются исследования по разработке аналогов рапамицина®, сохраняющих противогрибковую активность, но лишённых значительной иммуносупрессии. Данные препараты находятся в доклинической разработке.

ПРОЦЕССЫ БИОСИНТЕЗ БЕЛКА

N-МИРИСТОИЛТРАНСФЕРАЗА (NMT)

Это важнейший фермент в котрансляционном и посттрансляционном процессе, который химически модифицирует белки во время их сборки. Различия в структуре пептидных субстратов NMT грибов и млекопитающих позволяют создавать селективные ингибиторы [58]. Методом молекулярного докинга синтезирован ряд производных миристиновой кислоты, нацеленных на NMT. Скрининг *in vitro* выявил четыре высокоактивных соединения против *C. albicans* и три — против *A. niger* [59].

АМИНОАЦИЛ-ТРНК-СИНТЕТАЗ

Ингибирование аминоксил-тРНК-синтетаз блокирует доставку аминокислот в рибосому и тем самым нарушает синтез белка. Противогрибковый препарат икофунгипен®, разрабатываемый в 2000 гг., селективно подавляет изолейцил-тРНК-синтетазу и проходил клинические исследования у пациентов с орофарингеальным кандидозом. Несмотря на хорошую переносимость, его эффективность (эрадикация 0–13%) оказалась значительно ниже, чем у флуконазола (56%), и дальнейшие исследования были прекращены [60].

ФАКТОР ЭЛОНГАЦИИ 2 (EF-2)

Играет ключевую роль в транслокации белка. Сордарин и его производные селективно ингибируют грибной EF-2, блокируя синтез белка, не затрагивая аналогичный процесс у млекопитающих. Эти соединения активны в отношении видов родов *Candida*, *Aspergillus*, а также *C. neoformans*, *P. carinii* и др. Продолжаются работы по поиску аналогов сордарина для расширения спектра действия и улучшения фармакокинетического профиля путём химической модификации гликозидового участка [61].

ПОЛИ(А)-ПОЛИМЕРАЗА

Необходима для стабилизации мРНК и регуляции её активности. Её ингибиторы парнафунгины, соединения из *Fusarium larvarum*, активны против широкого спектра патогенов, включая *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. [62].

ФАРНЕЗИЛТРАНСФЕРАЗА

Участвует в посттрансляционной модификации белков. Её ингибиторы манумицин А и типифарниб показали активность *in vitro* в отношении родов *Aspergillus* и *Candida*. Однако их минимальные ингибирующие концентрации существенно превышали токсичные для клеток млекопитающих, что ограничивает терапевтический потенциал [63].

ПРОЦЕССЫ РЕПЛИКАЦИИ И ТРАНСКРИПЦИИ

Создание антимикотиков, нацеленных на репликацию и транскрипцию нуклеиновых кислот, открывает возможности для разработки препаратов с принципиально новым механизмом действия, способных изменить существующие стратегии лечения микозов.

ДИГИДРООРОТАТДЕГИДРОГЕНАЗА

Ключевой фермент синтеза пиримидинов, перспективная мишень из-за низкого сходства (~30%) с аналогом у млекопитающих. Её ингибирование нарушает синтез нуклеотидов и, как следствие, репликацию нуклеиновых кислот, метаболизма, с последующим лизисом клетки [64]. Олорофим® (F901318), первый представитель нового класса оротомидов, обратимо ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу [65]. Олорофим® является уникальным антимикотиком и обладает высокой активностью в отношении азол-резистентных изолятов *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. и *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides* spp., *Sporothrix* spp., *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, при этом активность в отношении представителей рода *Candida*, *Mucorales*, *Alternaria* spp., *Exophiala* spp. отсутствует. В настоящее время олорофим® находится на III фазе клинических исследований (NCT05101187) по применению его у пациентов с инвазивными грибковыми заболеваниями, вызванными видами *Aspergillus* [65]. В 2023 г. FDA решило отложить выдачу разрешения до представления дополнительных данных и доказательств эффективности и безопасности олорофима®.

ДНК-ТОПОИЗОМЕРАЗЫ

Класс ферментов, изменяющих топологическую структуру ДНК. Показано, что некоторые патогенные грибы имеют высокие уровни топоизомераз I и II [66]. Алкалоид эуполауриндин селективно ингибирует грибковую топоизомеразу II, не проявляя цитотоксичности в отношении клеток млекопитающих [67]. Производные акридина и антрациклины (акларубицин, идарубицин) также демонстрируют *in vitro* активность против видов родов *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*, подавляя рост и образование биоплёнок. Однако для разработки безопасных препаратов требуется всестороннее изучение структурных различий между грибковыми и человеческими топоизомеразами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых противогрибковых препаратов является острой необходимостью в связи с ростом инвазивных микозов, высокой летальностью и распространением резистентности. Существующий арсенал антимикотиков ограничен, а за последнее десятилетие было одобрено лишь несколько новых средств, большинство из которых предназначены для лечения поверхностных инфекций. Современные исследования сосредоточены на поиске соединений, нацеленных на уникальные структуры и метаболические пути грибов, чтобы обеспечить селективность и снизить токсичность. Ключевыми направлениями являются ингибирование синтеза компонентов клеточной стенки (β -1,3-глюкан, хитин, GPI-якоря), нарушение функций клеточной мембраны (эргостерол, сфинголипиды) и воздействие на внутриклеточные мишени (киназы, Hsp90, кальциневрин, синтез белка и нуклеиновых кислот). Перспективные препараты олорофим®, фосманогепикс® и мандимицин® демонстрируют высокую эффективность *in vitro* и *in vivo* и находятся на продвинутых стадиях клинических исследований. Комбинированная терапия и создание селективных ингибиторов, лишённых иммуносупрессивного действия, открывают новые возможности для преодоления резистентности. Таким образом, комплексный подход, направленный на разнообразные молекулярные мишени, позволит расширить арсенал эффективных и безопасных антимикотиков для борьбы с инвазивными грибковыми инфекциями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Автономова — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; О.В. Кисиль — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование

рукописи; А.В. Загайнова — работа с данными, редактирование рукописи; В.В. Макаров — редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.V. Avtonomova: definition of the concept, work with data, writing a draft of the manuscript, revision and editing of the manuscript; O.V. Kisil: definition of the concept, work with data, writing a draft of the manuscript, revision and editing of the manuscript; A.V. Zagainova: work with data, editing of the manuscript; V.V. Makarov: editing of the manuscript. All authors approved the manuscript (the version for publication), and also agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of it.

Funding sources: The work was performed within the framework of the state assignment of the FGBU "CSP" of the FMBA of Russia.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Monk BC, Sagatova AA, Hosseini P, et al. Fungal lanosterol 14 α -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 EDN: IZPYUA
2. Fesel PH, Zuccaro A. β -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
3. Curto MÁ, Butassi E, Ribas JC, et al. Natural products targeting the synthesis of β (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
4. 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
5. Sofjan AK, Mitchell A, Shah DN, 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
6. 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

7. 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
8. Helmy NM, Parang K. Cyclic peptides with antifungal properties derived from bacteria, fungi, plants, and synthetic sources. *Pharmaceuticals.* 2023;16(6):892. doi: 10.3390/ph16060892
9. Vicente F, Reyes F, Genilloud O. Fungicidal 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
10. Aderiyi BI, Oluwole OA. Antifungal agents that target fungal cell wall components: a review. *Agri Biol Sci.* 2015;1(5):206–216.
11. Onishi J, Meinz M, Thompson J, et al. Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(2):368–377. doi: 10.1128/AAC.44.2.368-377.2000
12. Zhang CW, Zhong XJ, Zhao YuS, et al. Antifungal natural products and their derivatives: a review of their activity and mechanism of actions. *Pharmacol. Res.-Mod. Chin. Med.* 2023;7:100262. doi: 10.1016/j.prmcm.2023.100262
13. Martins IM, Cortés JC, Muñoz J, 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
14. Lu Y, Duan MH, Zhao X, et al. Pestiorosins A–F, New Papulacandins isolated from the fungus *Pestalotiopsis rosea* YNJ21. *Chem Biodivers.* 2025;22(1):e202401921. doi: 10.1002/cbdv.202401921
15. Roemer T, Delaney S, Bussey H. SKN1 and KRE6 Define a pair of functional homologs encoding putative membrane proteins involved in β -Glucan synthesis. *Mol Cell Biol.* 1993;13(7):4039–4048. doi: 10.1128/mcb.13.7.4039-4048.1993
16. Kitamura A, Higuchi S, Hata M, 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
17. Roncero C, Sanchez-Diaz A, Valdivieso MH. Chitin synthesis and fungal cell morphogenesis. In: Hoffmeister D, editor. *Biochemistry and molecular biology.* Vol. III. Cham: Springer International Publishing; 2016. P. 167–190. doi: 10.1007/978-3-319-27790-5_9
18. Larwood DJ. Nikkomycin Z—ready to meet the promise? *J. Fungi.* 2020;6(4):261. doi: 10.3390/jof6040261
19. Ibe C, Munro CA. Fungal cell wall: An underexploited target for antifungal therapies. *PLoS Pathog.* 2021;17(4):e1009470. doi: 10.1371/journal.ppat.1009470
20. Shubitz LF, Trinh HT, Perrill RH, 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
21. Richard ML, Plaine A. Comprehensive analysis of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell.* 2007;6(2):119–133. doi: 10.1128/EC.00297-06
22. Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. *Drugs.* 2021;81(15):1703–1729. doi: 10.1007/s40265-021-01611-0
23. Miyazaki M, Horii T, Hata 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
24. Watanabe N, Miyazaki M, Horii T, et al. 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
25. Shaw KJ, Ibrahim AS. 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
26. Ruiz-Herrera J, Elorza MV, 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
27. Miyanishi W, Ojika M, Akase D, 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
28. Pan J, Hu C, Yu JH. Lipid biosynthesis as an antifungal target. *J Fungi.* 2018;4(2):50. doi: 10.3390/jof4020050

29. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:86–96. doi: 10.1016/j.bcp.2016.11.019
30. Sousa F, Nascimento C, Ferreira D, et al. 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
31. Kantarcioglu AS, 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;15(3):296–298. doi: 10.1179/joc.2003.15.3.296
32. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, 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
33. Wiederhold NP. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(3):333–339. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002
34. Sobel JD, Donders G, Degenhardt T, et al. Efficacy and safety of Oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVIDoA2100055. doi: 10.1056/EVIDoA2100055
35. Lockhart SR, Fothergill AW, Iqbal N, et al. The investigational fungal Cyp51 inhibitor VT-1129 demonstrates potent in vitro activity against *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2528–2531. doi: 10.1128/AAC.02770-15
36. Schell WA, Jones AM, Garvey EP, et al. 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
37. Wiederhold NP, Patterson HP, Tran BH, et al. Fungal-specific Cyp51 inhibitor VT-1598 demonstrates in vitro activity against *Candida* and *Cryptococcus* species, endemic fungi, including *Coccidioides* species, *Aspergillus* species and *Rhizopus* *Arrhizus*. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):404–408. doi: 10.1093/jac/dkx410
38. Neoh CF, Jeong W, Kong DC, Slavin MA. The antifungal pipeline for invasive fungal diseases: what does the future hold? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(6):577–594. doi: 10.1080/14787210.2023.2203383
39. Sagatova AA. Strategies to better target fungal squalene monooxygenase. *J Fungi.* 2021;7(1):49. doi: 10.3390/jof7010049
40. Deng Q, Li Y, He W, 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
41. Mor V, Rella A, Farnoud AM, 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
42. 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
43. Wu X, Gong X, Xie T. Mechanisms of aureobasidin A inhibition and drug resistance in a fungal IPC synthase complex. *Nat Commun.* 2025;16(1):5010. doi: 10.1038/s41467-025-60423-y
44. Mandala SM, Thornton RA, Rosenbach M, et al. Khafrefungin, a novel inhibitor of sphingolipid synthesis. *J Biol Chem.* 1997;272(51):32709–32714. doi: 10.1074/jbc.272.51.32709
45. Iyer KR, Li SC, Revie NM, 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
46. Laakso JA, Raulli R, McElhaney-Feser GE, et al. CT2108A and B: new fatty acid synthase inhibitors as antifungal agents. *J Nat Prod.* 2003;66(8):1041–1046. doi: 10.1021/np030046g
47. Blankenship JR, Fanning S, Hamaker JJ, Mitchell AP. An extensive circuitry for cell wall regulation in *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2010;6(2):e1000752. doi: 10.1371/journal.ppat.1000752
48. Reinoso-Martín C, Schüller C, Schuetzer-Muehlbauer M, Kuchler K. The yeast protein kinase C cell integrity pathway mediates tolerance to the antifungal drug caspofungin through activation of Slt2p mitogen-activated protein kinase signaling. *Eukaryot Cell.* 2003;2(6):1200–1210. doi: 10.1128/EC.2.6.1200-1210.2003
49. Jung SI, Rodriguez N, Irrizary J, et al. Yeast casein kinase 2 governs morphology, biofilm formation, cell wall integrity, and host cell damage of *Candida albicans*. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187721. doi: 10.1371/journal.pone.0187721
50. Puumala E, Nandakumar M, Yiu B, et al. Structure-guided optimization of small molecules targeting Yck2 as a strategy to combat *Candida albicans*. *Nat Commun.* 2025;16(1):2156. doi: 10.1038/s41467-025-57346-z

51. Robbins N, Uppuluri P, Nett J, et al. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS Pathog.* 2011;7(9):e1002257. doi: 10.1371/journal.ppat.1002257
52. Yuan R, Tu J, Sheng C, et al. Effects of Hsp90 inhibitor ganetespib on inhibition of azole-resistant *Candida albicans*. *Front Microbiol.* 2021;12:680382. doi: 10.3389/fmicb.2021.680382
53. Tu B, Yin G, Li H. Synergistic effects of vorinostat (SAHA) and azoles against *Aspergillus* species and their biofilms. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):28. doi: 10.1186/s12866-020-1718-x
54. Zheng YQ, Pan KS, Latgé JP, et al. Calcineurin A is essential in the regulation of asexual development, stress responses and pathogenesis in *Talaromyces marneffe*. *Front Microbiol.* 2020;10:3094. doi: 10.3389/fmicb.2019.03094
55. Steinbach WJ, Cramer RA Jr, Perfect BZ, et al. Calcineurin controls growth, morphology, and pathogenicity in *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot Cell.* 2006;5(7):1091–1103. doi: 10.1128/EC.00139-06
56. Rivera A, Young Lim W, Park E, et al. Enhanced fungal specificity and in vivo therapeutic efficacy of a C-22-modified FK520 analog against *C. neoformans*. *mBio.* 2023;14(5):e0181023. doi: 10.1128/mbio.01810-23
57. Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol.* 2008;1(1-4):27–36. doi: 10.1007/s12154-008-0003-5
58. Utsumi T, Matsuzaki K, Kiwado A, et al. Identification and characterization of protein N-myristoylation occurring on four human mitochondrial proteins, SAMM50, TOMM40, MIC19, and MIC25. *PLoS ONE.* 2018;13(11):e0206355. doi: 10.1371/journal.pone.0206355
59. Javid S, Ather H, Hani U, et al. Discovery of novel myristic acid derivatives as n-myristoyltransferase inhibitors: design, synthesis, analysis, computational studies and antifungal activity. *Antibiotics.* 2023;12(7):1167. doi: 10.3390/antibiotics12071167
60. Yeates C. Icofungipen (PLIVA). *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6(8):838–844.
61. Shao Y, Molestak E, Su W, et al. Sordarin — an anti-fungal antibiotic with a unique modus operandi. *Br J Pharmacol.* 2022;179(6):1125–1145. doi: 10.1111/bph.15724
62. Parish CA, Smith SK, Calati K, et al. Isolation and structure elucidation of parnafungins, antifungal natural products that inhibit mRNA polyadenylation. *J Am Chem Soc.* 2008;130(22):7060–7066. doi: 10.1021/ja711209p
63. Qiao J, Gao P, Jiang X, Fang H. In vitro antifungal activity of farnesyltransferase inhibitors against clinical isolates of *Aspergillus* and *Candida*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013;12:37. doi: 10.1186/1476-0711-12-37
64. du Pre S., Birch M., Law D., et al. The dynamic influence of Olorofim (F901318) on the cell morphology and organization of living cells of *Aspergillus fumigatus*. *J Fungi.* 2020;6:47. doi: 10.3390/jof6020047
65. Wiederhold NP. Pharmacodynamics, mechanisms of action and resistance, and spectrum of activity of new antifungal agents. *J Fungi.* 2022;8(8):857. doi: 10.3390/jof8080857
66. Odds FC. Genomics, molecular targets and the discovery of antifungal drugs. *Rev Iberoam Micol.* 2005;22(4):229–237. doi: 10.1016/s1130-1406(05)70048-6
67. Gabriel I. 'Acridines' as new horizons in antifungal treatment. *Molecules.* 2020;25(7):1480. doi: 3390/molecules25071480

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку	* Corresponding author
* Автономова Анастасия Витальевна , канд. биол. наук; адрес: 119121, Москва, Погодинская, д. 10, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5098-5379; eLibrary SPIN: 4409-8108; e-mail: aavtonomova@cspfmmba.ru	* Anastasia V. Avtonomova , Cand. Sci. (Biology); address: 10 Pogodinskaya, bldg 1, Moscow, 119121; ORCID: 0000-0001-5098-5379; eLibrary SPIN: 4409-8108; e-mail: aavtonomova@cspfmmba.ru
Кисиль Ольга Валерьевна , канд. хим. наук; ORCID: 0000-0003-4799-1318; eLibrary SPIN: 1153-8414; e-mail: olvv@mail.ru	Olga V. Kisil , Cand. Sci. (Chemistry); ORCID: 0000-0003-4799-1318; eLibrary SPIN: 1153-8414; e-mail: olvv@mail.ru
Загайнова Анжелика Владимировна , канд. биол. наук; ORCID: 0000-0003-4772-9686;	Angelica V. Zagainova , Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0003-4772-9686; eLibrary SPIN: 6642-7819;

eLibrary SPIN: 6642-7819; e-mail: azagaynova@cspfmmba.ru	e-mail: azagaynova@cspfmmba.ru
Макаров Валентин Владимирович , канд. биол. наук; ORCID: 0000-0001-9495-0266; eLibrary SPIN: 7842-8808; e-mail: makarov@cspfmmba.ru	Valentin V. Makarov , Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-9495-0266; eLibrary SPIN: 7842-8808; e-mail: makarov@cspfmmba.ru

Accepted for publication