

IRSTI: 579.66

Z.Zh. TURLYBAYEVA*, B.B. BAYMAKHANOVA¹, L.N. IBRAGIMOVA¹,
A.K. SADANOV¹, A.S. BALGIMBAYEVA¹, S.A. ORAZYMBET¹,
A.Zh. SULTANOVA¹, S.D. ZHANTLESSOVA¹, M.B. ERDENBEKOVA¹,
Sh.M. MIRALIMOVA²

¹Research and Production Center of Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²Institute of Microbiology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent, Uzbekistan

*e-mail: tzj2009@yandex.kz

ANTIFUNGAL PHARMACOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF VAGINAL CANDIDIASIS

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.06

Abstract

Fungal infections can significantly alter the normal microflora of the body. Long-term use of ineffective medications in the treatment of vaginal candidiasis leads to drug resistance of infectious agents, and their systemic absorption leads to metabolic disorders. The transition of the disease to chronic forms in some cases causes infertility or the need for termination of pregnancy. The article discusses the modern most effective and safest drugs based on the recommendations of attending physicians and patient reviews.

Keywords: vaginal candidiasis, resistance of microorganisms, polyene antibiotics, fungal infections.

Candida genus fungi, which are represented in small quantities in the normal vaginal microflora, under definite circumstances inhibit the growth of lactobacilli (lactic acid bacteria), actively multiply, causing characteristic clinical manifestations of vaginal candidiasis, and create conditions for the colonization of the vagina by pathogens [1]. For the treatment effectiveness of vaginal candidiasis, it is necessary to use an antifungal drug in combination with a drug complex for immunity optimization [2].

The very first mention of candidiasis lesions found in Hippocrates writings in the IV century BC (377 BC), but it contained information only about candidiasis of the oral cavity. Descriptions of local manifestations of candidiasis appeared in 1771 and 1784. But, yeast-like fungi were first discovered in vaginal candidiasis only in 1849, and fundamental studies of microscopic fungi of the genus Candida began only in the 20th century in Australia [3].

Due to the increase of fungal infections, it became necessary to develop intravenous and oral antifungal agents. The discovery by E. L. Hazen and R. Brown in 1950 of the first polyene macrolide antibiotic with antifungal action, nystatin, had important prospects for the modern era of antifungal therapy. Up to the mid-1990s, the searching for new effective antimicrobics never stopped. In the 1960s, only two new antifungal drugs developed – miconazole and clotrimazole, which were proposed as local medicine agents in 1969. In the 1970s, the antifungal drug i.e. imidazole was inserted to medical practice, which has a wide range of activity against dermatophytes, candidiasis and other pathogens. In 1974, a local antifungal agent, econazole, was developed. The introduction of ketoconazole in 1981 into medical practice made it possible to achieve the highest effectiveness in the treatment of fungal infections. For almost ten years, it has been the only oral agent for the treatment of systemic mycoses. However, the 70s and 80s of the 20th century had its discoveries, including, the studies of allylamines (naphthyphine), lipid forms of polyene antibiotics, fluconazole and precursors of echinocandins were started. In 1990, fluconazole was introduced into medical practice - the first broad-spectrum triazole, which, however, had the main disadvantages of imidazoles - poor solubility and lack of composition for

intravenous injection. After all the drugs named: antimycotics of the imidazole range and antimycotics of the triazole range.

In the middle of 1990s, a solubilizing filler hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β CD) was obtained, capable of enhancing the bioavailability of itraconazole in the treatment of the oral cavity and in the case of intravenous administration. During this period, liposomal forms of polyenes – amphotericin B and nystatin - were being developed.

In the 2000s, for the first time in 40 years, it was appeared a new class of antifungal agents - echinocandins. The first representative of this class, caspofungin, inserted to the medicine sphere in 2001. Since 2001, the echinocandin class has been expanding as a result of the insertion of two new antifungal drugs - micafungin and anidulafungin, and the triazole class has been replenished with voriconazole and posaconazole with increased activity against fluconazole-resistant *Candida sp.* and filamentous mushrooms.

In clinical practice, antifungal drugs divides to 3 main groups: 1) drugs for the treatment of deep (systemic) mycoses; 2) drugs for the treatment of epidermophytia and trichophytia; 3) drugs for the treatment of candidiasis. Their main mode of action against fungal pathogens are shown in (Figure 1) [3].

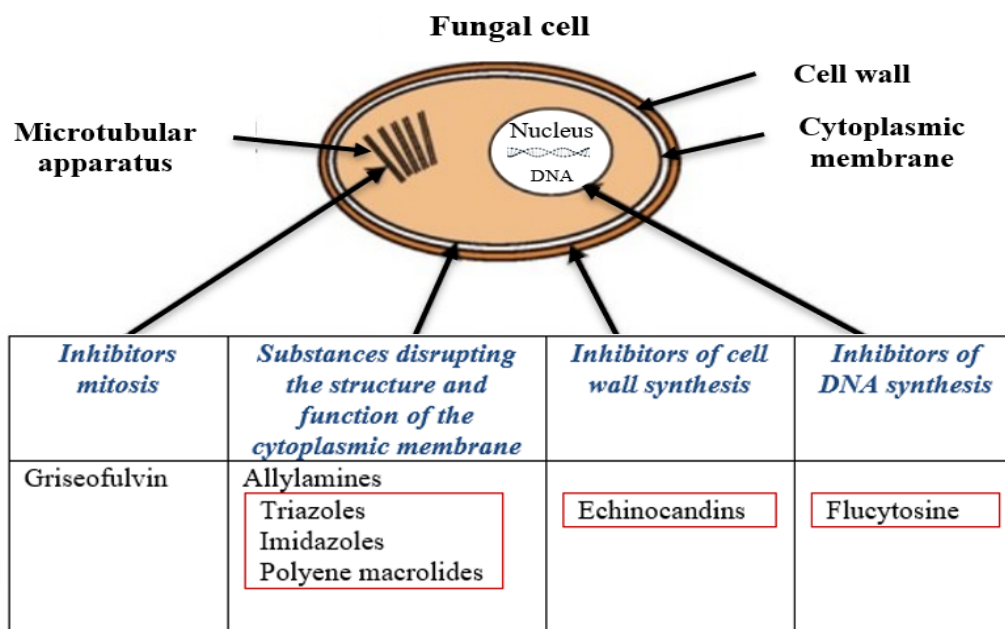


Figure 1 - The main mode of action of antifungal agents [3].

The antimycotics of the imidazole range includes clotrimazole, ketoconazole, and so on.

Clotrimazole is an effective remedy for vaginal candidiasis. It is also available in the form of ointments, gels, pessary, tablets, capsules and solutions for external use. The mechanism of action of clotrimazole is to disrupt the synthesis of the main structural component of the fungal cell membrane (ergosterol), increase the permeability of the cell membrane. Under the influence of this drug, potassium and intracellular phosphorus compounds begin actively leave the cell. There is a decrease in the activity of oxidative and peroxidase enzymes, an increase in the intracellular concentration of hydrogen peroxide. The outcome of the ongoing processes is cell necrosis. This medicine forbidden to take in the first trimester of pregnancy, in the second and third trimesters – only after prior consultation with a doctor. Furthermore, it is necessary to approach its use with caution during breastfeeding [4].

One of the most spread antimycotics of the triazole range is fluconazole. It is available in the form of capsules for oral injection. In 2018, scientists from the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology published a paper whose results prove the effectiveness of fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Fluconazole

also inhibits the synthesis of ergosterol, increases the permeability of the cell wall and disrupts its growth [4].

Drugs for vaginal candidiasis treatment divides to following groups:

- polyenes (nystatin, levorin, pimafucin, amphotericin B);
- imidazoles (clotrimazole, ketoconazole, miconazole, gyno-pevaryl);
- triazoles (fluconazole, itraconazole);
- *combined drugs (polizhinaks, klion D, pimafucort, macmiror complex);
- *drugs of different groups (dafnedjin, polyvinylpyrrolidone iodate, griseofulvin, flucytosine, nitrofungin).

In the treatment of vaginal candidiasis, the effectiveness of clotrimazole is 70-82%, miconazole – 80%, ketoconazole – 68%, polizhinax – 85.5%, gyno-pevaril – 86.7%, dafnedjin – 93.5%, fluconazole – 93.3% [5-8]. However, the use of certain antifungal drugs (for example, fluconazole) contraindicated due to their possible teratogenic effects during gestation. The gestation period is the time interval from the first day of the last menstruation until the moment of cutting the umbilical cord of the baby. In recent years, pimafucin has been widely used to treat vaginal candidiasis during pregnancy. Natamycin binds sterols of cell membranes, disrupting their integrity and function, which leads to the death of microorganisms. Most yeast-like fungi, especially *Candida albicans*, are sensitive to natamycin, dermatophytes are less sensitive to this drug.

The active substance of pimafucin dosage forms is natamycin. It belongs to the group of polyene macrolide antibiotics, which include nystatin and amphotericin B. Natamycin was originally isolated from *Streptomyces natalensis*. Natamycin is a white crystalline powder, odorless and tasteless, which makes its use especially acceptable for patients. Natamycin is a very stable compound with pH values in the range of 4.5-9. In aqueous solutions, natamycin exhibits amphoteric properties; its isoelectric point is in the pH 6.5 region [9-11].

In the solid state, natamycin has a crystalline structure; in terms of its organoleptic properties, it is a tasteless and odorless white powder. Violation of the crystal structure of natamycin occurs at temperatures above 200 °C, while temperatures below 120 °C do not affect its antimycotic activity if the duration of its exposure does not exceed one hour. The suspension can be sterilized at a temperature of 116 °C for 30 minutes if it is used in ophthalmological practice for fungal infections. At the same time, the activity of the drug decreases only slightly. Neutral aqueous suspensions can be boiled for a short time. The latter is important when it is necessary to sterilize or autoclave media containing natamycin [10, 12].

Based on its structural formula, natamycin is poorly soluble in water and well—soluble in polar organic solvents. In particular, glacial acetic acid, methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, glycerin and propylene glycol are good solvents for natamycin [10, 13, 11]. At the same time, natamycin is insoluble in higher alcohols, esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, ketones and various oils [10, 13].

In a dry state and in the form of an aqueous suspension, natamycin is a fairly stable compound — when stored in a dark place from +2 to +25°C for 2 years, no loss of antimycotic activity was noted [10, 13, 11]. In solutions, natamycin is stable at pH 5.0—9.0, but it is rapidly inactivated at extremely low and high values [10, 13, 14]. Also, rapid inactivation of natamycin occurs when exposed to ultraviolet radiation with a wavelength of 300-350 nm, as well as various oxidants [10, 14, 15]. The presence of antioxidants (e.g. chlorophyll, ascorbic acid, etc. P.) protects natamycin from inactivation to a certain extent [15]. These aspects dictate the need to store natamycin preparations in a dark, moisture-proof place; tablets for oral administration should be coated to prevent inactivation in the acidic environment of the stomach. When developing combined natamycin preparations, the physico-chemical properties of each of the components should be taken into account — for example, oxidants are incompatible with natamycin in the same dosage form.

Natamycin intended only for local therapy. The drug is not absorbed from the gastrointestinal tract, mucous membranes or skin. In toxicity studies, natamycin has low toxicity

when administered orally. The LD₅₀ is 2.73 g/kg and 4.67 g/kg in male and female rats, respectively.

The breakdown products of natamycin are less toxic than the drug itself. Two-year follow-up of rats receiving 45-60 mg of natamycin per day with food showed a decrease in food intake and stunting of animals (from very slight to moderate). Using the example of two subsequent generations of rats, the effect of natamycin on their reproductive ability and lactation was not revealed, although in young animals whose mothers received natamycin with food, a decrease in body weight was noted compared with control animals [16].

It is very important that the drugs, when applied topically to the skin, do not have a sensitizing effect. Low molecular weight antibiotics have the properties of haptens, binding to a protein to form a true antigen. Since the natamycin molecule has only one reaction group, it has very little affinity for proteins and binds mainly to lipids. Hypersensitivity was not observed either in patients receiving gentamicin therapy [17] or in workers engaged in the production of the drug. When intradermal injection used or when provocative doses of natamycin were applied to 71 people, none of them showed hypersensitivity to the drug [18]. Allergic reactions were also absent during special tests (patch testing) in 102 patients with eczema. The use of natamycin did not cause contact dermatitis [19].

With prolonged cultivation of *Candida albicans* in the presence of natamycin in sub-inhibitory concentrations, daughter cells do not separate from parent cells, but clusters of cells form, and mycelium formation is prevented. Such cells are not pathogenic and, when injected intravenously to mice, cannot penetrate into tissues and are destroyed. Unlike other polyene antibiotics, the fungicidal activity of natamycin actually differs little from its fungistatic activity [20]. Such conclusions were made during preclinical trials of natamycin [21].

Extensive clinical trials of natamycin and the results of many already published clinical studies indicate the unique and valuable properties of this antifungal drug. The data obtained confirm that natamycin, which is part of the «Pimafucin»[®] preparation:

- has a wide range of antifungal activity, including both common pathogenic and more exotic microorganisms;
- has a rapid effect due to its fungicidal activity;
- safe, virtually has no contraindications, has a small number of side effects;
- it is used for fungal infections of the vagina;

«Pimafucin»[®] is considered to be an effective broad-spectrum drug used in general clinics and specialized clinics.

Important characteristics of the drug are the absence of resistant strains, as well as the absence of toxicity [21-23].

The massive production of the drug «Pimafucin»[®] began in the 2000s. It has been actively present on the market for more than 20 years. During this period, it significantly proved itself and is still one of the recommended ones for the treatment of antifungal diseases.

According to the reviews of patients and physicians, the disadvantages of the drug included a relatively high cost; low effectiveness in mixed vaginitis and bacterial vaginosis (i.e., when the cause of vaginal dysbiosis and inflammation are not only candida, but also other microorganisms); a long course of use, its inability to be a top-line drug in the treatment of candidiasis vulvovaginitis (not all patients are ready to complete the full course); frequent relapses of the disease: preservation of clinical and laboratory manifestations of candidiasis after the course of treatment; a feeling of discomfort (greasiness) after stopping the use of suppositories for a several days.

The advantages included a dosage form in the form of ointment for patients with fungal lesions of the glans of penis - with balanitis, balanoposthitis (a good therapeutic effect with minimal side effects) [24].

The staff of the Scientific and Production Center of Microbiology and Virology has developed a new drug in the form of vaginal suppositories called "KanProFem-AK"[®] intended for the treatment of vaginal candidiasis. Received a patent for a utility model of Pat. RK

No.5056. utility model patent / A.K. Sadanov et al.; publ. 09.10.2020. The drug contains the original patented antibiotic roseofungin as an active pharmaceutical substance [25].

Having carefully studied and analyzed the information received about medicines against vaginal candidiasis registered on the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan, the most significant and in-demand among potential users and attending physicians were selected for comparison with the developed new original drug "KanProFem-AK"[®]. For comparison, the following drugs were selected: Nystatin[®], Pimafucin[®], Primafungin[®].

The active pharmaceutical ingredient Roseofungin is a polyene antibiotic (carbonyl-conjugated pentaene) with high antifungal activity against 39 species of pathogenic fungi. These include the most dangerous agents causing superficial and deep mycoses such as trichophytosis, microsporia, favus, candidiasis, cryptococcosis, sporotrichosis, chromomycosis, aspergillosis, and other fungal infections in humans. Resistance to it is practically not developed [26]. The strain producing the antibiotic Roseofungin is *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* AS-20.14 [27]. The medicinal substance has obtained registration certificate RK-LS-5 No. 023224 (included in the State Register of Medicinal Products of the Republic of Kazakhstan by Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 8, 2017, No. N010335).

High antifungal activity of the drug "KanProFem-AK"[®] has been established in relation to clinical strains of pathogens of vaginal candidiasis (15 strains of *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*) (figure 2). This allows for the expansion of the range of domestic pharmaceuticals for the effective treatment of candidal vulvovaginitis in women of any age category in the Republic of Kazakhstan and beyond.

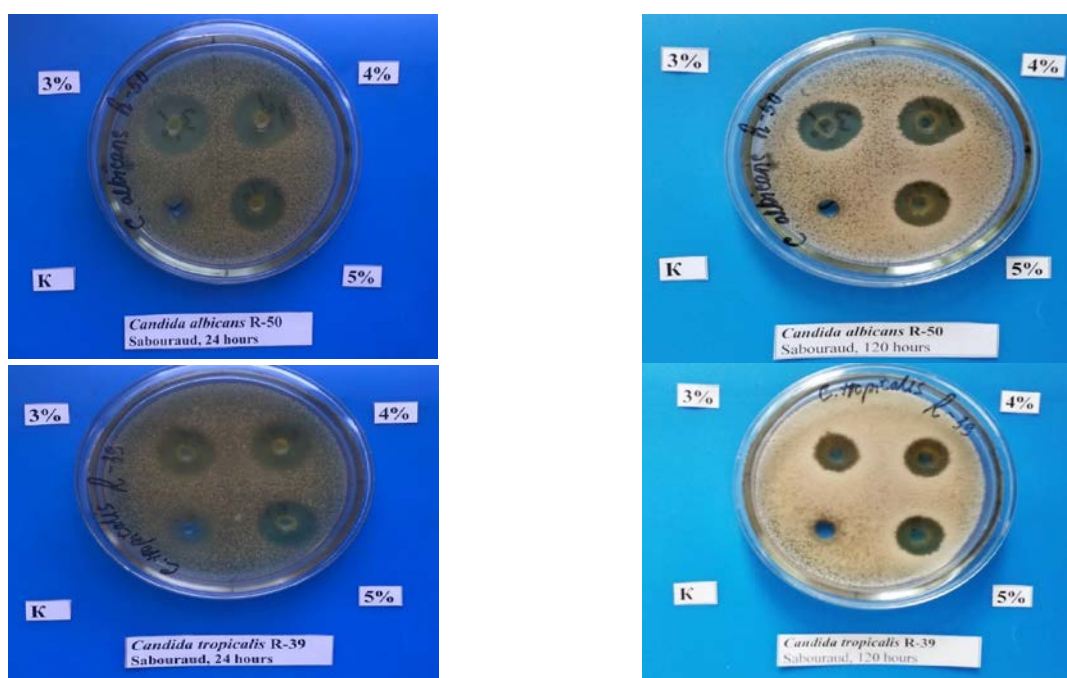


Figure 2 - testing of concentrations of the drug «KanProFem-AK»[®].

Complete suppression of clinical strains of pathogens of vaginal candidiasis is observed:
24 hours; 120 hours

The pharmaceutical development of the medicinal product in the form of suppositories was conducted in accordance with international recommendations ICH Q8. Normative documentation was developed, and the validation of the analytical methods used was successfully carried out, aligning with the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan and applicable national standards. Stability studies of the product was carried out, then scaling on the production site at "Industrial microbiology" LLP. An industrial protocol was developed,

and the validation of the technological process was successfully completed. The biological activity of the developed formulations of the new medicinal form of the drug was studied "*in vitro*" against clinical *Candida* strains. The optimal composition for the suppository was selected. The new original medicinal product, vaginal suppositories Roseofungin–AS[®], is patented under the name "CanProFem-AK"[®]. Stability and bioequivalence of the new medicinal form were determined "*in vitro*" in comparison with analogs. A rational production technology for suppositories was developed, along with the technological scheme and manufacturing regulations.

Documentation for the pharmaceutical development of the new drug formulation has been prepared. Twelve variations of the most effective suppository compositions were selected (figure 3).



Figure 3 - The appearance of «KanProFem-AK»[®] suppositories of optimal composition

The production of experimental batches of suppositories was conducted according to the technological scheme and manufacturing regulations in accordance with the requirements of the international recommendations ICH Q9.

Standardization of the drug formulation (suppository) for the "CanProFem-AK"[®]. medication and validation of analytical methods were carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopeia of the Republic of Kazakhstan [28].

At the first stage of studying the biological activity of the developed formulations of the new drug «KanProFem-AK»[®]. in the form of suppositories, "*in vitro*" against clinical *Candida* strains, the optimal concentration of the antibiotic roseofungin in the suppositories was determined using the disc-diffusion method [29]. The research yielded successful results.

Compositions 1;2;10;11 with an antibiotic concentration of 2% were selected for bioequivalence studies over 48 hours compared to polyene analogs such as "Nystatin"[®], "Pimafucin"[®], "Primafungin"[®] in suppository form. The *Candida krusei* R-47 strain proved to be the most sensitive to all polyene antibiotics. The action of the "Primafungin"[®] suppository was the least active. "Nystatin"[®] drug maintained consistent activity over 48 hours, with a decline starting at 72 hours. Composition 11 exhibited high growth suppression at a concentration of 2%. After the incubation period, zones of growth suppression were measured with an accuracy of 0.1 mm. Samples were tested in six repetitions.

Preclinical studies of the irritant effect on the skin and mucous membrane of the drug

"KanProFem-AK"[®], vaginal suppositories, 100 mg, on experimental animals" in comparison with the drug "Pimafucin"[®], vaginal suppositories (Italy).

The antifungal activity of «KanProFem-AK»[®], vaginal suppositories, 100 mg, "in vitro" on a strain of *C.albicans* (ATCC 10231) by diffusion into agar was studied and a comparative analysis of its activity relative to the drug «Pimafucin»[®] vaginal suppositories 100 mg (Italy) was carried out.

Based on the obtained experimental data on the comparative study of the safety of the drug "KanProFem-AK"[®] relative to the drug "Pimafucin"[®] their comparable safety of use has been established.

Preclinical studies of the antifungal activity of the drug "KanProFem-AK"[®] in comparison with the activity of the drug "Pimafucin"[®] indicate that the study.

The Kazakhstani drug "CanProFem-AK"[®] is a domestic development of a new medicinal form of a medical product for the treatment of vaginal candidiasis based on the original antibiotic Roseofungin.

Funding

The work was carried out with the support of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (grant BR21882248 «Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards»).

References:

- 1 Silin K.A. Rasprostranenie i adgezivnaya aktivnost' gribov kandida. *Ehlektronnyj nauchnyj zhurnal APRIORI. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*, 2015: 4.
- 2 Sosnina A.S. Vaginalnii kandidoz (molochmitsa) - simptomi i lechenie, *Probolezni* , 2020 (<https://probolezny.ru/vaginalnyy-kandidoz/>)
- 3Karabanov I.S. Protivogribkovie preparati ot molochmitsy, *PharmZnanie*, 2023 (<https://pharmznanie.ru/article/protivogribkovye-preparaty-ot-molochmitsy>)
- 4 Marchenko Ye.A. Lekarstvennie sredstva dlya lecheniya vaginalnogo kandidoza, MedAboutme, 2021 ([https://medaboutme.ru /articles/lekarstvennye _sredstva_dlya_lecheniya _ vaginal nogo _kandidoza/](https://medaboutme.ru/articles/lekarstvennye_sredstva_dlya_lecheniya_vaginal_nogo_kandidoza/))
- 5 Mahnovec E.N. Sovremennye predstavleniya o vul'vovaginal'nom kandidoze i ego terapiya GBOU VPO «Novosibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 1, 2013: 9-15.
- 6 Chaim V. Late miscarriage and intraamniotic candidiasis in a woman with a retained intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet*, 1993: 253(3) - 157-60.3. (doi: 10.1007/BF02767335. PMID: 8250605)
- 7 McCaig L.F., McNeil M.M. Trends in prescribing for vulvovaginal candidiasis in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005 Feb: 14(2) - 113-20 (doi: 10.1002/pds.960. PMID: 15386715).
- 8 Karaev Z.O. *Metodicheskie rekomendacii po klinicheskomu ispytaniyu antifungal'nykh preparatov*. Leningrad, 1989: 10-11.
- 9 Hamilton-Miller J.M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics. *Bacteriol Rev.*,1973: 166-96.
- 10 Raab P.W. Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. *Georg Thieme Publishers*. Stuttgart, 1973: 134
- 11 Clark W.L., Shirk R.J., Kline E.F. Pimaricin, a new food fungistat. In "microbial inhibitors in food". *Alqvist & Wiksell*,Uppsala, 1964: 167—184.
- 12 Porter J.N., Wilhelm J.J., Tresner H.D. Method for the preferential isolation of actinomycetes from soil. *Appl Microbiol*,1960: 8: 174.
- 13 Struyk A.P., Hoette I., Drost G. Pimaricin, a new antifungal antibiotic. *Antibiot Ann* , 1957—1958: 878—884.
- 14 Dekker J., Ark P.A. Protection of the antibiotic pimaricin from oxidation and ultraviolet light bychlorophyllin and other compounds. *Antib Chemother*, 1959, 9: 327.
- 15 Posthuma J., Berends W. Energy transfer in aqueous solutions. *Biochim Biophys Acta*, 1965: 51: 392.

- 16 Levinskas, George J., William E. Ribelin, Boyd Shaffer C. Acute and chronic toxicity of pimarinic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 8.1 (1966): 97-109.
- 17 Mosca M. *Ital Dermal*, 1978, 113: 611-618.
- 18 Malten K.E. *Brocades Pharma Report*, 1967.
- 19 Angelini G., Vena G.A., Meneghini C. L. *Allergic contact dermatitis to some medicaments. Contact Dermatitis* 12.5, 1985: 263-369.
- 20 Kotler-Brajtburg J. *Antimicrob Ag Chemother*, 1979 15: 716-722.
- 21 Brop B.V. *Bezopasnoe lechenie gribovykh infekcij Yamanuchi*, 2004. (http://www.medse.ru/puhov.ru/blizzard/RPP/M/Derma/pimafucin_pimafucort.pdf)
- 22 ООО Megasoft. FarmIndustriya, *informatsionnii portal*, 200-2024. (<https://www.megaproduct.ru/producers/?id=103>)
- 23 Ltd Astellas PharmaInc. Yamanuchi Pharmaceutical Co., (<https://www.astellas.com/en/about/history-of-yamanouchi>)
- 24 ООО «MedReiting» Pimafutsin, *informatsionnii portal*, *protabletki*, 2021-2024, (<https://protabletki.ru/pimafucin/>)
- 25 Sadanov A.K., Bogoyavlenskii A.P., Berezin V.E. i dr. *Sposob polucheniya antibiotika rozeofungin, obladayushchego protivogribovoi i antivirusnoi aktivnostyu. Pat.RK№28306 Opubl.2014, Bil.№4* (<https://kzpatents.com/6-ip28306-sposob-polucheniya-antibiotika-rozeofungin-obladayushchego-protivogribovoj-i-antivirusnoj-aktivnostyu.html>)
- 26 V Kazakhstane razrabotan protivogribovii preparat «Rozeofungin -AS» , *informatsionnii portal*, Assotsiatsiya mezhdunarodnikh farmatsevticheskikh proizvoditelei v Respublike Kazakhstan (<https://aipm.kz/ru/novosti-i-sobytiya/978-v-kazakhstane-razrabotan-protivogribovyj-preparat-rozeofungin-as.html>)
- 27 Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P. *Shtamm Streptomyces roseoflavus v. roseofungini AS-20.14 - vysokoaktivnyj proizvodstvenno cennyj producent polienovogo antibiotika rozeofungin, Pat. RK № 31866. Opubl. 2017, Byul. №4.*
- 28 Dokumenti po Farmokopee Yevraziiskogo ekonomicheskogo soyuza (<https://www.rceth.by/ru/PharmacopoeiaEAEC/DocumentsPharmacopoeiaEAEC>)
- 29 Opredelenie chuvstvitelnosti k antimikrobnim preparatam Disko-diffuzionnii metod EUCAST, 2020, 8 (<http://old.antibiotics.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-disk-diffusion-manual-8.0-rus.pdf>)

З.Ж. ТУРЛЫБАЕВА^{1*}, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, Л.Н. ИБРАГИМОВА¹, А.К. САДАНОВ¹,
А.С. БАЛГИМБАЕВА¹, С.А. ОРАЗЫМБЕТ¹, А.Ж. СУЛТАНОВА¹,
С.Д. ЖАНТЛЕСОВА¹, М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹, Ш.М. МИРАЛИМОВА²

¹Микробиология және вирусология ғылыми- өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Өзбекстан Республикасы Ғылым академиясының Микробиология институты, Ташкент, Өзбекстан

*e-mail: tzj2009@yandex.kz

ҚЫНАПТЫҚ КАНДИДОЗДЫ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАР

Түйін

Жұқпалы ауру туғызатын зең саңырауқұлақтар ағзаның қалыпты микрофлорасын айтарлықтай өзгерте алады. Қынаптық кандидозды емдейтін тиімділігі төмен медициналық препараттарды ұзақ уақыт қолдану ағзаның емдік препараттарға тәуелді болып қалуына әкеліп соғады, ал олардың жүйелі түрде ағзаға сіңуі, ондағы зат алмасу процесстердің ауытқуына әкеледі. Кей жағдайларда аурулардың созылмалы түрлері белсіздікке шалдықтырса, кей жағдайларда жүктілікті тоқтатуға мәжбүр етеді. Берілген мақалада дәрігерлер ұсынатын және емделушілердің оң бағасына ие болған, заманауи, емдеу дәрежесі айтарлықтай жоғары және барынша зиянсыз препараттар қарастырылған.

Кілтті сөздер: қынаптық кандидоз, микроорганизмдердің төзімділігі, полиенді антибиотиктер, зең инфекциялары.

MPHTI: 579.66

З.Ж. ТУРЛЫБАЕВА^{1*}, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, Л.Н. ИБРАГИМОВА¹, А.К. САДАНОВ¹,
А.С. БАЛГИМБАЕВА¹, С.А. ОРАЗЫМБЕТ¹, А.Ж. СУЛТАНОВА¹, С.Д. ЖАНТЛЕСОВА¹,
М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹, Ш.М. МИРАЛИМОВА²

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

*e-mail: tzj2009@yandex.kz

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.06

Аннотация

Грибковые инфекции способны значительно изменять нормальную микрофлору организма. Длительное применение малоэффективных медицинских препаратов в лечении вагинального кандидоза приводит к лекарственной устойчивости возбудителей инфекции, а их системное всасывание - к процессам нарушения метаболизма. Переход заболевания в хронические формы в некоторых случаях вызывает бесплодие или к необходимости прерывания беременности. В статье рассмотрены современные наиболее эффективные и максимально безопасные препараты на основе рекомендаций лечащих врачей и отзывов пациентов.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, резистентность микроорганизмов, полиеновые антибиотики, грибковые инфекции.

Грибы рода *Candida*, которые в небольшом количестве представлены в нормальной микрофлоре влагалища, при определенных обстоятельствах подавляют рост лактобактерий (молочнокислых бактерий), активно размножаются, вызывая характерные клинические проявления вагинального кандидоза, и создают условия для заселения влагалища болезнетворными организмами [1]. Для результативности лечения вагинального кандидоза необходимо применение противогрибковых лекарственных средств в сочетании с комплексом препаратов, оптимизирующих иммунитет [2].

Самые первые упоминания о кандидозных поражениях были обнаружены у Гиппократ в IV в. до н.э. (377 г. до н.э.), однако там содержалась информация только о кандидозе ротовой полости. Описания местных проявлений кандидозов появились в 1771 и 1784 гг. При этом дрожжеподобные грибы впервые были обнаружены при вагинальном кандидозе только в 1849 г., а фундаментальные исследования микроскопических грибов рода *Candida* начались лишь в 20-м веке в Австралии [3].

В связи с признанием факта увеличения распространения грибковых инфекций, возникла необходимость разработки внутривенных и оральных противогрибковых агентов. Открытие Е.Л. Хазеном и Р. Брауном в 1950 году первого полиенового макролидного антибиотика с противогрибковым действием, нистатина, имело важные перспективы для современной эпохи противогрибковой терапии. В период до середины 1990-х годов поиски в получении новых эффективных антимикотиков не прекращались. Так в 1960-х годах были разработаны только два новых противогрибковых препарата - «Миконазол» и «Клотримазол», которые предложены в качестве местных агентов в 1969 году. В 1970-е годы в лечебную практику введен противогрибковый препарат «Имидазол», обладающий широким спектром активности против дерматофитов, *Candida* и других возбудителей грибковых инфекций. В 1974 году был разработан противогрибковый агент местного действия эконазол. Введение кетоконазола в 1981 году в медицинскую практику позволило добиться высокого эффекта в лечении грибковых инфекций. В течение почти десяти лет он был единственным пероральным агентом для лечения системных микозов. Однако 70-е и 80-е годы 20 века не были лишены открытий,

в том числе, в этот период начато исследование аллиламинов (нафтифина), липидных форм полиеновых антибиотиков, открыт флуконазол и предшественники эхинокандинов. В 1990 году в медицинскую практику введен флуконазол - первый триазол широкого спектра действия, который, однако, обладал основными недостатками имидазолов - плохой растворимостью и отсутствием состава для внутривенного введения. Их так и станут называть: антимикотики имидазольного ряда и антимикотики триазольного ряда.

В середине 1990-х был получен солюбилизирующий наполнитель гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β CD), способный усиливать биодоступность траконазола при лечении полости рта и в случае внутривенного введения. В этот период разрабатываются липосомальные формы полиенов – амфотерицина В и нистатина.

В 2000-х годах, впервые за последние 40 лет, появляется новый класс противогрибковых агентов – эхинокандины. Первый представитель этого класса – каспофунгин введен в лечебную практику в 2001 году. С 2001 года класс эхинокандинов расширяется в результате внедрения двух новых противогрибковых препаратов - микафунгина и анидулафунгина, а класс триазолов пополняется вориконазолом и позаконазолом с повышенной активностью в отношении флуконазолустойчивых *Candida spp.* и нитчатых грибов.

В клинической практике противогрибковые препараты разделяют на 3 основные группы: 1) препараты для лечения глубоких (системных) микозов; 2) препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий; 3) препараты для лечения кандидозов. Основные их механизмы действия против возбудителей грибковых заболеваний показаны на рисунке 1 [3].

К антимикотикам имидазольного ряда можно отнести клотримазол, кетоконазол и другие.

Клотримазол – это средство, эффективное при вагинальном кандидозе. Оно выпускается в виде мазей, гелей, pessaries, таблеток, капсул, растворов для наружного применения. Механизм действия клотримазола заключается в нарушении синтеза основного структурного компонента клеточной мембраны грибов (эргостерола), повышении проницаемости клеточной мембраны. Под воздействием данного препарата из клетки начинают активно выходить калий и внутриклеточные соединения фосфора. Отмечается снижение активности окислительных и пероксидазных ферментов, повышение внутриклеточной концентрации перекиси водорода. Исходом происходящих процессов становится некроз клетки. Данное лекарственное средство запрещено принимать в первом триместре беременности, во втором и третьем триместре – только после предварительной консультации с врачом. Кроме этого, стоит с осторожностью подходить к его использованию в период грудного вскармливания [4].

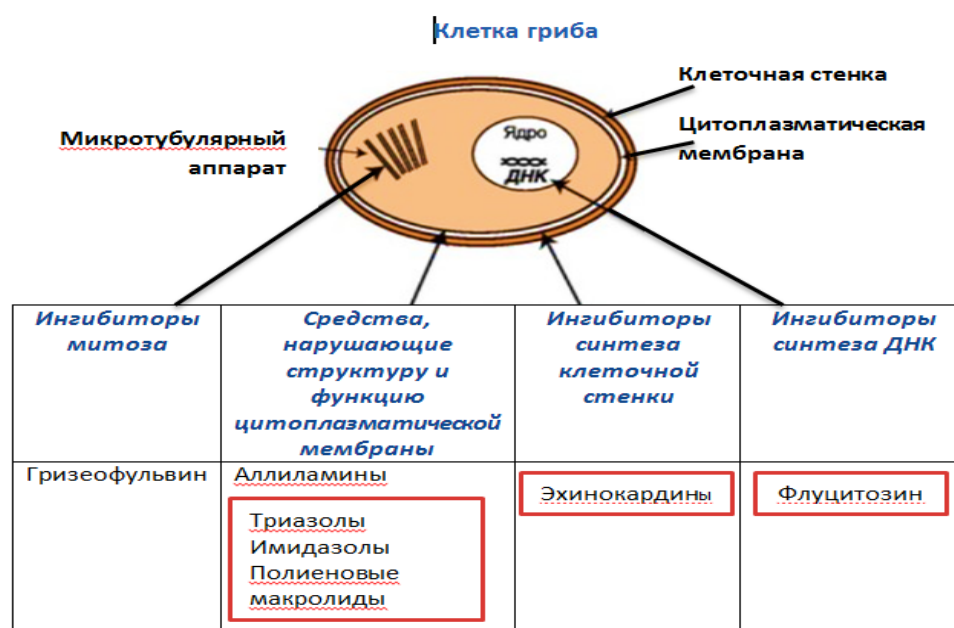


Рисунок 1 – Основные механизмы действия ряда противогрибковых средств [3]

Одним из самых известных антимикотиков триазольного ряда является флуконазол. Он выпускается в виде капсул для приема внутрь. В 2018 году ученые из Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова опубликовали работу, результаты которой доказывают эффективность флуконазола в лечении вульвовагинального кандидоза.

Флуконазол также способствует угнетению синтеза эргостерола, увеличивает проницаемость клеточной стенки и нарушает ее рост [4].

Препараты для лечения вагинального кандидоза подразделяют на следующие группы:

- полиены (нистатин, леворин, пимафуцин, амфотерицин В);
- имидазолы (клотримазол, кетоконазол, миконазол, гино-пепарил);
- триазолы (флуконазол, итраконазол);
- комбинированные препараты (полижинакс, клион Д, пимафукорт, макмирор комплекс);
- препараты разных групп (дафнеджин, йодат поливинилпирролидон, гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин).

При лечении вагинального кандидоза эффективность клотримазола составляет 70–82%, миконазола – 80%, кетоконазола – 68%, полижинакса – 85,5%, гино-пепарила – 86,7%, дафнеджина – 93,5%, флуконазола – 93,3% [5-8]. Однако использование некоторых противогрибковых препаратов (например, флуконазола) ввиду их возможного тератогенного воздействия в период гестации противопоказано. Период гестации - это временной отрезок с первого дня последних месячных до момента перерезания пуповины младенца. В последние годы для лечения вагинального кандидоза при беременности стали широко применять пимафуцин. Натамицин, действующее вещество пимафуцина, связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов.

К натамицину чувствительны большинство дрожжеподобных грибов, особенно *Candida albicans*, менее чувствительны к данному препарату дерматофиты. Натамицин принадлежит к группе полиеновых антибиотиков - макролидов, к которым относятся нистатин и амфотерицин В. Первоначально натамицин был выделен из *Streptomyces natalensis*. Натамицин представляет собой кристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса, что делает его использование особенно приемлемым для

больных. Натамицин является очень стабильным соединением при значениях pH в пределах 4,5-9. В водных растворах натамицин проявляет амфотерные свойства; его изоэлектрическая точка находится в районе pH 6,5 [9-11].

В твердом состоянии натамицин имеет кристаллическую структуру; с точки зрения его органолептических свойств он представляет собой белый порошок без вкуса и запаха. Нарушение кристаллической структуры натамицина происходит при температуре свыше 200°C, при этом температура ниже 120°C не оказывает влияния на его антимикотическую активность, если длительность ее воздействия не превышает одного часа. Суспензию можно стерилизовать при температуре 116°C в течение 30 мин. в случае применения ее в офтальмологической практике при грибковых инфекциях. При этом активность препарата снижается лишь незначительно. Нейтральные водные суспензии можно подвергать кипячению в течение короткого времени. Последнее важно при необходимости стерилизации или автоклавирования сред, содержащих натамицин [10, 12].

Исходя из его структурной формулы, натамицин плохо растворим в воде и хорошо — в полярных органических растворителях. В частности, хорошими растворителями для натамицина являются ледяная уксусная кислота, метилпирролидон, диметилсульфоксид, глицерин и пропиленгликоль [10, 13, 11]. При этом натамицин не растворим в высших спиртах, эфирах, ароматических и алифатических углеводородах, кетонах и различных маслах [10, 13].

В сухом состоянии и в виде водной суспензии натамицин является достаточно стабильным соединением — при хранении в темном месте от +2 до +25°C в течение 2 лет потеря антимикотической активности не отмечалась [10, 13, 11]. В растворах натамицин стабилен при значениях pH 5,0—9,0, но быстро инактивируется при экстремально низких и высоких значениях [10, 13, 14]. Также быстрая инаktivация натамицина происходит при воздействии ультрафиолета с длиной волны 300—350 нм, а также различных окислителей [10, 14, 15]. Наличие антиоксидантов (например, хлорофилла, аскорбиновой кислоты и т.п.) в определенной степени предохраняет натамицин от инаktivации [15]. Указанные аспекты диктуют необходимость хранения препаратов натамицина в темном месте; таблетки для перорального приема должны быть покрыты оболочкой, чтобы предотвратить инаktivацию в кислой среде желудка. При разработке комбинированных препаратов натамицина следует принимать во внимание физико-химические свойства каждого из компонентов — так, например, окислители несовместимы с натамицином в одной лекарственной форме.

Натамицин предназначен только для местной терапии. Препарат не всасывается из желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек или кожи. В исследованиях на токсичность натамицин при пероральном применении обладает низкой токсичностью. При этом LD₅₀ составляет 2,73 г/кг и 4,67 г/кг у самцов и самок крыс, соответственно.

Продукты распада натамицина являются менее токсичными, чем сам препарат. При двухлетнем наблюдении за крысами, получавшими с пищей 45-60 мг натамицина в сутки, отмечены снижение потребления пищи и задержка роста животных (от совсем незначительной до умеренной). На примере двух последующих поколений крыс, не выявлено влияния натамицина на их репродуктивную способность и лактацию, хотя у молодых животных, матери которых получали вместе с пищей натамицин, отмечено уменьшение массы тела по сравнению с контрольными животными [16].

Очень важно, чтобы препараты при местном воздействии на кожные покровы не обладали сенсibilизирующим действием. Низкомолекулярные антибиотики обладают свойствами гаптенов, связываясь с белком с образованием истинного антигена. Поскольку молекула натамицина имеет только одну реакционную группу, она имеет очень небольшое сродство к белкам и связывается преимущественно с липидами. Повышенная чувствительность не наблюдалась ни у больных, получавших терапию натамицином [17], ни у специалистов, занятых в производстве препарата. При внутрикожном введении или

при нанесении на кожу провокационных доз натамицина 71 человеку ни у одного из них не было отмечено повышенной чувствительности к препарату [18]. Аллергические реакции отсутствовали также при проведении специальных проб (patch testing) у 102 больных с экземой. Применение натамицина не вызывало контактных дерматитов [19].

При длительном культивировании *Candida albicans* в присутствии натамицина в субингибирующих концентрациях не происходит отделение дочерних клеток от родительских, а образуются скопления клеток, предотвращается образование мицелия. Такие клетки не являются патогенными и при внутривенном введении мышам не могут проникать в ткани, и разрушаются. В отличие от других полиеновых антибиотиков фунгицидная активность натамицина фактически мало отличается от его фунгистатической активности [20]. Такие выводы были сделаны при проведении доклинических испытаний натамицина [21].

Широкие клинические испытания натамицина и результаты многих уже опубликованных клинических исследований свидетельствуют об уникальных и ценных свойствах этого противогрибкового препарата. Полученные данные подтверждают, что натамицин, входящий в состав препарата «Пимафуцин»®:

- обладает широким спектром противогрибковой активности, включая как обычные патогенные, так и более экзотические микроорганизмы;
- оказывает быстрое действие, обусловленное его фунгицидной активностью;
- безопасен, фактически не имеет противопоказаний, обладает небольшим числом побочных эффектов;
- применяется при грибковых инфекциях вагины.

Считают, что «Пимафуцин»® является эффективным препаратом широкого спектра действия, применяемым в клиниках общего профиля и специализированных клиниках.

Важными характеристиками препарата являются отсутствие резистентных штаммов, а также отсутствие токсичности [21-23].

Массовое производство препарата «Пимафуцин»® началось в 2000-х. Активно присутствует на рынке более 20 лет. В этот период он значительно проявил себя и до сих пор является одним из рекомендуемых для лечения противогрибковых заболеваний.

По отзывам пациентов и лечащих врачей к недостаткам препарата отнесли относительно высокую стоимость; малую эффективность при смешанных вагинитах и при бактериальном вагинозе (т.е., когда причиной возникновения дисбиоза во влагалище и воспаления являются не только кандиды, но и другие микроорганизмы); долгий курс применения, не способность быть препаратом первой линии при лечении кандидозного вульвовагинита (не все пациентки готовы завершить полный курс); частые рецидивы заболевания: сохранение клинических и лабораторных проявлений кандидоза после курса лечения; ощущение дискомфорта (жирности) после прекращения применения суппозиторий в течение нескольких дней.

К плюсам отнесли лекарственную форму в виде мази для пациентов с грибковым поражением головки полового члена – при баланитах, баланопоститах (удовлетворительный терапевтический эффект при минимальных побочных явлениях) [24].

Сотрудниками Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии разработан новый лекарственный препарат в форме вагинальных суппозиториях под названием «КанПроФем-АК»®, предназначенный для лечения вагинального кандидоза. Получен Патент на полезную модель Пат. РК №5056. utility model patent / А.К. Саданов и др.; опубл. 09.10.2020. Лекарственный препарат содержит в качестве активной фармацевтической субстанции оригинальный запатентованный антибиотик розеофунгин [25].

Тщательно изучив и проанализировав полученную информацию о лекарственных препаратах против вагинального кандидоза, зарегистрированных на фармацевтическом рынке РК, отобраны наиболее значимые и востребованные среди потенциальных пользователей

и лечащих врачей для сравнения с разработанным новым оригинальным лекарственным препаратом «КанПроФем-АК»[®]. Для сравнения были отобраны препараты: «Нистатин»[®], «Пимафуцин»[®], «Примафунгин»[®].

Активная фармацевтическая субстанция Розеофунгин является антибиотиком полиенового (карбонил-конъюгированного пентаенового) ряда, обладающий высокой противогрибковой активностью в отношении 39 видов патогенных грибов, которые включают наиболее опасные возбудители поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и других грибковых инфекций человека. К нему практически не развивается резистентность [26]. Штамм-продуцент антибиотика розеофунгина *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* AS-20.14 [27]. На лекарственную субстанцию получено регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№023224 (включен в Государственный Реестр лекарственных средств Республики Казахстан Приказом МЗ РК от 08.09.2017 № N010335).

Установлена высокая антифунгальная активность препарата «КанПроФем-АК»[®] в отношении клинических штаммов возбудителей вагинального кандидоза (15 штаммов *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*) (рисунок 2), что позволяет расширить номенклатуру отечественных лекарственных средств для эффективного лечения кандидозного вульвовагинита у женщин любой возрастной категории в Республике Казахстан и за его пределами.

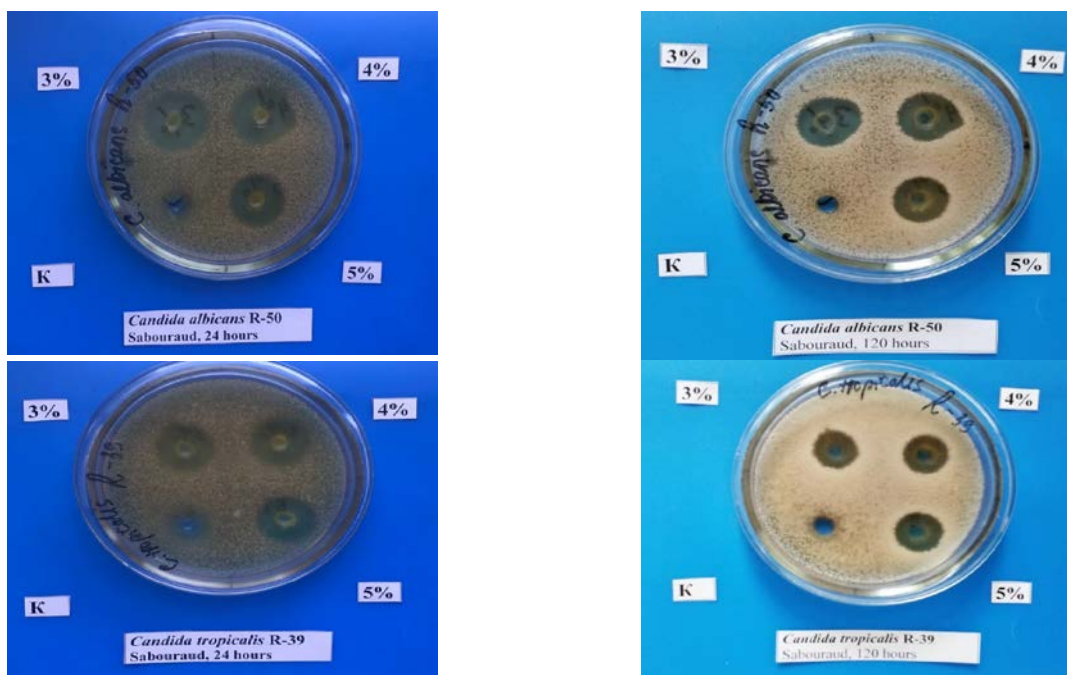


Рисунок 2 - отработка концентраций препарата «КанПроФем-АК»[®].

Наблюдается полное подавление клинических штаммов возбудителей вагинального кандидоза: 24 часа; 120 часов.

Проведена фармацевтическая разработка лекарственного препарата в форме суппозиторий в соответствии с международными рекомендациями ICH Q8, разработана нормативная документация и успешно проведена валидация используемых аналитических методик, в соответствии с Государственной Фармакопеей Республики Казахстан, и действующими национальными стандартами, проведено изучение стабильности продукта, затем масштабирование на производственной площадке ТОО «Промышленная микробиология», разработан опытно-промышленный регламент, успешно проведена

валидация технологического процесса. Исследована биологическая активность разработанных составов новой лекарственной формы препарата "in vitro" в отношении клинических возбудителей кандидоза, подобран оптимальный состав суппозитория. Новый оригинальный лекарственный препарат вагинальные суппозитории Розеофунгин-АС® запатентован под названием «КанПроФем-АК»®/ «CanProFem-АК»®. Определены стабильность и биоэквивалентность новой лекарственной формы препарата "in vitro" в сравнении с аналогами. Разработана рациональная технология производства суппозиторий, технологическая схема и технологический регламент изготовления. Оформлена документация по фармацевтической разработке новой лекарственной формы препарата. Отобраны 12 вариантов наиболее эффективных составов суппозиторий (рисунок 3).

Изготовление опытных партий суппозиторий проводили согласно технологической схеме и технологическому регламенту изготовления, в соответствии с требованиями международных рекомендаций ICH Q9.

Стандартизацию лекарственной формы (суппозиторий) препарата «КанПроФем-АК»® и валидацию аналитических методик проводили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан [28].

На первом этапе исследования биологической активности разработанных составов новой лекарственной формы препарата «КанПроФем-АК»®, суппозиторий, «in vitro» в отношении клинических возбудителей кандидоза, проводили подбор оптимальной концентрации антибиотика розеофунгина в суппозиториях диско-диффузионным методом [29]. Были получены успешные результаты исследований.

Составы 1;2;10;11 с концентрацией антибиотика 2% были отобраны для исследования биоэквивалентности в течение 48 часов в сравнении с полиеновыми аналогами «Нистатин», «Пимафуцин», «Примафунгин» в форме суппозиторий. Штамм *Candida krusei* R-47 наиболее чувствителен ко всем полиеновым антибиотикам. Действие суппозиторий «Примафунгин» было наименее активно. Постоянная активность на протяжении 48 часов оставалась у препарата «Нистатина». К 72 ч активность «Нистатина» начинает падать. Высокие показатели подавления роста тест-культур при концентрации 2% был у состава 11. После прекращения инкубации зоны подавления роста измеряли с точностью до 0,1 мм. Образцы тестировали в шести повторностях.

Проведены доклинические исследования раздражающего действия на кожу и на слизистую оболочку лекарственного препарата «КанПроФем-АК»®, суппозитории вагинальные, 100 мг, на экспериментальных животных» в сравнении с лекарственным препаратом «Пимафуцин»®, суппозитории вагинальные (Италия).

Изучена противогрибковая активность «КанПроФем-АК»®, суппозитории вагинальные, 100 мг, "in vitro" на штамме *C.albicans* (ATCC 10231) методом диффузии в агар и проведен сравнительный анализ его активности относительно лекарственного препарата «Пимафуцин»® суппозитории вагинальные 100 мг (Италия).

На основании полученных экспериментальных данных по сравнительному изучению безопасности лекарственного препарата «КанПроФем-АК»® относительно лекарственного препарата «Пимафуцин»® установлена их сопоставимая безопасность применения.

Доклинические исследования противогрибковой активности лекарственного препарата «КанПроФем-АК»® в сравнении с активностью препарата «Пимафуцин»® свидетельствует о том, что исследуемые препараты обладают практически одинаковой противогрибковой активностью в отношении штамма *Candida albicans* (ATCC 10231).



Рисунок 3 - Внешний вид суппозиториев «КанПроФем-АК»[®]
оптимального состава

По итогам исследовательских и экспериментальных данных получено заключение, что новый лекарственный препарат «КанПроФем-АК»[®], суппозитории вагинальные, 100 мг, разработанный сотрудниками Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии Республики Казахстан, обладает противогрибковой активностью в соответствии с заявленным спектром действия и имеет сопоставимую активность по сравнению с аналогичным препаратом «Пимафуцин»[®] суппозитории вагинальные, 100 мг, производства «Теммлер Италия С.р.Л.» Виа Деле Индустри, Италия.

Казахстанский препарат «КанПроФем-АК»[®] является отечественной разработкой новой лекарственной формы медицинского препарата для лечения вагинального кандидоза на основе оригинального антибиотика розеофунгин.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Комитета Науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP»).

Литература:

- 1 Silin K.A. Rasprostranenie i adgezivnaya aktivnost' gribov kandida. *Ehlektronnyj nauchnyj zhurnal APRIORI. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*, 2015: 4.
- 2 Соснина А.С. Вагинальный кандидоз (молочница) - симптомы и лечение, *Проблемы*, 2020 (<https://probolezny.ru/vaginalnyy-kandidoz/>)
- 3 Карабанов И.С. Противогрибковые препараты от молочницы, *PharmZnanie*, 2023 (<https://pharmznanie.ru/article/protivogribovyje-preparaty-ot-molochnitsy>)
- 4 Марченко Е.А. Лекарственные средства для лечения вагинального кандидоза, *MedAboutme*, 2021 (https://medaboutme.ru/articles/lekarstvennye_sredstva_dlya_lecheniya_vaginalnogo_kandidoza/)
- 5 E.N.Mahnovец. Sovremennye predstavleniya o vul'vovaginal'nom kandidoze i ego terapiya GBOU VPO «Novosibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 1, 2013: 9-15.
- 6 Chaim V. Late miscarriage and intraamniotic candidiasis in a woman with a retained intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet*, 1993: 253(3) - 157-60.3. (doi: 10.1007/BF02767335. PMID: 8250605)
- 7 McCaig L.F., McNeil M.M. Trends in prescribing for vulvovaginal candidiasis in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005 Feb: 14(2) - 113-20 (doi: 10.1002/pds.960. PMID: 15386715)

- 8 Karaev Z.O. *Metodicheskie rekomendacii po klinicheskomu ispytaniyu antifungal'nykh preparatov*. Leningrad, 1989: 10-11.
- 9 Hamilton-Miller J.M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics. *Bacteriol Rev.*, 1973: 166-96.
- 10 Raab P.W. Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. *Georg Thieme Publishers*. Stuttgart, 1973: 134
- 11 Clark W.L., Shirk R.J., Kline E.F. Pimaricin, a new food fungistat. In “microbial inhibitors in food”. *Alqvist & Wiksell, Uppsala*, 1964: 167—184.
- 12 Porter J.N., Wilhelm J.J., Tresner H.D. Method for the preferential isolation of actinomycetes from soil. *Appl Microbiol*, 1960: 8: 174.
- 13 Struyk A.P., Hoette I., Drost G. Pimaricin, a new antifungal antibiotic. *Antibiot Ann* , 1957—1958: 878—884.
- 14 Dekker J., Ark P.A. Protection of the antibiotic pimaricin from oxidation and ultraviolet light by chlorophyllin and other compounds. *Antib Chemother*, 1959, 9: 327.
- 15 Posthuma J., Berends W. Energy transfer in aqueous solutions. *Biochim Biophys Acta*, 1965: 51: 392.
- 16 Levinskas, George J., William E. Ribelin, Boyd Shaffer C. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 8.1 (1966): 97-109.
- 17 Mosca M. *GItal Dermal*, 1978, 113: 611-618.
- 18 Malten K.E. *Brocades Pharma Report*, 1967.
- 19 Angelini G., Vena G.A., Meneghini C. L. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis* 12.5, 1985: 263-369.
- 20 Kotler-Brajtburg J. *Antimicrob Ag Chemother*, 1979 15: 716-722.
- 21 Броп Б.В. Безопасное лечение грибковых инфекций *Яманучи*, 2004 (http://www.medsegruhov.ru/blizzard/RPP/M/Derma/pimafucin_pimafucort.pdf)
- 22 ООО Мерасофт ФармИндустрия, *информационный портал*, 200-2024 (<https://www.meproduct.ru/producers/?id=103>)
- 23 Yamanuchi Pharmaceutical Co., Ltd Astellas Pharma Inc. (<https://www.astellas.com/en/about/history-of-yamanouchi>)
- 24 Пимафуцин, *информационный портал, протаблетки*, ООО «МедРейтинг» 2021-2024, (<https://protabletky.ru/pimafucin/>)
- 25 Саданов А.К., Богоявленский А.П., Березин В.Э. Способ получения антибиотика розеофунгин, обладающего противогрибковой и антивирусной активностью. Пат. РК № 28306 Оpubл. 2014, Бил. № 4. (<https://kzpatents.com/6-ip28306-sposob-polucheniya-antibiotika-rozeofungin-obladayushhego-protivogribkovoj-i-antivirusnoj-aktivnostyu.html>)
- 26 В Казахстане разработан противогрибковый препарат «Розеофунгин -АС». *Информационный портал, Ассоциация международных фармацевтических производителей в Республике Казахстан*. (<https://aipm.kz/ru/novosti-i-sobytiya/978-v-kazakhstane-razrabotan-protivogribkovyy-preparat-rozeofungin-as.html>)
- 27 Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P. Shtamm *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - vysokoaktivnyj proizvodstvenno cennyj producent polienovogo antibiotika *rozeofungin*, Pat. RK № 31866. Opubl. 2017, Byul. № 4.
- Документы по Фармакопее Евразийского экономического союза. (<https://www.rceth.by/ru/PharmacopoeiaEAEC/DocumentsPharmacopoeiaEAEC>)
- 29 Определение чувствительности к антимикробным препаратам Диско-диффузионный метод EUCAST, 2020: 8. (<http://old.antibiotics.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-disk-diffusion-manual-8.0-rus.pdf>)