

IRSTI: 76.31.29

A.A. AMANGELDI<sup>1\*</sup>, B.B. BAIMAKHANOVA<sup>1</sup>, L.P. TRENOZHNIKOVA<sup>1</sup>,  
A.S. BALGIMBAEVA<sup>1</sup>, A.K. SADANOV<sup>1</sup>, V.E. BEREZIN<sup>1</sup>, O.N. LAKHK<sup>1</sup>,  
S.E. ORAZYMBET<sup>1</sup>, I.R. KULMAGAMBETOV<sup>1</sup>, Sh.M. MIRALIMOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research and Production center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Institute of Microbiology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Tashkent, Uzbekistan

\*e-mail: almashka91@mail.ru

## POLYENE ANTIBIOTICS USED IN ANTIFUNGAL THERAPY

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.04

### Abstract

The review article provides information on the producers, chemical nature, spectrum and mechanism of action, pharmacokinetics of polyene antibiotics used in the treatment of human mycoses. Polyene antibiotics play an important role in antifungal therapy, as they directly affect fungal sterols, particularly ergosterol, leading to membrane permeability or inhibition of membrane transport proteins.

**Keywords:** polyenes, fungal infections, antifungal drugs, "Rozeofungin-AS, ointment 2%", "CanProFem-AK"®.

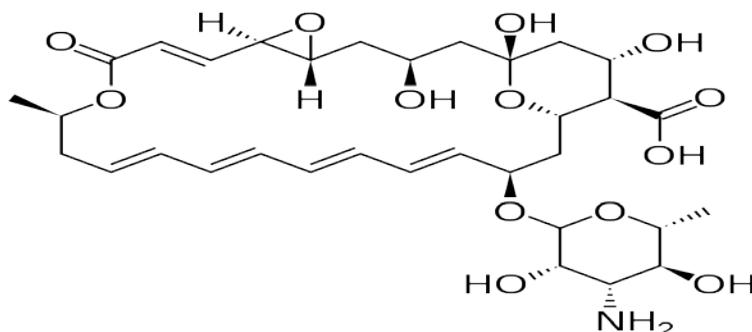
Polyene antibiotics are among the most effective compounds widely used in clinical medicine to treat fungal infections. More than 200 molecules belonging to the polyene chemical class have antifungal activity, most of which are obtained through microbial synthesis during the cultivation of *Streptomyces* bacteria. Polyene antibiotics used in antifungal therapy are produced by *Streptomyces nodosus* (amphotericin B), *Streptomyces levoris* (levorin), *Streptoverticillium mycohepticum* (mycoheptin), *Streptomyces noursei* (nistatin), and *Streptomyces natalensis* (natamycin). *Streptomyces* bacteria synthesize polyenes through a gene cluster phylogenetically linked to these species. These genes encode several polyketide synthases, ABC (ATP-binding cassette) transporters, cytochrome P450-dependent enzymes, and enzymes responsible for the synthesis and binding of mycosamine groups [1]. Although polyenes can be chemically synthesized, they are still obtained through microbial synthesis using *Streptomyces* strains for economic reasons.

Due to their high toxicity, only a few polyene antibiotics have found application in medical practice. These include nystatin, levorin, and natamycin, used topically and orally, as well as amphotericin B, predominantly used to treat severe systemic mycoses.

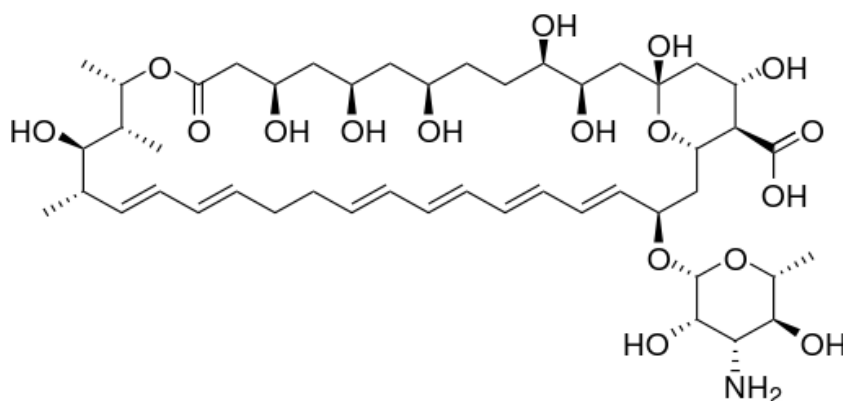
Due to their high toxicity, only a few polyene antibiotics have found application in medical practice. These include nystatin, levorin, and natamycin, used topically and orally, as well as amphotericin B, predominantly used to treat severe systemic mycoses. Advantages of polyene macrolides include the extremely rare occurrence of fungal resistance to them [2-5] and a high safety profile when applied locally [6-9]. Furthermore, polyenes exhibit the widest spectrum of activity among antifungal agents *in vitro*.

Polyenes are cyclic amphiphilic organic molecules known as macrolides. Most of them have 20 to 40 carbon atoms in the macrocyclic lactone ring, conjugated with a D-mycosamine group. Their amphiphilic properties are due to the presence of multiple conjugated double bonds (from three to eight) in the hydrophobic part of the macrocyclic lactone ring, along with several hydroxyl groups in the hydrophilic part [10]. The polysaccharide group (mycosamine) confers amphipathic properties to the molecule. Because of this property, and the mechanism of action, polyene macrolides differ significantly from antibacterial macrolides. Traditionally, the classification of polyenes is based on the number of double bonds and the presence or absence of a polysaccharide linked by a glycosidic bond to the macrocyclic lactone ring [11-13].

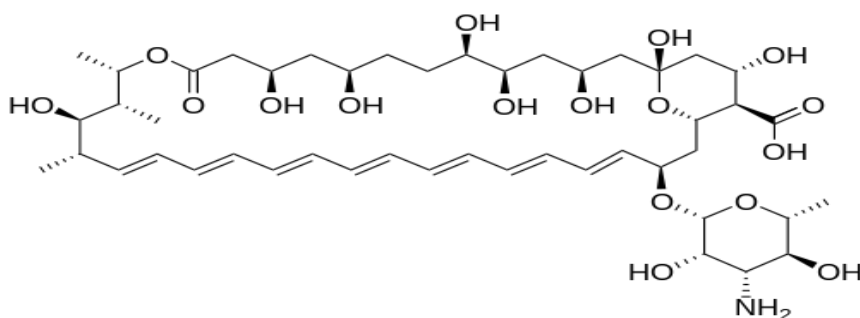
Despite the discovery of a significant number of representatives of the polyene macrolide class, trienes (mycotriene, proticin, and resistafilin [14-17]) and hexenes (dermostatin, cryptocidin, and flavacid [18-23]) have not found practical application. Tetraenes (nystatin, natamycin), heptaenes (amphotericin B, levorin, mycoheptin), and to a lesser extent, pentaene compounds (Figure) have gained more widespread use in medicine.



A



B



C

Figure - Chemical structure: A - natamycin, B - nystatin, C - amphotericin B

Over more than 40 years of use, amphotericin B has become the "gold standard" for treating systemic fungal infections due to its low level of acquired or intrinsic resistance and its broad spectrum of activity [24]. Amphotericin B is active against most yeasts and filamentous fungi. It is recommended for the treatment of infections caused by *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, and others. Amphotericin B is also widely used for the treatment of parasitic infections such as leishmaniasis and amoebiasis [8]. Natamycin and nystatin are active against fungi belonging to the genera *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, and *Fusarium*.

While nystatin is not used to treat infections caused by mold fungi, this drug is often used to treat cutaneous, vaginal, and esophageal candidiasis, and natamycin may be used to treat fungal keratomycoses or corneal infections [25]. Dermatophytes and *Pseudoallescheria* (*P. boydii*) are resistant to polyenes.

The indications for the use of nystatin and levorin include: cutaneous candidiasis, oral and pharyngeal candidiasis, gastrointestinal candidiasis, and candidal vulvovaginitis; for natamycin - cutaneous candidiasis, oral and pharyngeal candidiasis, gastrointestinal candidiasis, candidal vulvovaginitis, and balanoposthitis, trichomonas vulvovaginitis. The indications for the use of amphotericin B are severe forms of systemic mycoses: invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, sporotrichosis, mucormycosis, trichosporosis, fusariosis, phaeohyphomycosis, endemic mycoses (blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, penicilliosis), cutaneous and mucous candidiasis (locally), leishmaniasis, primary amoebic meningoencephalitis caused by *Naegleria fowleri*.

Despite reports of increasing fungal resistance to polyenes, this is considered a relatively rare phenomenon among clinical isolates of pathogenic fungi [26], firstly, due to the mechanism of action of polyenes, and secondly, due to the lack of systematic and standardized determination of sensitivity of clinical isolates [27]. Most species of fungi are considered susceptible to polyene antibiotics. However, some of them have innate resistance to these antifungal agents, such as *C. glabrata*, *Scedosporium prolificans*, or *Aspergillus terreus* [28]. Some species of pathogenic fungi are more prone to acquiring resistance to polyenes. Among yeasts, this is observed in *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *Trichosporon beigelii*, and among filamentous fungi in *Scedosporium apiospermum* and *Sporothrix schenckii* [29].

The target of polyene antibiotics in the cell is ergosterol, the main component of fungal cell membrane sterols. The amphiphilic structure of polyenes allows them to bind to the lipid bilayer and form pores [8]. Nuclear magnetic resonance data suggest that eight molecules of amphotericin B bind to eight molecules of ergosterol through their hydrophobic and hydrophilic regions, forming a central channel 70–100 nm in diameter. Formation of pores contributes to destabilization of the plasma membrane, and the channels allow the removal of intracellular components, such as macromolecules and K<sup>+</sup> ions, responsible for cell lysis.

Although structural data suggest that polyenes bind to ergosterol, and despite experimental proof of this mechanism [30-32], there is still disagreement regarding the possible intracellular mechanism of action of polyenes. Some studies show that polyene drugs are capable of inducing oxidative stress (especially in *C. albicans*) [33, 34], and their activity may be reduced under hypoxic conditions [35].

Polyenes have significantly lower affinity for cholesterol, the human analogue of ergosterol. This low affinity for cholesterol explains the high toxicity associated with polyene antifungal drugs and accounts for several side effects [8]. For this reason, only amphotericin B is administered systemically, while nystatin and natamycin are used only locally or orally. These latter two polyenes have very limited systemic activity, as their absorption from the gastrointestinal mucosa is virtually absent [36, 37].

Amphotericin B is the most widely used polyene for the treatment of systemic fungal infections. Due to its high hydrophobicity and poor absorption through the gastrointestinal tract, amphotericin B must be administered intravenously [8]. However, the use of amphotericin B is accompanied by side effects, primarily at the kidney and liver levels. In the 1980s, a series of new drugs based on amphotericin B were developed - lipid-associated forms of amphotericin B (liposomal amphotericin B - AmBisome, lipid complex of amphotericin B - Abelcet, colloidal dispersion of amphotericin B - Amphotec), which are currently being introduced into clinical practice. They are characterized by a significant reduction in toxicity while maintaining the antifungal action of amphotericin B [38]. Liposomes, while in the blood, remain intact for a long time; release of the active substance occurs only upon contact with fungal cells, upon entering tissues affected by fungal infection, while liposomes ensure the integrity of the drugs with respect to normal tissues. In contrast to the conventional form, liposomal amphotericin B creates higher

concentrations in the blood, penetrates almost no kidney tissue (less nephrotoxic), and has more pronounced cumulative properties. The half-life is on average 4–6 days, with prolonged use possible extension up to 49 days. Undesirable reactions (anemia, fever, chills, hypotension) occur less frequently compared to the standard drug. Indications for the use of liposomal amphotericin B are severe forms of systemic mycoses in patients with renal insufficiency, in case of inefficiency of the standard drug, its nephrotoxicity, or intractable pre-medication reactions to intravenous infusion. However, the use of lipid formulations of amphotericin B is associated with a number of economic problems, as the cost of these dosage forms is 20–50 times higher than that of conventional amphotericin B, significantly increasing the cost of treatment.

Polyenes are practically not absorbed in the gastrointestinal tract when applied locally. Amphotericin B, when administered intravenously, is distributed to many organs and tissues (lungs, liver, kidneys, adrenal glands, muscles, etc.), pleural, peritoneal, synovial, and intraocular fluid. It poorly crosses the blood-brain barrier. It is slowly excreted by the kidneys, with 40% of the administered dose being eliminated within 7 days. The half-life is 24–48 hours, but with prolonged use, it can increase to 2 weeks due to tissue accumulation. The pharmacokinetics of liposomal amphotericin B are generally less studied. There is evidence that it creates higher peak blood concentrations than standard amphotericin B.

Common systemic side effects of polyenes when taken orally include: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, as well as allergic reactions; when used locally - irritation and burning sensation of the skin.

Currently, a liposomal form of nystatin has also been developed ("Niotran," produced by Aronex Pharmaceuticals Inc.), which has shown high activity in experiments against invasive candidiasis and aspergillosis. The main advantage of Niotran is its activity against all yeasts that are resistant in vitro to fluconazole, itraconazole, and lipid-associated complexes of amphotericin B. The minimum inhibitory concentration (MIC) in vitro for Niotran is 1 µg/ml [39].

The new polyene SPA-S-843 (developed by Societa Prodotti Antibiotici) has shown high in vitro activity against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Saccharomyces* spp., and lower toxicity than conventional amphotericin B. The in vitro activity of SPA-S-843 against *Aspergillus* spp. was also higher than that of amphotericin B and corresponded to its activity against *R. orizae*, *P. variotii*, *Penicillium* spp., and *S. schenkii*, but was lower than the activity of amphotericin B against *Mucor* spp., *Microsporium* spp., and *Trichophyton* spp [40].

A new representative of the polyene class - the carbonyl-conjugated pentene roseofungin (developed by the Scientific Production Center of Microbiology and Virology) at concentrations of 0.5–12.5 µg/ml suppresses the agents of superficial and deep mycoses - trichophytosis, microsporosis, favus, candidiasis, cryptococcosis, sporotrichosis, chromomycosis, aspergillosis, and other agents of human mycoses [41].

Despite the fact that most polyene antibiotics used in medicine primarily show activity against yeast fungi, roseofungin is also highly active against dermatophytes: the minimum inhibitory concentration (MIC) for *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* is 0.53 µg/ml, *Microsporium lanosum* is 0.78 µg/ml, *Trichophyton rubrum* is 1.11 µg/ml. The activity of roseofungin against 6 species of fungi causing trichophytosis (*Trichophyton tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense*, *T. simii*, *T. ajelloi*, *T. vanbreuseghemii*) ranges from 0.78 to 3.12 µg/ml; 6 species of microsporosis agents (*Microsporium canis*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *M. cookei*, *M. gypseum*, *M. vanbreuseghemii*) - from 1.56 to 3.12 µg/ml; in relation to *Epidermophyton floccosum*, the activity of roseofungin is 3.12 µg/ml [42]. Roseofungin is highly active against the causative agent of favus *Achorion schoenleinii*, with an MIC of 0.6 µg/ml. Comparative studies have shown that the spectrum of antifungal activity of roseofungin is significantly broader than that of other polyene antibiotics used in medical practice: nystatin, amphotericin B, and levorin [43]. In addition to its antifungal activity, the antibiotic roseofungin also exhibits pronounced antiviral activity. The activity of roseofungin against human, animal, and avian influenza viruses, as well as several paramyxoviruses, vaccinia virus, and Rous sarcoma

virus, has been established, which can significantly expand its scope of application in medicine [44-48].

Major biotechnological productions of antifungal compounds (polyene macrolides) are present in almost all highly developed countries (Germany, England, Italy, Switzerland, USA, Japan, etc.). Currently, the pharmaceutical industry in Russia produces 4 antifungal polyene antibiotics in 14 dosage forms – amphotericin B, nystatin, levorin, and natamycin.

Since 2017, the production of a new antifungal drug "Rozeofungin-AS, 2% ointment" has been organized in Kazakhstan - a highly effective medicinal product for the treatment of fungal skin lesions developed based on the new polyene antibiotic roseofungin. The domestic drug is successfully used in medical practice in the therapy of superficial mycoses [49].

The high activity of the antibiotic roseofungin against *Candida* pathogens has served as the basis for creating a new medicinal product "CanProFem-AK"® in the form of a suppository for the treatment of vulvovaginal candidiasis. The advantages of this drug are its high activity against vaginal candidiasis pathogens and the absence of resistance to it. The antifungal drug "CanProFem-AK"® has successfully passed extensive preclinical trials on animals and currently, clinical studies are being conducted to confirm its safety and therapeutic effectiveness [50].

Both new original drugs were developed by scientists from the Scientific Production Center of Microbiology and Virology under the leadership of Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician A.K. Sadanov.

The introduction of effective domestic drugs into medical practice will reduce the pharmaceutical industry's dependence on imports in the Republic of Kazakhstan in medicines for the treatment of fungal infections and improve the health status of patients with mycoses in Kazakhstan and beyond.

### Funding

The work was carried out within the framework of program-targeted funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882248 "Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards" for 2023-2025).

### References:

- 1 Akins R.A. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. *Medical Mycology*. 2005; 43(4): 285–318. (doi: 10.1080/1369378050013897)
- 2 Monk B.C., Goffeau A. Outwitting multidrug resistance to antifungals. *Science*. 2008; 321:367-369. (doi: 10.1126/science.1159746)
- 3 Kanafani Z.A., Perfect J.R. Antimicrobial resistance: Resistance to antifungal agents: Mechanisms and clinical impact. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:120-128. (doi: 10.1086/524071)
- 4 Ghannoum M.A., Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12:501-517. (doi: 10.1128/CMR.12.4.501)
- 5 Hamilton-Miller J.M.T. Non-emergence of polyene-resistant yeasts: an hypothesis. *Microbios*. 1974; 10A:91-95. PMID: 4281851.
- 6 Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2003; 17:387-391. (doi: 10.1016/s0890-6238(03)00041-8)
- 7 Levinskas G.J., Ribelin W.E., Shaffer C.B. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 1966; 8:97-109. (doi: 10.1016/0041-008x(66)90105-0)
- 8 Raab P.W. Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. *Stuttgart: Georg Thieme Publishers*. 1973:134.
- 9 Malova I.O., Petrunin D.D. Natamicin - protivogribovye sredstvo klassa polienovykh makrolidov s neobychnymi svojstvami. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 91(3):161-184. (doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-161-184)

- 10 Warn P.A., Sharp A., Guinea J., Denning D.W. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(5):743–749. (doi: 10.1093/jac/dkh153)
- 11 Kotler-Brajtburg J., Medoff G., Kobayashi G.S. et al. Classification of polyene antibiotics according to chemical structure and biological effects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 15(5):716–722. (doi: 10.1128/AAC.15.5.716)
- 12 Hamilton-Miller J.M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics *Bacteriol. Rev.* 1973; 37(3):166–196. PMID: 4578757.
- 13 Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties? *Biochim. Biophys. Acta.* 1986; 864:257–304. (doi: 10.1016/0304-4157(86)90002-x)
- 14 Aizawa S., Shibuya M., Shirato S. Resistaphylin, a new antibiotic. I. Production, isolation and properties. *J. Antibiot.* 1971; 24:393–396. (doi: 10.7164/antibiotics.24.393)
- 15 Coronelli C., Pasqualucci R.C., Thiemann J.E., Tamoni G. Mycotrienin, a new polyene antibiotic isolated from *Streptomyces*. *J. Antibiot.* 1967; 20A: 329–333. PMID: 5631366.
- 16 Neseman G., Prave P., Sukatsch D., Vertesy L. Ein Polyen-Antibiotikum aus Bakterien. *Naturwissenschaften.* 1972; 59:81–82. (doi: 10.1007/BF00593477)
- 17 Vertesy L. Proticin, a new phosphorus-containing antibiotic. II. Characterization and chemical studies. *J. Antibiot.* 1972; 25:4–10. (doi: 10.7164/antibiotics.25.4)
- 18 Arishima M., Sakamoto J. Cryptocidin, an antibiotic substance. Japanese Patent, 1960. 13897 (60).
- 19 Kuroya M. Antibiotic substance, flavacid. Japanese Patent, 1954. 8547 (54).
- 20 Narasimhachari N., Swami M.B. Dermostatin: a revised hexaene structure. *J. Antibiot.* 1970; 23:566–574. (doi: 10.7164/antibiotics.23.566)
- 21 Sakamoto J.M.J. Etude sur antibiotique antifongique. II. La cryptocidine, un nouvel antibiotique produit par les *Streptomyces*. *J. Antibiot.* 1959; 12A:21–23. PMID: 13641130
- 22 Takahashi I. A new antifungal substance, flavacid. *J. Antibiot.* 1953; 6A:117–121. PMID: 13096445
- 23 Thirumalachar M.J., Menon S.K. Dermostatin. A new antifungal agent. I. Microbiological studies. *Hindustan Antibiot. Bull.* 1962; 4:106–108.
- 24 Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 49(1): 7–10. (doi: 10.1093/jac/49.suppl\_1.7)
- 25 Woolley D.W. Some new aspects of the relationship of chemical structure to biological activity. *Science.* 1944; 100:579–583. (doi: 10.1126/science.100.2609.579)
- 26 McGinnis M., Rinaldi M.G. Antifungal drugs: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. In: *Antibiotics in laboratory medicine*. Ed Lorian V. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1996:176–211.
- 27 Medoff G., Comfort M., Kobayashi G.S. Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971; 138:571–574. (doi: 10.3181/00379727-138-35943)
- 28 Lemke A., Kiderlen A.F., Kayser O. Amphotericin B. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2005; 68(2):151–162. (doi: 10.1007/s00253-005-1955-9)
- 29 Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2008; 25(2):101–106. (doi: 10.1016/s1130-1406(08)70027-5)
- 30 Baginski M., Resat H., McCammon J.A. Molecular properties of amphotericin B membrane channel: a molecular dynamics simulation. *Molecular Pharmacology.* 1997; 52(4):560–570. (doi: 10.1124/mol.52.4.560)
- 31 Milhaud J., Ponsinet V., Takashi M., Michels B. Interactions of the drug amphotericin B with phospholipid membranes containing or not ergosterol: new insight into the role of ergosterol. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2002; 1558(2): 95–108. (doi: 10.1016/s0005-2736(01)00416-3)
- 32 Paquet M.J., Fournier I., Barwicz J., Tancrede P., Auger M. The effects of amphotericin B on pure and ergosterol- or cholesterol-containing dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers as viewed by 2H NMR. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2002; 119(1-2):1–11. (doi: 10.1016/s0009-3084(02)00071-3)
- 33 Ghannoum M.A., Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999; 12(4): 501–517. (doi: 10.1128/CMR.12.4.501)

34 Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G., Ezkurra P.A., Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2006;19(2):130–139. PMID: 16964330.

35 Warn P.A., Sharp A., Guinea J., Denning D.W. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(5): 743–749. (doi: 10.1093/jac/dkh153)

36 Zotchev S.B. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2003; 10(3):211–223. (doi: 10.2174/0929867033368448)

37 Cevher E., Sensoy D., Taha M.A.M., Araman A. Effect of thiolated polymers to textural and mucoadhesive properties of vaginal gel Formulations prepared with polycarbophil and chitosan AAPS. *Pharm. Sci. Tech*. 2008; 9(3): 953–965. (doi: 10.1208/s12249-008-9132-y)

38 Barrett J.P., Vardulaki K.A., Conlon C. et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clinical Therapeutics*. – 2003; 25(5):1295–1320. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80125-x

39 Gonzalez C.E., Giri N., Shetty D. et al. Efficacy of lipid formulation of nistatin against invasive pulmonary aspergillosis. In: Proceedings and Abstracts of the 36<sup>th</sup> Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. *Washington: American Society for Microbiology*.1996; Abstr. B54:31.

40 Karger S. Overview of SPA-S-843 in vitro activity against filamentous fungi. *Chemotherapy*. 2000; 46:28-35. (doi: 10.1159/00007253)

41 Nikitina E. T., Karkinbaeva A. Antimikrobnaya aktivnost' rozeofungina. *Vestnik AN Kaz SSR. Ser. biol.* 1970; 5:67–70.

42 Kozhahmetov A.S. Izuchenie protivogribkovogo dejstviya novogo antibiotika rozeofungina. Avtoreferat diss. kand. biol. nauk. Alma-Ata. 1994:16.

43 Vajnshtejn V. A., Aravijskij R.A., Sapozhnikova S. M., Apter Yu.M. Mestnaya lekarstvennaya form na osnove antibiotika rozeofungina. *Materialy III Vsesoyuznogo seminaru «Aktual'nye napravleniya v tekhnologii polucheniya antibiotikov i drugih biologicheski aktivnyh soedinenij mikrobnogo proiskhozhdeniya*. Stepnogorsk. 1991:7.

44 Berezin V.E., Tolmacheva V.P., Levandovskaya S.V., Hudyakova S.S., Bogoyavlenskij A.P., Procyshina O.S. Izuchenie antivirusnyh svojstv antibiotika rozeofungina. *Biotekhnologiya. Teoriya i praktika*. 2000; 3-4:62-63.

45 Levandovskaya S.V., Khudyakova S.S., Tolmacheva V.P., Prosyshina O.S., Nikitina E.T., Daurenbekova A.M., Bogoyavlenskij A.P., Berezin V.E. Antiviral properties of carbonyl conjugated pentaene, roseophungin. *European Virology 2000*, 17-21 September, Glasgow, Scotland:334

46 Ermakova O.S., Tolmacheva V.P., Levandovskaya S.V., Hudyakova S.S., Bogoyavlenskij A.P., Mahmudova N.R., Tustikbaeva G.B., Berezin V.E., Nikitina E.T., Daurenbekova A.S. Antivirusnye svojstva pentaenovogo antibiotika rozeofungina. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2001; 3b (1): 13-14.

47 Ermakova O. S., Tolmacheva V. P., Bogoyavlenskij A. P., Hudyakova S. S., Levandovskaya S.V., Berezin V. E. Izuchenie antivirusnoj aktivnosti polienovogo antibiotika Rozeofungina. *Izvestiya NAN RK. Ser. biol.* 2003; 5:54-59.

48 Shneider MA, Shtil'bans EB, Rachkovskaia LA, Vetlugina A, Nikitina ET. Virus-inhibiting properties of the carbonyl-conjugated pentaene roseofungin. *Antibiotiki*. 1984; 29(5): 344-349. PMID: 6331293.

49 Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P., Balgimbaeva A.S., Ultanbekova G.D. Mikozy cheloveka i protivogribkovye preparaty. – Almaty: Kausar Studio, 2016: 289. (<http://acagor.kz:8080/xmlui/handle/123456789/100>)

50 Sadanov A.K., Ibragimova L.N., Balgimbaeva A.S., Trenozhnikova L.P., Tugelbaj G.E., Berezin V.E., Turlybaeva Z.Zh. Suppozitorii, obladayushchie protivogribkovoj i protivovirusnoj aktivnost'yu dlya lecheniya vaginal'nogo kandidoza. – Patent na poleznuyu model' № 5056 ot 01.10.2020 г.

А.А. АМАНГЕЛДІ<sup>1\*</sup>, Б.Б. БАЙМАХАНОВА<sup>1</sup>, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА<sup>1</sup>,  
А.С. БАЛГИМБАЕВА<sup>1</sup>, А.К. САДАНОВ<sup>1</sup>, О.Н. ЛАХК<sup>1</sup>, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ<sup>1</sup>,  
И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ<sup>1</sup>, Ш.М. МИРАЛИМОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Микробиология институты Өзбекстан Республикасы Ғылым Академиясы, Ташкент,  
Өзбекстан

\*e-mail: almashka91@mail.ru

## ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ ТЕРАПИЯДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН ПОЛИЕНДІ АНТИБИОТИКТЕР

### Түйін

Шолу мақаласында адам микоздарын емдеуде қолданылатын полиенді антибиотиктердің продуценттері, химиялық табиғаты, әсер ету спектрі мен механизмі, фармакокинетикасы туралы ақпарат берілген. Полиенді антибиотиктер зеңге қарсы терапияда маңызды рөл атқарады, өйткені олар саңырауқұлақ стеролдарына, атап айтқанда эргостеролға тікелей бағытталған, бұл мембрананың өткізгіштігіне немесе мембраналық тасымалдау ақуыздарының тежелуіне әкеледі.

**Кілтгі сөздер:** полиендер, зең инфекциялары, зеңге қарсы препараттар, «Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы», «КанПроФем-АК»®.

МРНТИ: 76.31.29

А.А. АМАНГЕЛДІ<sup>1\*</sup>, Б.Б. БАЙМАХАНОВА<sup>1</sup>, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА<sup>1</sup>,  
А.С. БАЛГИМБАЕВА<sup>1</sup>, А.К. САДАНОВ<sup>1</sup>, О.Н. ЛАХК<sup>1</sup>, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ<sup>1</sup>,  
И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ<sup>1</sup>, Ш.М. МИРАЛИМОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

\*e-mail: almashka91@mail.ru

## ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.04

### Аннотация

В обзорной статье приводятся сведения о продуцентах, химической природе, спектре и механизме действия, фармакокинетике полиеновых антибиотиков, применяемых при лечении микозов человека. Полиеновые антибиотики играют важную роль в противогрибковой терапии, поскольку они напрямую воздействуют на грибковые стеролы, в частности эргостерол, что приводит к проницаемости мембран или ингибированию мембранных транспортных белков.

**Ключевые слова:** полиены, грибковые инфекции, противогрибковые препараты, «Розеофунгин-АС, мазь 2%», «КанПроФем-АК»®.

Полиеновые антибиотики - одни из наиболее эффективных соединений, широко используемых в клинической медицине для лечения грибковых инфекций.

Более 200 молекул, принадлежащих к химическому классу полиенов, имеют противогрибковую активность, большинство из них получают путем микробного синтеза при культивировании бактерий рода *Streptomyces*. Полиеновые антибиотики, используемые в противогрибковой терапии, продуцируются *Streptomyces nodosus* (амфотерицин В), *Streptomyces levoris* (леворин), *Streptoverticillium mycohepticum* (микогептин), *Streptomyces noursei* (нистатин), *Streptomyces natalensis* (натамицин). Бактерии рода *Streptomyces* синтезируют полиены посредством кластера генов, филогенетически связанного с этими видами. Эти гены кодируют несколько поликетидных синтаз, АВС (АТФ-связующие



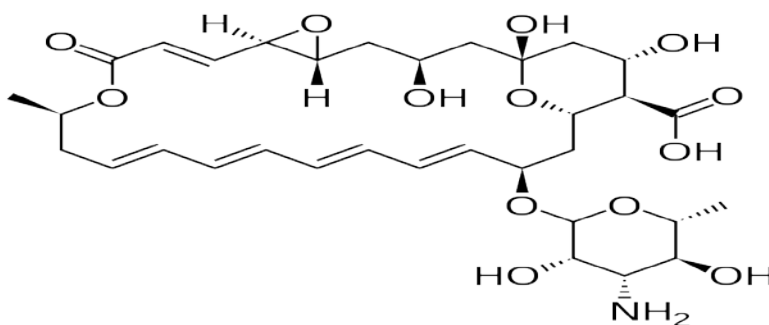
кассеты) транспортеры, цитохром P450-зависимые энзимы, и энзимы, ответственные за синтез и связывание микоаминовой группы [1]. Хотя полиены можно синтезировать химически, их, по-прежнему, получают по экономическим причинам микробным синтезом, используя штаммы *Streptomyces*.

Из-за наличия высокой токсичности только несколько полиеновых антибиотиков нашли применение в медицинской практике. К ним относятся нистатин, леворин и натамицин, применяемые местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов.

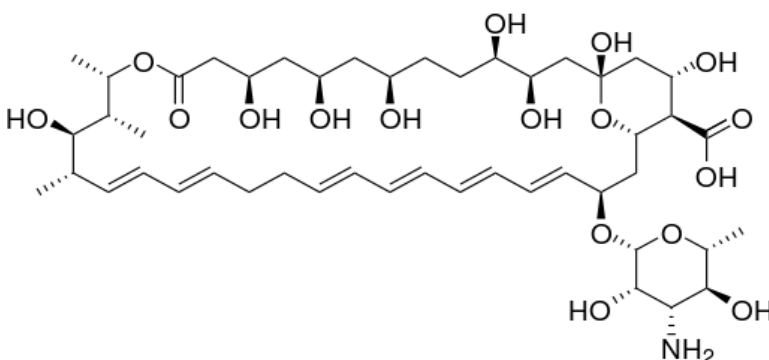
К преимуществам полиеновых макролидов можно отнести крайне редко встречающуюся резистентность к ним грибов [2-5], а также высокий профиль безопасности при их местном применении [6-9]. Кроме того, полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.

Полиены - циклические амфифильные органические молекулы, известные как макролиды. Большинство из них имеет от 20 до 40 атомов углерода в макролактонном кольце, конъюгированном с D-микоаминовой группой. Их амфифильные свойства обусловлены наличием нескольких сопряженных двойных связей (от трех до восьми) в гидрофобной части макролактонного кольца при наличии нескольких гидроксильных групп в гидрофильной части [10]. Полисахаридная группа (микозамин), придает молекуле амфотерные свойства. В силу этого свойства и механизм действия полиеновых макролидов значительно отличаются от антибактериальных макролидов. Для классификации полиенов традиционно используется принцип их разделения исходя из количества двойных связей, а также наличия или отсутствия полисахарида, связанного гликозидной связью с макролактонным кольцом [11-13].

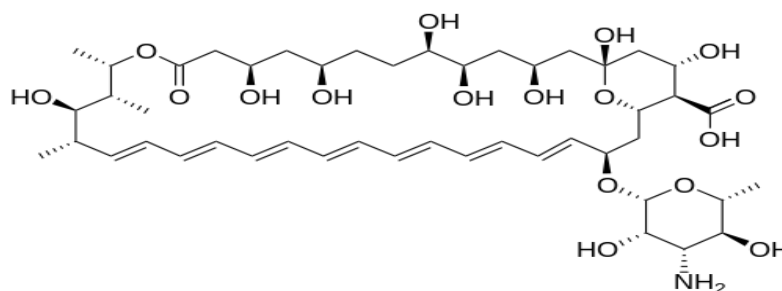
Несмотря на открытие значительного количества представителей класса полиеновых макролидов, триены (микотриенин, протидин и резистафилин [14-17]) и гексаены (дермостатин, криптоцидин и флавацид [18-23]) не нашли практического применения. Большее распространение в медицине получили тетраеновые (нистатин, натамицин), гептаеновые (амфотерицин В, леворин, микогеπτин) и в меньшей степени пентаеновые соединения (рисунок).



А



Б



В

Рисунок - Химическая структура: А - натамицина, Б - нистатина, В - амфотерицина

За более чем 40 лет применения амфотерицин В стал «золотым стандартом» для лечения системных грибковых инфекций в связи с низким уровнем приобретенной или врожденной устойчивости к этому препарату, а также из-за его широкого спектра действия [24]. Амфотерицин В активен в отношении большинства дрожжей и мицелиальных грибов. Рекомендуется для лечения инфекций, вызванных *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides* и других. Амфотерицин В также широко используется для лечения паразитарных инфекций, таких как лейшманиоз и амебиаз [8]. Натамицин и нистатин активны против грибов, принадлежащих к родам *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*.

Хотя нистатин не используется для лечения инфекций, вызванных плесневыми грибами, этот препарат часто применяется для лечения кожного, вагинального и эзофагеального кандидозов, а натамицин может быть использован для лечения грибковых кератомикозов или грибковых инфекций роговицы [25]. К полиенам устойчивы грибы-дерматомицеты и псевдоаллешерия (*P. boydii*).

Показаниями для применения нистатина и леворина являются: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит; натамицина - кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит и баланопостит, трихомонадный вульвовагинит. Показаниями для применения амфотерицина В являются тяжелые формы системных микозов: инвазивный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, споротрихоз, мукомикоз, трихоспороз, фузариоз, феогифомикоз, эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз), кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно), лейшманиоз, первичный амебный менингоэнцефалит, вызванный *Naegleria fowleri*.

Несмотря на сообщения об увеличении резистентности грибов к полиенам, это считается относительно редким явлением у клинических изолятов патогенных грибов [26], во-первых, из-за механизма действия полиенов, во-вторых, из-за отсутствия систематического и стандартизованного определения чувствительности клинических изолятов [27]. Большинство видов грибов считаются восприимчивыми к полиеновым антибиотикам. Тем не менее, некоторые из них обладают природной устойчивостью к этим противогрибковым средствам, такие как *C. glabrata*, *Scedosporium prolificans* или *Aspergillus terreus* [28]. Некоторые виды патогенных грибов являются более склонными к приобретенной устойчивости к полиенам. Среди дрожжей это наблюдается у *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *Trichosporon beigeli* и среди нитчатых грибов у *Scedosporium apiospermum* и *Sporothrix schenckii* [29].

Мишенью полиеновых антибиотиков в клетке является эргостерол, главный компонент стеролов клеточной мембраны грибов. Амфифильная структура полиенов позволяет им связываться с липидным бислоем и формировать поры [8]. Данные ядерного магнитного резонанса дают возможность предположить, что восемь молекул амфотерицина

В связывают восемь молекул эргостерола посредством их гидрофобных и гидрофильных участков, формируя центральный канал 70–100 нм в диаметре. Формирование пор способствует дестабилизации плазменной мембраны, и каналы позволяют вывести внутриклеточные компоненты, такие как макромолекулы и ионы  $K^+$ , ответственные за лизис клеток.

Несмотря на то, что структурные данные позволяют предположить, что полиены связываются с эргостеролом, и несмотря на то, что этот механизм экспериментально доказан [30–32], сохраняются разногласия по поводу возможного внутриклеточного механизма действия полиенов. Некоторые исследования показывают, что полиеновые препараты способны вызывать окислительный стресс (особенно у *C. albicans*) [33, 34], а также их активность, возможно, снижается в условиях гипоксии [35].

Полиены обладают значительно более низким сродством к холестерину, человеческому аналогу эргостерола. Это небольшое сродство к холестерину объясняет высокую токсичность, связанную с противогрибковыми полиеновыми препаратами, и отвечает за несколько побочных эффектов [8]. По этой причине, только амфотерицин В применяется системно, а нистатин и натамицин используются только локально или орально. Эти два последних полиена обладают очень ограниченной системной активностью, так как их поглощение слизистой желудочно-кишечного тракта практически отсутствует [36, 37].

Амфотерицин В является наиболее широко используемым полиеном для лечения системных грибковых инфекций. Из-за его высокой гидрофобности и плохой абсорбции через желудочно-кишечный тракт, амфотерицин В необходимо вводить внутривенно [8]. Однако, применение амфотерицина В сопровождается побочными эффектами, в основном, на уровне почек и печени. В 80-е годы был разработан ряд новых лекарственных средств на основе амфотерицина В - липид-ассоциированные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В - Амбизом, липидный комплекс амфотерицина В - Абелсет, коллоидная дисперсия амфотерицина В - Амфоцил), которые в настоящее время внедряются в клиническую практику. Их отличает существенное снижение токсичности при сохранении противогрибкового действия амфотерицина В [38]. Липосомы, находясь в крови, долгое время остаются интактными; высвобождение активного вещества происходит только при контакте с клетками гриба, при попадании в ткани, пораженные грибковой инфекцией, при этом липосомы обеспечивают интактность лекарственных средств по отношению к нормальным тканям. В отличие от обычного, липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен), обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней. Нежелательные реакции (анемия, лихорадка, озноб, гипотензия), по сравнению со стандартным препаратом, возникают реже. Показаниями к применению липосомального амфотерицина В являются тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или не купируемых премедикацией выраженных реакциях на внутривенную инфузию. Однако, применение липидных препаратов амфотерицина В сопряжено с рядом экономических проблем, так как стоимость этих лекарственных форм в 20–50 раз дороже обычного амфотерицина В, что существенно увеличивает стоимость лечения.

Все полиены практически не всасываются в ЖКТ при местном применении. Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней. Период полувыведения — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции в тканях. Фармакокинетика липосомального амфотерицина В

целом менее изучена. Имеются данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный амфотерицин В.

Общими побочными системными эффектами полиенов при приеме внутрь являются: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, а также аллергические реакции; при местном использовании — раздражение и ощущение жжения кожи.

В настоящее время разработана также липосомальная форма нистатина («Ниотран», производства компании “Aronex Pharmaceuticals Inc.”), показавшая в эксперименте высокую активность при инвазивном кандидозе и аспергиллезе. Главное достоинство Ниотрана - активность против всех дрожжей, которые резистентны *in vitro* к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам амфотерицина В. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *in vitro* для Ниотрана составляет 1 мкг/мл [39].

Новый полиен SPA-S-843 (разработка Societa Prodotti Antibiotici) показал высокую активность *in vitro* против *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. и *Saccharomyces* spp. и меньшую токсичность, чем обычный амфотерицин В. Активность *in vitro* SPA-S-843 против *Aspergillus* spp. была также выше, чем у амфотерицина В, и соответствовала его активности против *R. oryzae*, *P. variotii*, *Penicillium* spp. и *S. schenkii*, но была ниже активности амфотерицина В по отношению *Mucor* spp., *Microsporium* spp. и *Trichophyton* spp. [40].

Новый представитель класса полиенов – карбонил-конъюгированный пентаен розеофунгин (разработка Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии) в концентрациях 0,5–12,5 мкг/мл подавляет возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и других возбудителей микозов человека [41].

Несмотря на то, что большинство полиеновых антибиотиков, используемых в медицине, проявляют активность преимущественно к дрожжевым грибам, розеофунгин также высокоактивен в отношении дерматофитов: МПК для *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* составляет 0,53 мкг/мл, *Microsporium lanosum* – 0,78 мкг/мл, *Trichophyton rubrum* - 1,11 мкг/мл. Активность розеофунгина в отношении 6 видов грибов, вызывающих трихофитию (*Trichophyton tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense*, *T. simii*, *T. ajelloi*, *T. vanbreuseghemii*), изменяется в пределах 0,78-3,12 мкг/мл; 6 видов возбудителей микроспории (*Microsporium canis*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *M. cookei*, *M. gypseum*, *M. vanbreuseghemii*) – 1,56-3,12 мкг/мл; в отношении *Epidermophyton floccosum* активность розеофунгина равна 3,12 мкг/мл [42]. Розеофунгин высокоактивен в отношении возбудителя фавуса *Achorion schoenleinii*, МПК - 0,6 мкг/мл. В сравнительных исследованиях показано, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значительно шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина [43]. Антибиотик розеофунгин обладает, помимо противогрибковой, также выраженной противовирусной активностью. Установлена активность розеофунгина в отношении вирусов гриппа человека, животных и птиц, а также ряда парамиксовирусов, вируса осповакцины и вируса саркомы Рауса, что может значительно расширить область его применения в медицине [44-48].

Крупные биотехнологические производства противогрибковых соединений (полиеновых макролидов) имеются практически во всех высокоразвитых странах (Германия, Англия, Италия, Швейцария, США, Япония и др.). В настоящее время медицинская промышленность России выпускает 4 противогрибковых полиеновых антибиотика в 14 лекарственных формах – амфотерицин В, нистатин, леворин и натамицин.

С 2017 года в Казахстане организовано производство нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» - высокоэффективного лекарственного средства для борьбы с грибковыми поражениями кожи, разработанного на основе нового полиенового антибиотика розеофунгина. Отечественный препарат успешно применяется в медицинской практике в терапии поверхностных микозов [49].

Наличие высокой активности у антибиотика розеофунгина в отношении возбудителей кандидоза послужило основанием для создания на его основе нового лекарственного

препарата «КанПроФем-АК»®/«CanProFem-АК»® в форме суппозитория для лечения вульвовагинального кандидоза. Преимуществами данного препарата являются высокая активность в отношении возбудителей вагинального кандидоза и отсутствие к нему устойчивости. Противогрибковый препарат «КанПроФем-АК»®/«CanProFem-АК»® успешно прошел расширенные доклинические испытания на животных и в настоящее время проводятся клинические исследования для подтверждения его безопасности и терапевтической эффективности [50].

Оба новых оригинальных препарата разработаны учеными Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии под руководством доктора биологических наук, профессора, академика А.К. Саданова.

Введение в медицинскую практику эффективных отечественных препаратов позволит снизить импортозависимость фармацевтической промышленности Республики Казахстан в лекарственных средствах для лечения грибковых инфекций и улучшить состояние здоровья больных микозами в Казахстане и за его пределами.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP» на 2023-2025 гг.).

### Литература:

- 1 Akins R.A. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. *Medical Mycology*. 2005; 43(4): 285–318. (doi: 10.1080/1369378050013897)
- 2 Monk B.C., Goffeau A. Outwitting multidrug resistance to antifungals. *Science*. 2008; 321:367-369. (doi: 10.1126/science.1159746)
- 3 Kanafani Z.A., Perfect J.R. Antimicrobial resistance: Resistance to antifungal agents: Mechanisms and clinical impact. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 46:120-128. (doi: 10.1086/524071)
- 4 Ghannoum M.A., Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev*. 1999; 12:501-517. (doi: 10.1128/CMR.12.4.501)
- 5 Hamilton-Miller J.M.T. Non-emergence of polyene-resistant yeasts: an hypothesis. *Microbios*. 1974; 10A:91-95. PMID: 4281851.
- 6 Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2003; 17:387-391. (doi: 10.1016/s0890-6238(03)00041-8)
- 7 Levinskas G.J., Ribelin W.E., Shaffer C.B. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicol. and Appl. Pharmacol*. 1966; 8:97-109. (doi: 10.1016/0041-008x(66)90105-0)
- 8 Raab P.W. Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. *Stuttgart: Georg Thieme Publishers*. 1973:134.
- 9 Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин - противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 91(3):161-184. (doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-161-184)
- 10 Warn P.A., Sharp A., Guinea J., Denning D.W. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(5):743–749. (doi: 10.1093/jac/dkh153)
- 11 Kotler-Brajtburg J., Medoff G., Kobayashi G.S. et al. Classification of polyene antibiotics according to chemical structure and biological effects. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1979; 15(5):716-722. (doi: 10.1128/AAC.15.5.716)
- 12 Hamilton-Miller J.M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics *Bacteriol. Rev*. 1973; 37(3):166-196. PMID: 4578757.
- 13 Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties? *Biochim. Biophys. Acta*. 1986; 864:257-304. (doi: 10.1016/0304-4157(86)90002-x)

- 14 Aizawa S., Shibuya M., Shirato S. Resistaphylin, a new antibiotic. I. Production, isolation and properties. *J. Antibiot.* 1971; 24:393-396. (doi: 10.7164/antibiotics.24.393)
- 15 Coronelli C., Pasqualucci R.C., Thiemann J.E., Tamoni G. Mycotrienin, a new polyene antibiotic isolated from *Streptomyces*. *J. Antibiot.* 1967; 20A: 329-333. PMID: 5631366.
- 16 Neseman G., Prave P., Sukatsch D., Vertesy L. Ein Polyen-Antibiotikum aus Bakterien. *Naturwissenschaften.* 1972; 59:81-82. (doi: 10.1007/BF00593477)
- 17 Vertesy L. Proticin, a new phosphorus-containing antibiotic. II. Characterization and chemical studies. *J. Antibiot.* 1972; 25:4-10. (doi: 10.7164/antibiotics.25.4)
- 18 Arishima M., Sakamoto J. Cryptocidin, an antibiotic substance. Japanese Patent, 1960. 13897 (60).
- 19 Kuroya M. Antibiotic substance, flavacid. Japanese Patent, 1954. 8547 (54).
- 20 Narasimhachari N., Swami M.B. Dermostatin: a revised hexaene structure. *J. Antibiot.* 1970; 23:566-574. (doi: 10.7164/antibiotics.23.566)
- 21 Sakamoto J.M.J. Etude sur antibiotique antifongique. II. La cryptocidine, un nouvel antibiotique produit par les *Streptomyces*. *J. Antibiot.* 1959; 12A:21-23. PMID: 13641130
- 22 Takahashi I. A new antifungal substance, flavacid. *J. Antibiot.* 1953; 6A:117-121. PMID: 13096445
- 23 Thirumalachar M.J., Menon S.K. Dermostatin. A new antifungal agent. I. Microbiological studies. *Hindustan Antibiot. Bull.* 1962; 4:106-108.
- 24 Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2002; 49(1): 7-10. (doi: 10.1093/jac/49.suppl\_1.7)
- 25 Woolley D.W. Some new aspects of the relationship of chemical structure to biological activity. *Science.* 1944; 100:579-583. (doi: 10.1126/science.100.2609.579)
- 26 McGinnis M., Rinaldi M.G. Antifungal drugs: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. In: *Antibiotics in laboratory medicine.* Ed Lorian V. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1996:176-211.
- 27 Medoff G., Comfort M., Kobayashi G.S. Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971; 138:571-574. (doi: 10.3181/00379727-138-35943)
- 28 Lemke A., Kiderlen A.F., Kayser O. Amphotericin B. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2005; 68(2):151-162. (doi: 10.1007/s00253-005-1955-9)
- 29 Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2008; 25(2):101-106. (doi: 10.1016/s1130-1406(08)70027-5)
- 30 Baginski M., Resat H., McCammon J.A. Molecular properties of amphotericin B membrane channel: a molecular dynamics simulation. *Molecular Pharmacology.* 1997; 52(4):560-570. (doi: 10.1124/mol.52.4.560)
- 31 Milhaud J., Ponsinet V., Takashi M., Michels B. Interactions of the drug amphotericin B with phospholipid membranes containing or not ergosterol: new insight into the role of ergosterol. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2002; 1558(2): 95-108. (doi: 10.1016/s0005-2736(01)00416-3)
- 32 Paquet M.J., Fournier I., Barwicz J., Tancrede P., Auger M. The effects of amphotericin B on pure and ergosterol- or cholesterol-containing dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers as viewed by <sup>2</sup>H NMR. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2002; 119(1-2):1-11. (doi: 10.1016/s0009-3084(02)00071-3)
- 33 Ghannoum M.A., Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999; 12(4): 501-517. (doi: 10.1128/CMR.12.4.501)
- 34 Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G., Ezkurra P.A., Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Revista Espanola de Quimioterapia.* 2006; 19(2):130-139. PMID: 16964330.
- 35 Warn P.A., Sharp A., Guinea J., Denning D.W. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004; 53(5): 743-749. (doi: 10.1093/jac/dkh153)
- 36 Zotchev S.B. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy. *Current Medicinal Chemistry.* 2003; 10(3):211-223. (doi: 10.2174/0929867033368448)
- 37 Cevher E., Sensoy D., Taha M.A.M., Araman A. Effect of thiolated polymers to textural and mucoadhesive properties of vaginal gel Formulations prepared with polycarboxiphil and chitosan AAPS. *Pharm. Sci. Tech.* 2008; 9(3): 953-965. (doi: 10.1208/s12249-008-9132-y)

38 Barrett J.P., Vardulaki K.A., Conlon C. et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clinical Therapeutics*. – 2003; 25(5):1295–1320. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80125-x

39 Gonzalez C.E., Giri N., Shetty D. et al. Efficacy of lipid formulation of nistatin against invasive pulmonary aspergillosis. In: Proceedings and Abstracts of the 36<sup>th</sup> Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. *Washington: American Society for Microbiology*.1996; Abstr. B54:31.

40 Karger S. Overview of SPA-S-843 in vitro activity against filamentous fungi. *Chemotherapy*. 2000; 46:28-35. (doi: 10.1159/000007253)

41 Никитина Е. Т., Каркинбаева А. Антимикробная активность розеофунгина. *Вестник АН Каз ССР. Сер. биол.* 1970; 5:67–70.

42 Кожахметов А.С. Изучение противогрибкового действия нового антибиотика розеофунгина. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Алма-Ата. 1994:16.

43 Вайнштейн В. А., Аравийский Р.А., Сапожникова С. М., Аптер Ю.М. Местная лекарственная форма на основе антибиотика розеофунгина. *Материалы III Всесоюзного семинара «Актуальные направления в технологии получения антибиотиков и других биологически активных соединений микробного происхождения*. Степногорск. 1991:7.

44 Березин В.Э., Толмачева В.П., Левандовская С.В., Худякова С.С., Богоявленский А.П., Процьшина О.С. Изучение антивирусных свойств антибиотика розеофунгина. *Биотехнология. Теория и практика*. 2000; 3-4:62-63.

45 Levandovskaya S.V., Khudyakova S.S., Tolmacheva V.P., Prosyshina O.S., Nikitina E.T., Daurenbekova A.M., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Antiviral properties of carbonyl conjugated pentaene, roseofungin. *European Virology 2000*, 17-21 September, Glasgow, Scotland:334

46 Ермакова О.С., Толмачева В.П., Левандовская С.В., Худякова С.С., Богоявленский А.П., Махмудова Н.Р., Тустикбаева Г.Б., Березин В.Э., Никитина Е.Т., Дауренбекова А.С. Антивирусные свойства пентаенового антибиотика розеофунгина. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001; 36 (1): 13-14.

47 Ермакова О. С., Толмачева В. П., Богоявленский А. П., Худякова С. С., Левандовская С.В., Березин В. Э. Изучение антивирусной активности полиенового антибиотика Розеофунгина. *Известия НАН РК. Сер. биол.* 2003; 5:54-59.

48 Shneider MA, Shtil'bans EB, Rachkovskaia LA, Vetlugina A, Nikitina ET. Virus-inhibiting properties of the carbonyl-conjugated pentaene roseofungin. *Antibiotiki*. 1984; 29(5): 344-349. PMID: 6331293.

49 Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П., Балгимбаева А.С., Ултанбекова Г.Д. Микозы человека и противогрибковые препараты. – Алматы: Kausar Studio, 2016: 289. (<http://acagor.kz:8080/xmlui/handle/123456789/100>)

50 Саданов А.К., Ибрагимова Л.Н., Балгимбаева А.С., Треножникова Л.П., Тугелбай Г.Е., Березин В.Э., Турлыбаева З.Ж. Суппозитории, обладающие противогрибковой и противовирусной активностью для лечения вагинального кандидоза. – Патент на полезную модель № 5056 от 01.10.2020 г.