

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.19>

К. Б. Звягинцева¹, Е. Г. Веремеенко², И. А. Гаврилова¹,
Т. А. Канашкова¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЕРМАТОФИТИЙ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ СРЕДСТВАМ, АНТИСЕПТИКАМ И ДЕЗИНФЕКТАНТАМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УО «Белорусский государственный университет»²

Дерматофиты – группа патогенных для человека грибов – представлены 43 видами, наиболее значимыми из которых в патологии человека являются представители родов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. В последние годы наблюдается более частое выявление смешанных микозов у пациентов с установленными диагнозами «микоз стоп», «микоз кожи ладоней», «онихомикоз», при этом нередко в качестве этиологического фактора при микст-инфекциях выступают ассоциации дерматофитов и другие виды плесневых грибов, а также дерматофитов и дрожжеподобных грибов.

Целью проведения исследования было установление чувствительности возбудителей дерматофитий (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), выделенных из образцов биологического материала пациентов с микозами, к современным противогрибковым средствам, антисептикам и дезинфектантам.

В рамках данного исследования от пациентов с диагнозами «В35.3 Микоз стоп», «В35.0 Микроспория» получено 142 клинических изолята дерматофитов, идентифицированных как *Trichophyton* spp. ($n = 68$) и *Microsporum* spp. ($n = 74$). Установлено, что наиболее активными противогрибковыми средствами в отношении клинических изолятов дерматофитов являются итраконазол, тербинафин и амфотерицин В. Среди изученных клинических изолятов *Trichophyton* spp. в *Microsporum* spp. выявлены условно устойчивые к исследованным антимикотикам штаммы. Большинство изученных клинических изолятов дерматофитов были высоко чувствительны к антисептикам на основе йода, фукоцидина, ундециленовой и борной кислот. Наибольшую активность в отношении клинических изолятов дерматофитов проявили дезинфектанты на основе альдегидов, производных гуанидина, триаминов, гликолевой кислоты. Антисептики и дезинфектанты при дерматомикозах целесообразно применять с учетом чувствительности к ним микромицет.

Ключевые слова: дерматофиты, микозы, клинические изоляты, противогрибковые средства, антисептики, дезинфектанты.

К. В. Zviagintseva, К. Г. Verameyenka, И. А. Gavrilova,
Т. А. Kanashkova

THE SENSITIVITY OF DERMATOPHYTOSIS PATHOGENS TO ANTIFUNGAL SUBSTANCES, ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS

Dermatophytes form the group of fungal pathogens of humans, which includes 43 species, of which the most important representatives are the genera *Trichophyton* and *Microsporum*. In recent years, patients with the established diagnoses of “mycosis pedis”, “skin mycosis of the palms” and “onychomycosis”, and associations of dermatophytes and moulds as well as dermatophytes as an aetiological factor in mixed infections and yeast-like fungi often play a role.

The main objective of the current study was to determine the susceptibility of dermatophytosis pathogens (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) isolated from samples of biological from patients with mycoses to modern antifungals, antiseptics and disinfectants.

Within the framework of this study, 142 clinical isolates of dermatophytes identified as *Trichophyton* spp. ($n = 68$) and *Microsporum* spp. ($n = 74$) were obtained from patients with diagnoses of “B35.3 Mycosis of the feet”, “B35.0 Microsporida”. It was found that the most active antifungal agents against clinical isolates of dermatophytes are itraconazole, terbinafine and amphotericin B. Among the studied clinical isolates of *Trichophyton* spp. in *Microsporum* spp. conditionally resistant strains to the studied antimycotics have been identified. Most of the studied clinical isolates of dermatophytes were high sensitive to antiseptics based on iodine, fucorcinol, undecylenic and boric acids. Disinfectants based on aldehydes, guanidine derivatives, triamines, and glycolic acid showed the greatest activity against clinical isolates of dermatophytes.

Based on our data, preference should be given to amphotericin B, itraconazole and terbinafine-based drugs when prescribing ethiotropic therapy for patients with dermatomycosis. It is advisable to use antiseptics and disinfectants for dermatomycosis, taking into account the sensitivity of micromycetes to them.

Key words: dermatophytes, mycoses, clinical isolates, antifungals, antiseptics, disinfectants.

По данным УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии», микозы кожи и ее придатков (волосы, ногти) в 2015–2022 гг. занимают 2-е место в общей структуре дерматологической заболеваемости после аллергодерматозов. В среднем за календарный год только в г. Минске выявляются более 3500 пациентов с впервые установленным диагнозом «онихомикоз». При этом онихомикозы поражают не менее 8–12 % населения Беларуси, а за последние 10 лет заболеваемость выросла в 2,5 раза.

Наиболее значимый вклад в структуру возбудителей онихомикозов вносят дерматофиты – на их долю приходится до 70–90 % всех грибковых инфекций. Возбудителем онихомикоза может быть любые представители дерматофитов, однако преобладают виды *T. Rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *Interdigitale*, которые поражают кожу человека, волосы и ногти, и виды рода *Microsporum*, которые являются паразитами волос и кожи человека. В последние годы наблюдается более частое выявление смешанных микозов у пациентов с установленными диагнозами «микоз стоп», «микоз кожи ладоней», «онихомикоз», при этом нередко в качестве этиологического фактора при микст-инфекциях выступают ассоциации дерматофитов и других плесневых грибов, дрожжеподобных грибов, а также бактерий [1, 2].

Проникновению грибов способствуют микротравмы, нарушение барьерной функции кожи межпальцевых складок в результате повышен-

ной потливости или сухости, проживание в теплом климате с высокой влажностью, совместное принятие ванн, душей, плавания, ношение тесной обуви, гелевые покрытия ногтевых пластин [3]. Клинические проявления на коже зависят от вида возбудителя и общего состояния пациента. В развитии заболевания большое значение имеют нарушения иммунной, нервной, эндокринной, сосудистой систем, снижение фунгицидных свойств кожи и несоблюдение личной гигиены [4].

В лабораторной практике для диагностики дерматофитий широко используют микроскопический и культуральный методы. Основой лабораторной диагностики является метод прямой световой микроскопии, который считается достаточным для подтверждения диагноза и начала лечения. Для уточнения этиологии дерматофитии волосистой части головы учитывают также расположение элементов гриба относительно стержня волоса. Если споры расположены снаружи, такой тип поражения называется эктотрикс (характерно для *Microsporum* spp.), если внутри – эндотрикс (*Trichophyton* spp.). Результаты световой микроскопии субъективны и зависят от квалификации исследователя, что может снижать качество проводимой диагностики. Для экспресс-диагностики микроскопии используют также люминесцентную лампу Вуда, в лучах которой элементы гриба в патологических очагах дают светло-зеленое свечение [5]. Культуральный метод используется для подтверждения диагноза «микоз», культиви-

рование дерматофитов занимает длительное время – от 7 до 14 суток.

Онихомикозы, микозы стоп, кожные микозы трудно поддаются лечению, часто рецидивируют, что можно связать с несоблюдением пациентами схемы лечения по причине длительности применения и высокой стоимости лекарств, неправильным использованием или отменой препарата, неэффективностью препарата вследствие устойчивости дерматофитов к антимикотикам. Успешное лечение связано с правильно поставленным диагнозом и назначением эффективного противогрибкового препарата, а также соблюдением режима лечения. Противогрибковая терапия значительно отстает в развитии от антибактериальной, что связано с особенностями строения клеточной стенки гриба и трудностями в поиске лекарственных соединений для лечения дерматофитий. В настоящее время противогрибковые средства представлены основными классами химических соединений (природных, синтетических и полусинтетических) – полиеновыми антимикотиками, производными имидазола и триазола, аллиламина, эхинокандинами и препаратами других групп. Выбор лекарственного препарата при терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности, токсичности, клинического состояния пациента и других факторов [6–8].

Продолжительность приёма препарата должна быть, по возможности, минимальной из-за высокой токсичности антимикотиков. Для назначения системной терапии необходимо определить клиническую форму дерматомикоза, локализацию грибкового поражения, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний и их лечение, видовую чувствительность выделенного вида гриба к избранному противогрибковому препарату. Информация о спектрах чувствительности дерматофитов к противомикробным средствам позволит повысить качество и эффективность назначаемого лечения за счёт применения средств, проявляющих наибольшую активность в отношении конкретного штамма возбудителя.

Грибы обладают природной устойчивостью ко многим противогрибковым препаратам, поэтому спектр антифунгальной активности лекарств, даже в пределах химических соединений одного класса, значительно отличается. Часто лекарственные средства, принадлежащие к одной и той же фармакологической группе

и имеющие один и тот же механизм действия, тем не менее, оказывают различное влияние на возбудителей грибковых инфекций. Тенденции к уменьшению заболеваемости микозами пока не выявлено [9–11].

Цель работы – оценить чувствительность возбудителей дерматофитий (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), полученных из клинического материала пациентов УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии», к противогрибковым средствам, антисептикам и дезинфектантам.

Материалы и методы

В исследовании были использованы клинические изоляты 142 пациентов с диагнозами «В35.3 Микоз стоп», «В35.1 Микоз ногтей», «В35.0 Микоз бороды и головы», «В35.03 Микроспория». Всеми пациентами, включёнными в исследование, было подписано информированное согласие об использовании их биоматериала и выделенных из него клинических изолятов дерматофитов в научных целях. Исследуемый клинический материал высевали на агар Сабуро и инкубировали на протяжении 5–10 суток при температуре 25–28 °С. По истечении времени инкубации осуществляли учёт роста колоний, схожих по морфологическим признакам с колониями возбудителей дерматофитий. Культуры идентифицировали фенотипически до вида по культуральным и морфологическим признакам (макро- и микроморфологическим).

Определение чувствительности клинических изолятов дерматофитов к противогрибковым средствам проводили двумя методами: диско-диффузионным и методом серийных разведений в 96-луночных планшетах, разработанным в лаборатории внутриаппаратных инфекций УО «Белорусский государственный медицинский университет». Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам определяли по методике микроразведений в 96-луночных планшетах в соответствии с инструкцией по применению (рис. 1) [15].

Разведение препаратов выполняли в жидкой питательной среде Сабуро с добавлением хлорамфеникола. Инокулюм (взвесь дерматофитов) в конечной концентрации 10^5 КОЕ/мл вносили в объеме 100 мкл в уже подготовленные 96-луночные плоскодонные планшеты и инкубировали в течение 5–7 дней при температуре 25–28 °С. Учет роста культур проводили по помутнению среды.

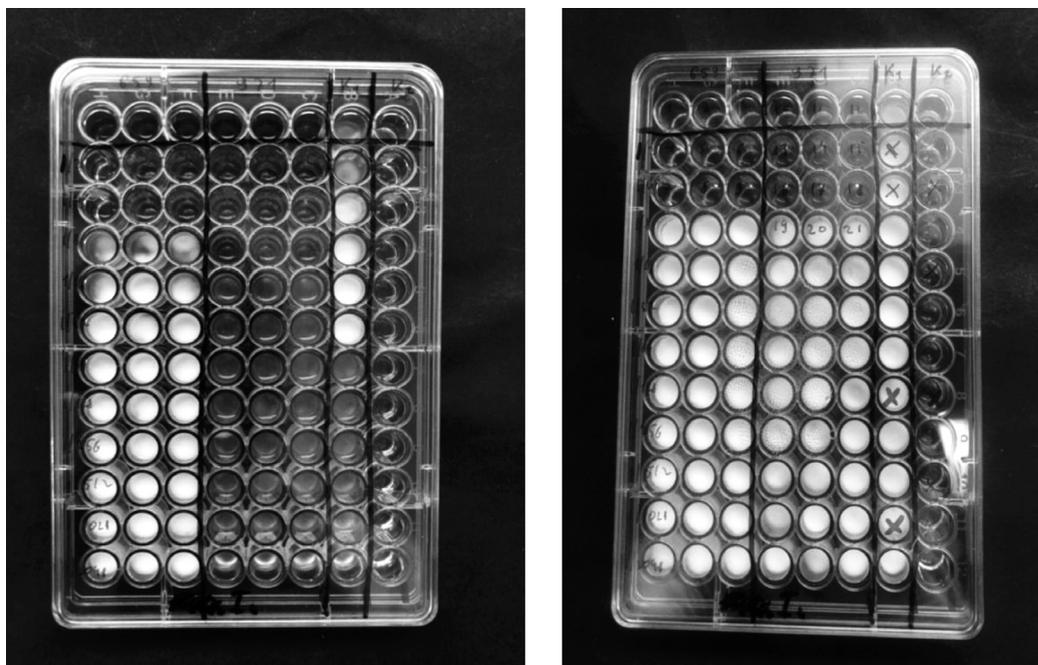


Рисунок 1. Метод микроразведений в 96 луночных планшетах

Для оценки активности антисептиков и дезинфектантов использовали основной универсальный показатель «Максимальное ингибирующее разведение» (МИР) – максимальное разведение антисептика/дезинфектанта от его рабочей концентрации, при котором отмечается ингибирование роста исследуемой культуры. Клинические изоляты считали чувствительными/устойчивыми на основании роста или отсутствия роста в рабочих концентрациях. Для оценки активности противогрибковых средств использовали показатели минимальной ингибирующей концентрации (МИК) – МИК₅₀ (минимальная концентрация, ингибирующая 50 % изолятов) и МИК₉₀ (ингибирующая 90 % изолятов) в соответствии с требованиями, установленными методом E. Def 11.0, разработанным EUCAST [16].

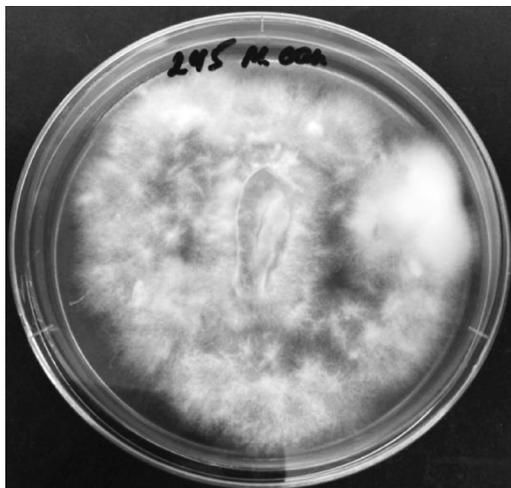
Для выбора препаратов, тестирование чувствительности к которым планировалось проверить в рамках данного исследования, были изучены руководства для врачей, национальные стандарты, протоколы ведения пациентов, а также информация о клинической эффективности противогрибковых средств различных групп, полученная от врачей-дерматологов УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии».

Согласно данным, представленным в этих документах, для лечения микозов в Республике Беларусь используют преимущественно антимикотики из группы имидазолов и аллиламинов.

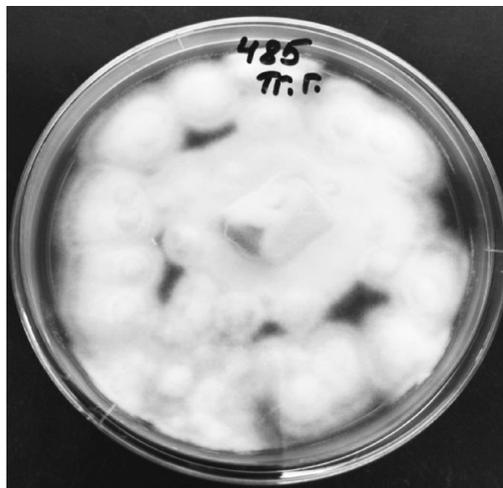
Результаты и обсуждение

В задачи данного исследования входил отбор образцов биологического материала (кожа, ногти, паховая область, волосы), микробиологическое исследование образцов биологического материала, полученного от пациентов, выделение и идентификация чистых культур грибов-дерматофитов. В результате микробиологического исследования было выделено 142 клинических изолята дерматофитов, 68 из которых были отнесены нами к роду *Trichophyton*, 74 – к роду *Microsporum*.

Колонии грибов, отнесенных к роду *Trichophyton*, характеризовались морфологическими признаками типового вида *T. rubrum* и росли в культуре медленно с редким образованием каплевидных или игловидных микроконидий на боковой поверхности гиф. Макроконидии, в случае их наличия, имели гладкие стенки и узкую булавовидную форму, хотя у большинства изолятов макроконидии отсутствовали. Колонии изолятов, отнесенных нами к роду *Microsporum*, имели внешний вид плоского диска, покрытого беловатым, нежным пушком. Обратная сторона колонии имела желтую окраску, что типично для представителей данного рода. При микроскопическом исследовании выявлялись многочисленные веретенообразные макроконидии, достигающие в длину 90 мкм и имеющие до 8–12 камер, и единичные микроконидии овальной или грушевидной формы (рис. 2, 3) [9].



Microsporium spp.

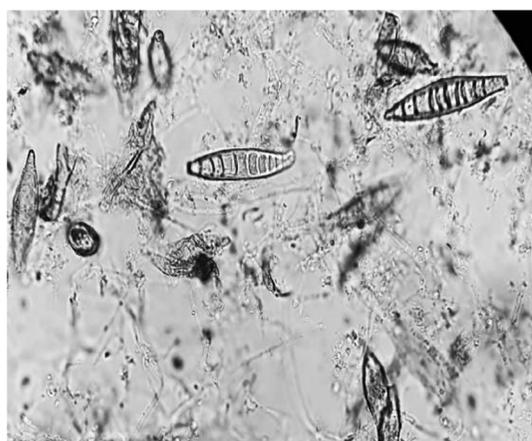


Trichophyton spp.

Рисунок 2. Чистые культуры грибов-дерматофитов на агаре Сабуро на 7–10 сутки



Trichophyton spp.



Microsporium spp.

(лактофеноловый хлопковый синий, ×400)

Рисунок 3. Морфология грибов-дерматофитов

Результаты проведенных исследований по определению чувствительности клинических изолятов дерматофитов к противогрибковым средствам методом серийных разведений представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что МИК для различных противогрибковых средств существенно варьирует в зависимости от рода дерматофита. Все исследованные противогрибковые средства,

за исключением нистатина, проявляли активность в отношении клинических изолятов дерматофитов в относительно низких концентрациях. Диапазон значений МИК₅₀ для дерматофитов различных родов составил 0,004–4 мкг/мл. Среди противогрибковых средств наибольшую активность в отношении клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporium* spp. проявили итраконазол (показатели МИК₅₀ и МИК₉₀

Таблица 1. Значения МИК₅₀ и МИК₉₀ противогрибковых средств для клинических изолятов дерматофитов

Род дерматофита	Показатели МИК (мкг/мл)	Противогрибковые средства						
		ИТЗ	КЛЗ	ГРФ	ТРБ	ФКН	АМФ	НИС
<i>Trichophyton</i> (n = 68)	МИК ₅₀	0,006	0,005	0,5	0,004	1	0,25	4
	МИК ₉₀	0,008	0,008	2	0,005	2	0,5	4
<i>Microsporium</i> (n = 74)	МИК ₅₀	0,005	0,006	0,25	0,005	0,25	0,25	0,25
	МИК ₉₀	0,008	0,008	1	0,008	2	1	2

Примечание. ИТЗ – итраконазол, КЛЗ – клотримазол, ГРФ – гризеофульвин, ТРБ – тербинафин, ФКН – флуконазол, АМФ – амфотерицин В, НИС – нистатин.

находились в диапазоне 0,005–0,008 мкг/мл), клотримазол (0,005–0,008 мкг/мл), тербинафин (0,004–0,008 мкг/мл). Значительно меньшей активностью в отношении клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. обладали нистатин (показатели МИК в диапазоне 0,25–4 мкг/мл), гризеофульвин (0,25–2 мкг/мл) и флуконазол (0,25–2 мкг/мл). Наблюдались устойчивые изоляты к итраконазолу, тербинафину, флуконазолу и нистатину.

При изучении чувствительности возбудителей дерматофитий к противогрибковым средствам диско-диффузионным методом также выявлены существенные различия в активности препаратов в отношении изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. (таблица 2).

Как видно из таблицы, все клинические изоляты *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. оказались чувствительными только к клотримазолу, умеренно-устойчивыми – к кетоконазолу и нистатину и устойчивыми – к итраконазолу, флуконазолу, амфотерицину В и налидиксовой кислоте. При этом налидиксовая кислота вообще не проявляла никакой активности в отношении всех изолятов обоих родов дерматофитов

(зоны задержки роста отсутствовали), а флуконазол – в отношении изолятов *Trichophyton*.

Таким образом, на основании полученных в результате проведенного исследования данных можно заключить, что в активности отдельных противогрибковых средств в отношении разных родов дерматофитов присутствуют выраженные различия. Установлено, что наиболее активным противогрибковым средством в отношении клинических изолятов дерматофитов является клотримазол.

Результаты проведенных исследований по определению чувствительности клинических изолятов дерматофитов к антисептикам и дезинфектантам представлены в таблицах 3 и 4.

Наибольшую активность в отношении дерматофитов проявляли фукоцин (МИР = 1:32–1:128), раствор йода (МИР = 1:16–1:128), борная кислота (МИР = 1:64–1:128) и ундециленовая кислота (МИР = 1:32–1:128), менее активными были калия перманганат (МИР = 1:2–1:32), хлоргексидин (МИР = 1:8–1:32), бриллиантовый зеленый (МИР = 1:2–1:16).

Полученные данные продемонстрировали, что диапазон МИР для дезинфицирующих средств

Таблица 2. Установление спектров чувствительности клинических изолятов дерматофитов к противогрибковым средствам диско-диффузионным методом

Род дерматофита	Противогрибковые препараты, диаметры зон задержки роста (мм), уровни чувствительности						
	КЕТ	ИТЗ	НА	ФКН	АМФ	КЛЗ	НИС
<i>Trichophyton</i> (n = 68)	23–29 (I)	7–15 (R)	R	R	7–9 (R)	31–43 (S)	7–22 (I)
<i>Microsporum</i> (n = 74)	21–24 (I)	7–17 (R)	R	7–13 (R)	7–14 (R)	28–41 (S)	7–24 (I)

Примечание. КЕТ – Кетоконазол 20 мкг, ИТЗ – Итраконазол 10 мкг, ФКН – Флуконазол 40 мкг, АМФ – Амфотерицин В 40 мкг, КЛЗ – Клотримазол 10 мкг, НИС – Нистатин 80 ЕД, НА – Налидиксовая кислота 30 мкг; уровни чувствительности: S – условно чувствительный, I – условно промежуточно-резистентный (устойчивый), R – условно резистентный (устойчивый).

Таблица 3. Активность антисептиков в отношении клинических изолятов дерматофитов

Возбудители дерматомикозов	Диапазон МИР антисептиков:							
	ПЙ	ЙД	ФК	УК	КП	БК	ХГ	БЗ
<i>Trichophyton</i> spp. (n = 68)	32–64	64–128	32–128	32–128	2–16	64–128	8	2
<i>Microsporum</i> spp. (n = 74)	16–128	32–128	64–128	64–128	8–32	64–128	16–32	2–16

Примечание. ПЙ – Повидон-йод, ЙД – Йодиол, ФК – Фукоцин, УК – ундециленовая кислота, КП – Калия перманганат, БК – Борная кислота, ХГ – Хлоргексидин, БЗ – бриллиантовый зеленый.

Таблица 4. Активность дезинфектантов отношении клинических изолятов дерматофитов

Возбудители дерматомикозов	Диапазон МИР дезинфектантов							
	ТРА	АД	ГК	ИС	КД	ГД	ПГМГ	ЧАС
<i>Trichophyton</i> spp. (n = 68)	8–128	64–128	32–128	2–64	8–128	64–128	8–64	16–128
<i>Microsporum</i> spp. (n = 74)	16–128	32–128	64–128	8–32	16–32	32–128	16–32	32–128

Примечание. ТРА – триамины, АД – альдегиды, ГК – гликолевая кислота, ИС – водный р-р изопропилового спирта, КД – Комбинированный дезинфектант (ЧАС), ГД – гуанидин, ПГМГ – полигексаметиленгуанидин, ЧАС – четвертичные аммониевые соединения.

находился в пределах от 1:8 до 1:128. Дезинфектанты, проявившие наибольшую активность в отношении изолятов патогенных грибов, содержали в качестве активно действующего вещества альдегиды (МИР = 32:128), гуанидины (МИР = 1:32–1:128), гликолевую кислоту (МИР = 1:32–1:128), четвертичные аммониевые соединения (МИР 1:16–1:128) и триамины (МИР = 1:8–1:128). Наименьшую активность в отношении дерматофитов проявили водный раствор изопропилового спирта (МИР = 1:2–1:64) и полигексаметиленгуанидин (МИР = 1:8–1:64).

Среди изученных клинических изолятов дерматофитов не выявлено вариантов, устойчивых к рабочим концентрациям дезинфектантов, применяемым в клинической практике; степень чувствительности изолятов зависела от вида и концентрации активно действующего вещества в дезинфицирующем средстве.

Изучена чувствительность выделенных клинических изолятов грибов родов *Trichophyton* и *Microsporum* к противогрибковым средствам (тербинафин, нистатин, флуконазол, клотримазол, нафтифин, итраконазол, гризеофульвин, амфотерицин В). Диапазон значений МИК₉₀ для дерматофитов вышеуказанных родов составил 0,005 мкг/мл – 4 мкг/мл. Среди противогрибковых средств наибольшую активность в отношении клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. проявили тербинафин (МИК₉₀ составила 0,005 и 0,008 мкг/мл, соответственно), а также итраконазол и клотримазол (МИК₉₀ которых составила 0,008 мкг/мл для представителей обоих родов). В свою очередь, нистатин, гризеофульвин и флуконазол обладали меньшей противогрибковой активностью. Так, в отношении изолятов *Microsporum* spp. и *Trichophyton* spp. показатели МИК₉₀ для нистатина составили 2 мкг/мл и 4 мкг/мл, соответственно; для гризеофульвина – 1 мкг/мл и 2 мкг/мл, соответственно; а для флуконазола – 2 мкг/мл. для дерматофитов обоих родов.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о различиях в противогрибковой устойчивости изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. в зависимости от используемых антимикотиков. Неблагоприятной тенденцией является выявление клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp., условно устойчивых к исследованным противогрибковым средствам, что может быть связано как с их врожденной (природной) устойчивостью, так и с приобретенной, и в связи с чем есть за-

интересованность в поиске генетических детерминант приобретенной резистентности дерматофитов к антимикотикам.

В результате проведенного исследования установлено, что диапазон колебаний МИР антисептических средств для изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. составил от 1:2 до 1:128. Большинство изученных клинических изолятов дерматофитов были чувствительны к антисептикам на основе йода, фукоцина, ундециленовой и борной кислоты. Антисептические средства на основе хлоргексидина, калия перманганата и бриллиантового зеленого демонстрировали более низкую активность в отношении клинических изолятов дерматофитов.

Исследования чувствительности изолятов дерматофитов к дезинфицирующим средствам показали, что диапазон колебаний МИР для испытанных средств составлял от 1:2 до 1:128. Наибольшую активность в отношении клинических изолятов дерматофитов проявили дезинфектанты на основе альдегидов, производных гуанидина, гликолевой кислоты. Водный раствор изопропилового спирта и полигексаметиленгуанидин демонстрировали менее выраженную активность в отношении *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp., а удельный вес изолятов со сниженной чувствительностью к дезинфицирующим средствам на основе изопропилового спирта и полигексаметиленгуанидина составил 8 % от общего количества исследованных дерматофитов. Среди изученных клинических изолятов не выявлено вариантов, устойчивых к исследованным дезинфицирующим средствам, применяемым в клинической практике. Таким образом, при проведении профилактической дезинфекции, а также текущей и заключительной дезинфекции в очагах дерматофитий особое внимание следует уделять соблюдению рекомендаций производителей дезинфектантов по применению их средств в фунгицидном режиме.

Литература

1. Лобанова, Е. Г., Чекалина Н. Д. Противогрибковые средства. – 2021. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/library/articles/dermatologiya/protivogribkovye-sredstva-40>.
2. Руппель, В. В. Дерматофития. Как диагностировать и лечить в условиях ветеринарной клиники [Электронный ресурс] / В. В. Руппель // Дерматология. – 2018. – № 2. – Режим доступа: <https://spbvet.info/zhurnaly/2-2018/dermatofitiya-kak-diagnostirovat-i-lechit-v-usloviyakh-veterinarnoy-kliniki>. – Дата доступа: 22.03.2022.
3. Устойчивость к противогрибковым препаратам. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

4. Герасимчук, Е. В. Микооптикфейс – современный диагностический алгоритм // Медицина и высокие технологии. – 2017. – № 1. – С. 22–24.
5. Haghani, I., Shams-Ghahfarokhi M., Dalimi Asl A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of clinical fungal isolates from onychomycosis (uncommon and emerging species) // *Mycoses*. – 2019. – № 62(2). – P. 128–143. – doi: 10.1111/myc.12854
6. Gupta, A. K., Mays R. R., Versteeg S. G. et al. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2018. – № 16(12). – P. 929–938. – doi: 10.1080/14787210.2018.1544891
7. Joyce, A., Gupta A. K., Koenig L. et al. Fungal Diversity and Onychomycosis: An analysis of 8,816 toenail samples using quantitative PCR and next-generation sequencing // *J Am Podiatr Med Assoc*. – 2019. – № 109(1). – P. 57–63. doi: 10.7547/17-070
8. Khurana, A., Masih A., Chowdhary A., Sardana K. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2018. – Vol. 62. – P. 1–9.
9. Saunte, D. M. L., Hare R. K., Jørgensen K. M. Emerging terbinafine resistance in Trichophyton: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations and a reliable EUCAST method for detection // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Vol. 63. – P. 1–9.
10. Hsieh, A., Quenan S., Riat A., Toutous-Trellu L. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100903>
11. Monod, M. Antifungal resistance in dermatophytes: emerging problem and challenge for the medical community // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 283–284.
12. Singh, A., Masih A., Khurana A., Singh P. K. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene // *Mycoses*. – 2018. – № 61. – P. 477–484.
13. Taghipour, S., Shamsizadeh F., Pchelin I. M. Emergence of terbinafine resistant Trichophyton mentagrophytes in Iran, harboring mutations in the squalene epoxidase (Sqle) gene // *Infect Drug Resist*. – 2020. – № 13. – P. 845–850.
14. Danielsen, A. G., Thomsen J. S., Svejgaard E. L. Severe skin rash in patients treated with terbinafine // *Ugeskr Laeger*. – 2006. – Vol. 168. – P. 3825–3826.
15. Методы оценки устойчивости грибов к антисептикам и дезинфектантам: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения 28.12.2018, рег. № 230-1218 [Электронный ресурс] / разраб. БГМУ; авт.-сост.: Ж. Ф. Циркунова [и др.]. – Минск, 2018. – 6 с. – Режим доступа: <https://www.bsmu.by/downloads/vrachu/instrukcii/2019/4.pdf>. – Дата доступа: 22.03.2022.
16. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E. Def 11.0, exemplified by Trichophyton / M. C. Arendrup [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 55–60.
- V. V. Ruppel' // *Dermatologiya*. – 2018. – № 2. – Access of mode: <https://spbvet.info/zhurnaly/2-2018/dermatofitiya-kak-diagnostirovat-i-lechit-v-usloviyakh-veterinarnoy-kliniki>. – Access of date: 22.03.2022.
3. Ustojchivost' k protivogribkovym preparatam. – 2020. – Access of mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
4. Gerasimchuk, E. V. Mikooptikfejs – sovremennyy diagnosticheskij algoritm // *Medicina i vysokie tekhnologii*. – 2017. – № 1. – С. 22–24.
5. Haghani, I., Shams-Ghahfarokhi M., Dalimi Asl A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of clinical fungal isolates from onychomycosis (uncommon and emerging species) // *Mycoses*. – 2019. – № 62(2). – P. 128–143. – doi: 10.1111/myc.12854
6. Gupta, A. K., Mays R. R., Versteeg S. G. et al. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2018. – № 16(12). – P. 929–938. – doi: 10.1080/14787210.2018.1544891
7. Joyce, A., Gupta A. K., Koenig L. et al. Fungal Diversity and Onychomycosis: An analysis of 8,816 toenail samples using quantitative PCR and next-generation sequencing // *J Am Podiatr Med Assoc*. – 2019. – № 109(1). – P. 57–63. doi: 10.7547/17-070
8. Khurana, A., Masih A., Chowdhary A., Sardana K. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2018. – Vol. 62. – P. 1–9.
9. Saunte, D. M.L., Hare R. K., Jørgensen K. M. Emerging terbinafine resistance in Trichophyton: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations and a reliable EUCAST method for detection // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Vol. 63. – P. 1–9.
10. Hsieh, A., Quenan S., Riat A., Toutous-Trellu L. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100903>
11. Monod, M. Antifungal resistance in dermatophytes: emerging problem and challenge for the medical community // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 283–284.
12. Singh, A., Masih A., Khurana A., Singh P. K. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene // *Mycoses*. – 2018. – Vol. 61. – P. 477–484.
13. Taghipour, S., Shamsizadeh F., Pchelin I. M. Emergence of terbinafine resistant Trichophyton mentagrophytes in Iran, harboring mutations in the squalene epoxidase (Sqle) gene // *Infect Drug Resist*. – 2020. – № 13. – P. 845–850.
14. Danielsen, A. G., Thomsen J. S., Svejgaard E. L. Severe skin rash in patients treated with terbinafine // *Ugeskr Laeger*. – 2006. – Vol. 168. – P. 3825–3826.
15. Metody ocenki ustojchivosti gribov k antiseptikam i dezinfektantam: instrukciya po primeneniyu: utv. M-vom zdravoohraneniya 28.12.2018, reg. № 230-1218 [Electronic resource] / razrab. BGMU; avt.-sost.: Zh. F. Cirkunova [et al.]. – Minsk, 2018. – 6 s. – Access of mode: <https://www.bsmu.by/downloads/vrachu/instrukcii/2019/4.pdf>. – Access of date: 22.03.2022.
16. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E. Def 11.0, exemplified by Trichophyton / M. C. Arendrup [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 55–60.

References

1. Lobanova, E. G., Chekalina N. D. Protivogribkovye sredstva. – 2021. – Access of mode: <https://www.rlsnet.ru/library/articles/dermatologiya/protivogribkovye-sredstva-40>.
2. Ruppel', V. V. Dermatofitiya. Kak diagnostirovat' i lechit' v usloviyakh veterinarnoj kliniki [Electronic resource] /

Поступила 19.02.2024 г.