

УДК 579.63; 574.22

А.К.САДАНОВ, В.Э.БЕРЕЗИН, И.Р.КУЛМАГАМБЕТОВ, Л.П.ТРЕНОЖНИКОВА, А.С.БАЛГИМБАЕВА  
ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»

## НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ «РОЗЕОФУНГИН-АС, МАЗЬ 2%»

**Резюме.** В статье приводятся сведения о разработке нового отечественного противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения на основе оригинального природного полиенового антибиотика розеофунгина. Приводятся данные о продуценте антибиотика, процессе его биосинтеза и получения, его физико-химических свойствах и химической структуре, рассматриваются его антифунгальные и антивирусные свойства, механизм его действия, а также основные этапы разработки противогрибкового препарата – доклинические и I, II и III фазы клинических исследований.

**Ключевые слова:** полиеновый противогрибковый антибиотик, розеофунгин, антифунгальные и антивирусные свойства, противогрибковые средства для местного применения, доклинические и клинические исследования, микозы кожи.

А. К. Саданов, В. Э. Березин, И. Р. Құлмағамбетов,  
Л. П. Треножникова, А. С. Балғымбаева

"Микробиология және вирусология  
ғылыми-өндірістік орталығы" ЖШС

### «РОЗЕОФУНГИН-АС, ЖАҚПАМАЙ 2%» ЖАҢА БІРЕГЕЙ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫ

**Түйін.** Мақалада розеофунгиннің бірегей табиғи полиен антибиотигі негізіндегі сыртқы қолдануға арналған «Розеофунгин-АС, жақпамай 2%» жаңа отандық зеңге қарсы препаратының әзірленуі туралы ақпарат берілген. Антибиотиктің продуценті, оның биосинтезі және алу үрдісі, оның физико-химиялық қасиеттері мен химиялық құрылымы туралы деректер келтіріледі, оның антифунгалды және вирусқа қарсы қасиеттері, оның әсер ету механизмі, сондай-ақ зеңге қарсы препаратты әзірлеудің негізгі кезеңдері - клиникалық зерттеулердің клиникаға дейінгі және I, II және III фазалары қаралады.

**Түйінді сөздер:** полиен зеңге қарсы антибиотик, розеофунгин, антифунгалды және вирусқа қарсы қасиеттері, жергілікті қолдануға арналған зеңге қарсы дәрілер, клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер, тері микоздары.

Sadanov A.K., V.E.Berezin, I.R.Kulmagambetov,  
L.P.Trenozhnikova, A.S.Balgimbayeva

LLP "Scientific and Production Center  
of Microbiology and Virology"

### NEW ORIGINAL DRUG ROSEOFUNGIN-AS, OINTMENT 2%

**Resume.** This paper provides the information on the development of new domestic antifungal drug Roseofungin-AS, ointment 2% for external use based on the original natural polyene antibiotic roseofungin. Data on the antibiotic producer, the process of its biosynthesis and production, its physicochemical properties and chemical structure are presented, its antifungal and antiviral properties, the mechanism of action as well as the main stages of the antifungal drug development including preclinical and phase I, II, III clinical trials are discussed.

**Keywords:** polyene antifungal antibiotic, roseofungin, antifungal and antiviral properties, antifungal agents for external use, preclinical and clinical trials, skin mycoses.

**Введение.** Грибковые инфекции входят в число наиболее распространенных и представляют собой серьезную угрозу для здоровья человека. Проблема усугубилась в последнее время, когда успехи антибактериальной терапии и связанное с этим частое применение антибиотиков вызвали резкое увеличение числа грибковых инфекций. По данным ВОЗ, микозами страдает от 1/5 до 1/3 населения Земли [1-5]. Число больных с различными формами микозов не имеет тенденции к снижению, поскольку грибковые инфекции плохо поддаются лечению, что связано как с недостаточной эффективностью существующих препаратов, так и быстрой изменчивостью возбудителей микозов, приводящей к появлению устойчивых форм.

**Актуальность.** К числу наиболее распространенных групп грибковых заболеваний относятся поверхностные дерматомикозы, поражающие кожу и ее придатки (волосы, ногти), а также поверхностные слои слизистых оболочек. В настоящее время на территории Казахстана зарегистрировано порядка 80 торговых наименований противогрибковых средств для лечения дерматомикозов. Вместе с тем, далеко не все существующие противогрибковые препараты позволяют осуществлять эффективное и безопасное лечение. Многим из них присущи такие недостатки, как аллергенность, токсичность, недостаточно широкий спектр активности, наличие устойчивых к этим препаратам форм микромицетов, высокая стоимость и т.д. Перечисленное указывает на чрезвычайно высокую актуальность и перспективность исследований, связанных с разработкой и внедрением в медицинскую практику новых противогрибковых препаратов [6-9].

Цель исследования. Настоящая статья посвящена истории создания лекарственного препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%». Новый оригинальный антибиотик розеофунгин, открыт группой казахстанских ученых под руководством д.б.н. Е.Т. Никитиной и д.б.н. Л.А. Ветлугиной в Институте микробиологии и вирусологии АН КазССР. Первоначально антибиотик розеофунгин был получен из актиномицета *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* 1128, выделенного из почвы Казахстана. Позднее из этого штамма путем селекции был получен более активный вариант – штамм *S. roseoflavus* var. *roseofungini* 1-68, обладающий высоким уровнем продукции антибиотика. Установлено, что антибиотик розеофунгин обладает высокой активностью в отношении широкого спектра микроскопических грибов – возбудителей большого числа различных грибковых заболеваний человека и животных [10]. Наряду с высоким уровнем продукции антибиотика, данный штамм отличался нестабильностью, приводящей со временем к снижению активности синтеза розеофунгина. Путем селекции культуры актиномицета на различных питательных средах и подбора оптимального компонентного состава питательной среды, был получен высокоактивный и стабильный промышленно-ценный продуцент антибиотика розеофунгина – штамм AS-20.14, облада-

ющий высокой активностью биосинтеза розеофунгина, способный к значительно более высокому уровню накопления биомассы мицелия продуцента и сохраняющий стабильность при длительном культивировании (Патент РК №31866 от 31.01.2017) [11]. Данный штамм в настоящее время используется для промышленного производства антибиотика розеофунгина.

Модификация состава питательной среды и использование нового штамма-продуцента AS-20.14 обеспечили прирост накопления биомассы на 46,2% по сравнению со штаммом-предшественником, что привело к увеличению выхода конечного продукта – порошка антибиотика розеофунгина на 42,9% [12]. На основе полученных данных разработаны технологический и опытно-промышленный регламенты получения антибиотика розеофунгина.

Биосинтез розеофунгина в ферментере происходит при определенных значениях температуры, pH, аэрации, перемешивании. Процесс осуществляется путем глубинного культивирования продуцента на питательной среде. Синтез антибиотика розеофунгина происходит в биомассе продуцента. Выращенную биомассу отделяют от культуральной питательной среды, после чего производят извлечение активного вещества из биомассы методом экстракции органическим растворителем [12].

Материалы и методы. Проведено детальное изучение физико-химических свойств антибиотика розеофунгина, определена его химическая структура и проведены масштабные исследования спектра противогрибковой активности. Показано, что розеофунгин является карбонил-контюгированным пентаеном и относится к группе полиеновых антибиотиков [13-18].

Установлено, что антибиотик розеофунгин обладает высокой активностью по отношению к грибам и почти не действует на бактерии. Розеофунгин в концентрациях 0,5-12,5 мкг/мл подавляет возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и др. Несмотря на то, что большинство полиеновых антибиотиков, используемых в медицине, проявляют активность преимущественно к дрожжевым грибам, розеофунгин также высокоактивен в отношении дерматофитов. Выявлено, что антибиотик также обладает высокой активностью в отношении возбудителей тропических микозов [19].

Полиеновые антибиотики, представителем которых является розеофунгин, эффективно используемые в качестве местных средств для лечения поверхностных микозов, обладают высокой эффективностью и к ним редко вырабатывается резистентность у патогенных грибов. Препараты на основе полиеновых антибиотиков для местного применения не всасываются с поверхности кожи и поэтому являются безвредными для человека.

В сравнительных исследованиях показано, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значитель-

но шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина. По сравнению с другими представителями группы полиеновых антибиотиков розеофунгин более активен в отношении патогенных грибов, обладает большей стабильностью и менее токсичен. Изучен механизм противогрибкового действия антибиотика розеофунгина: антибиотик изменяет проницаемость плазматической мембраны клеток, влияет на выход калия и фосфора и угнетает дыхание клеток грибов [20].

Выявлена высокая антивирусная активность антибиотика розеофунгина. Показано выраженное антивирусное действие розеофунгина в отношении широкого спектра штаммов вирусов гриппа различных антигенных подтипов и ряда парамиксовирусов, причем антивирусная активность розеофунгина в отношении вирусов гриппа превышает антивирусную активность многих коммерческих противогриппозных препаратов [21]. «Розеофунгин – АС» - препарат для местного применения разработан в виде 2% мази [22,23]. В состав препарата входит полиеновый антибиотик розеофунгин, растворитель - диметилсульфоксид, наполнители - полиэтиленоксид 400 и полиэтиленоксид 1500.

В доклинических исследованиях на животных изучена токсичность антибиотика розеофунгина. Установлена низкая токсичность розеофунгина в дозах, значительно превышающих терапевтические, при различных способах введения: накожном, подкожном, пероральном и внутривенном. Установлена высокая терапевтическая активность розеофунгина в излечении от экспериментальной грибковой инфекции.

Проведенные доклинические исследования препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» показали высокую противогрибковую активность (Отчет №Д-12-24а от 29.10.12

г.) и отсутствие токсического, аллергизирующего, местнораздражающего, генотоксического и иммунотоксического действия.

Доклинические исследования острой токсичности противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на лабораторных животных показало, что препарат относится к 5-му разряду токсичности – малотоксичных средств («Изучение острой токсичности фармакологического средства Розеофунгин-АС, 2% мазь и Розеофунгин-субстанция» - Отчёт. – 27.06.2014 г.).

Доклинические исследования подострой токсичности противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на лабораторных животных (крысах) в течение 21 суток показало, что при накожных аппликациях 2% мази данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных. После применения препарата в виде растворов разной концентрации в течение 21 суток не выявлено изменений в гематологических показателях крови экспериментальных животных («Изучение подострой токсичности фармакологического средства Розеофунгин в виде субстанции и 2% мази - Отчёт. – 4.07.2014 г.).

Доклиническое исследование хронической токсичности противогрибкового лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» в течение 30 и 90 суток показало, что при накожных аппликациях данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных. Изменений в составе крови, ферментативной активности, поведении животных, результатах гистологических исследований не выявлено («Изучение хронической токсичности фармакологического средства Розеофунгин в виде субстанции и 2% мази - Отчёт. – 14.10.2014 г.).

Все клинические исследования выполнены в полном соответствии с международными требованиями над-

**Таблица 1** - Анализ исходной однородности групп по результатам культуральных исследований, проведенных на этапе скрининга (в абсолютных числах и %)

Показатель	Основная (n = 78)	Контрольная (n = 78)	P - значение
Нет роста	26 (33,3)	17 (21,8)	>0,1
<i>T. rubrum</i>	38 (48,7)	44 (56,4)	>0,1
<i>T. mentagrophytes</i>	1 (1,3)	1 (1,3)	>0,1
<i>T. mentagrophytes var. gypseum</i>	6 (7,7)	7 (9,0)	>0,1
<i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i>	1 (1,3)	0 (0,0)	>0,1
<i>T. verrucosum</i>	2 (2,6)	5 (6,4)	>0,1
<i>M. gypseum</i>	4 (5,1)	4 (5,1)	>0,1

**Таблица 2** - Клиническая эффективность терапии в основной и контрольной группах

Результаты лечения	Основная группа (n=78)		Контрольная группа (n=78)		P - значение
	n	%	n	%	
Клиническое выздоровление	76	97,4	73	93,6	>0,1
Значительное улучшение	2	2,6	5	6,4	
Улучшение	0	0	0	0	
Без эффекта	0	0	0	0	
Всего	78	100	78	100	

лежащей клинической практики (GCP) и соблюдением этических норм проведения клинических исследований с вовлечением волонтеров.

I фаза клинических испытаний (открытое однокрупное неслепое клиническое исследование) препарата «Розеофунгин–АС, мазь 2%» проведена на базе РГП «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗСР РК.

В выборку были включены 25 здоровых добровольцев обоего пола (лиц мужского пола - 9, женского - 16) в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст указанной выборки составил 28,56±11,1 лет. Для исследования переносимости препарата реализовывались 2 схемы нанесения: однократное нанесение с повышением дозы и повторное нанесение с фиксированной дозой. Однократное нанесение препарата «Розеофунгин–АС, мазь 2%» проводилось на кожу наружной поверхности предплечья равномерным тонким слоем.

В свою очередь первая группа испытуемых была разделена соответственно 3 дозам применения препарата (три подгруппы).

Во всех подгруппах использовалось однократное нанесение препарата на кожу наружной поверхности предплечья на поверхности 5х3 см равномерным тонким слоем. В первой подгруппе доза препарата «Розеофунгин –АС, мазь 2%» составляла 0,86 граммов мази, содержащей 17,3 мг антибиотика розеофунгина. Во второй подгруппе – доза препарата составляла 1,73 граммов мази, содержащей 34,5 мг антибиотика розеофунгина, в третьей подгруппе - доза препарата составляла до 3,45 граммов мази, содержащей 69,0 мг антибиотика розеофунгина.

В 4 подгруппе, где нанесение препарата осуществлялось повторно, испытуемое средство наносилось на кожу наружной поверхности предплечья на поверхности 10х3 см равномерным тонким слоем, создавая равномерную пленку толщиной до 0,5 мм (дозировка 1,73 грамма мази, содержащей 34,5 мг антибиотика розеофунгина).

Однократное применение исследуемого препарата с фиксированным повышением дозы всеми исследуемыми лицами переносилось хорошо, ни в одном случае не было отмечено местных или системных аллергических реакций. Не зарегистрировано изменений в показателях жизненно важных признаков, а также изменения параклинических и клинико-биохимических показателей.

Повторное применение препарата Розеофунгин-АС всеми добровольцами также переносилось хорошо, ни в одном случае не было отмечено местных или системных аллергических реакций и не зарегистрировано изменений в показателях жизненно важных признаков и изменений параклинических и клинико-биохимических показателей.

Исследование показало, что при однократной и повторной аппликации препарата «Розеофунгин-АС» в виде 2% мази при наружном применении не наблюдается каких-либо токсических эффектов. Не зафиксировано клинически значимых изменений, как функциональных показателей (АД, ЧСС, температура тела), так и параклинических (ОАК, ОАМ) и биохимических показателей в заданных режимах нанесения испытуемого препарата. Переносимость препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» при наружном применении на здоровых добро-

Таблица 3 - Распределение пациентов по клиническому диагнозу

Характеристика	Основная группа (n=310)		Контрольная группа (n=100)	
	n	%	n	%
<b>Диагноз</b>				
Микоз туловища	91	29,3	29	29
Микоз стоп	219	70,7	71	71
<b>Давность заболевания</b>				
до 6 месяцев	205	66,1	64	64
6-12 месяцев	51	16,5	26	26
1-3 года	32	10,3	7	7
более 3-х лет	22	7,1	3	3

Таблица 4 - Виды грибов, выявленные у пациентов на этапе скрининга (в абсолютных числах и %)

Наименование возбудителя	Основная (n = 310)		Контрольная (n = 100)	
	abs	%	abs	%
<i>Microsporium canis</i>	5	1,6	1	1
<i>Triphophyton rubrum</i>	153	49,3	54	54
<i>Triphophyton violarum</i>	2	0,6	0	0
<i>Triphophyton. tonsurans</i>	2	0,6	0	0
<i>Microsporium gypseum</i>	1	0,3	0	0
<i>Candida spp.</i>	13	4,1	6	6
<i>Candida albicans</i>	105	33,8	27	27
<i>Penicillium glaucum</i>	1	0,3	0	0
Нет роста	28	9	12	12

вольцах обоего пола являлась хорошей. Таким образом, препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает достаточно высоким уровнем безопасности, о чем свидетельствует отсутствие системных и местных побочных эффектов («Исследование безопасности и определение предварительной схемы применения лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного приме-

нения (РГП на ПХВ «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК у здоровых добровольцев») – Отчет- 29.12.2014 г.).

II фаза клинических испытаний (открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности) также проведена на базе РГП «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗСР РК на 156 во-

Таблица 5 - Анализ эффективности лечения по клиническим признакам

Визит	Степень выраженности в баллах	Микоз стоп (n=290)		Микоз туловища (n=120)	
		Испытуемый препарат, % (n=219)	Контрольный препарат, % (n=71)	Испытуемый препарат, % (n=91)	Контрольный препарат, % (n=29)
<b>«Кожный зуд»</b>					
0 день	0	29,7	29,6	0	0
	1	31,9	31	31,8	34,5
	2	31,5	32,4	46,2	44,8
	3	6,9	7	22	20,7
14 день	0	91,3	77,5	83,5	82,7
	1	8,7	22,5	16,5	17,3
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
28 день	0	99	98,6	98,9	96,5
	1	1	1,4	1,1	3,5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
<b>«Гиперемия»</b>					
0 день	0	0	0	0	0
	1	53	52,1	7,7	6,9
	2	45,6	46,5	24,2	24,1
	3	1,4	1,4	68,1	69
14 день	0	90,8	85,9	60,4	55,2
	1	6,9	9,9	27,5	31
	2	2,3	4,2	12,1	13,8
	3	0	0	0	0
28 день	0	100	100	100	100
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
<b>«Шелушение»</b>					
0 день	0	0	0	0	0
	1	10,1	9,8	31,8	34,5
	2	48,8	48	46,2	44,8
	3	41	42,2	22	20,7
14 день	0	61,6	48	49,4	48,3
	1	31,5	40,8	40,7	41,4
	2	6,9	11,2	9,9	10,3
	3	0	0	0	0
28 день	0	99	97,2	98,9	96,5
	1	1	2,8	1,1	3,5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0

Критерии оценки:

- улучшение (уменьшение выраженности объективных и субъективных показателей от 3 до 2 баллов и от 2 до 1 балла);
- значительное улучшение (от 2 до 1 балла, 1 балл);
- клиническое выздоровление (0 баллов).

лонтерах с подтвержденным диагнозом «микозы кожи с поражением или без поражения придатков кожи». Клиническое исследование проводилось в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. Волонтеры были распределены методом простой рандомизации: основная (испытуемая) группа - 78 пациентов и контрольная группа - 78 пациентов. В качестве препарата сравнения в контрольной группе был использован «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения (GlaxoSmithKlinePharmaceuticals S.A., Польша). В исследовании было включено 87 мужчин и 69 женщин. Обе группы были стратифицированы по всем тестируемым показателям. Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 28 дней.

1 группа пациентов получала препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения 2 раза в день в течение 28 дней. Препарат наносили на пораженный участок кожи дважды в день (утром и вечером).

2 группа пациентов получала препарат «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения также 2 раза в день в течение 28 дней.

По результатам культуральных исследований, проведенных на этапе скрининга, возбудителями кожных микозов пациентов 1 и 2 групп, были дерматомицеты родов *Trichophyton* и *Microsporum* (таблица 1): *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. verrucosum*, *Microsporum gypseum*.

По результатам скрининга из 78 пациентов, включенных в 1 группу, у 32 больных было отмечено микотическое поражение гладкой кожи против 25 – в контроле (2 группа), у 46 больных – микоз стоп, как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок против 53 – в контроле.

Преимущественно у больных микозами стоп, получавших лечение препаратом «Розеофунгин-АС, мазь 2%», встречалась сквамозно-гиперкератотическая форма поражения (42 случая), которая характеризовалась различной степенью выраженности шелушения кожи сводов стоп на фоне нерезко выраженных воспалительных явлений. У некоторых больных процесс локализовался на боковых поверхностях стоп, сгибательных поверхностях пальцев. Имелись также различной степени выраженности гиперкератоз, инфильтрация.

Кожа подошв была сухая, рисунок кожных борозд подчеркнут.

У одного пациента наблюдалась интертригинозная форма поражения. Процесс локализовался в межпальцевых промежутках, а именно между V и IV пальцами стоп, что обусловлено наиболее тесным соприкосновением их боковых поверхностей, где имелись трещины, окруженные отслаивающимся белесоватым эпидермисом на фоне умеренной гиперемии. Кроме того, процесс распространялся на тыльную поверхность стопы, а также подошвенную поверхность, где очаги поражения имели четкие границы. У 3 больных наблюдалась дисгидротическая форма микоза стоп, характеризующаяся выраженными воспалительными экссудативными изменениями. На сводах, нижней боковой поверхности стоп имелись «саговидные» пузыри (пузырьки), рассеянные по всей поверхности подошвы, точечные эрозии, окруженные валиком отслаивающегося рогового слоя по периферии, корочки, местами шелушение. Эта форма наиболее часто сопровождалась неприятными субъективными ощущениями - зудом, жжением. У большинства больных микозами стоп отмечалось хроническое течение (44 пациента), у двоих – острое течение.

У пациентов с поражением гладкой кожи патологический процесс на коже был представлен в виде очагов округлой формы с четкими границами, с незначительной инфильтрацией, по периферии с приподнятым валиком розовато-красного цвета с шелушением мелкими отрубевидными чешуйками на поверхности. Локализация процесса отмечалась преимущественно на коже туловища, конечностей. У 31 больного отмечалось хроническое течение, у 1 – острое течение. Субъективные данные характеризовались наличием зуда различной интенсивности (у всех больных), жжением (1 больной), болезненностью (1 больной). В контрольной группе из 78 пациентов у 25 больных имелось микотическое поражение гладкой кожи, у 53 больных – микоз стоп, как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок.

Из 25 пациентов с микозом гладкой кожи у одного отмечалось острое течение, у остальных процесс был хроническим. Очаги поражения были распространены на коже туловища или конечностей, характеризовались ги-

Таблица 6 – Микологическая эффективность лечения в обеих группах

Визит	Наличие гиф грибов	Микоз стоп (n=290)		Микоз туловища (n=120)	
		Испытуемый препарат, % (n=219)	Контрольный препарат, % (n=71)	Испытуемый препарат, % (n=91)	Контрольный препарат, % (n=29)
0 день	Не обнаружены	0	0	0	0
	Обнаружены гифы мицелия	100	100	100	100
14 день	Не обнаружены	100	97,2	98,9	96,5
	Обнаружены гифы мицелия	0	2,8	1,1	3,5
28 день	Не обнаружены	100	98,6	98,9	96,5
	Обнаружены гифы мицелия	0	1,4	1,1	3,5

перемией, незначительной инфильтрацией, шелушением, четко отграниченные от окружающей кожи, с полициклическими очертаниями. По периферии имелся хорошо выраженный сплошной валик, состоящий из пузырьков и мелких чешуек. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у 23 больных, чувство жжения – у 3 больных и болезненность у одного.

У пациентов с микозом стоп с поражением и без поражения ногтевых пластинок (всего 53 пациента) процесс был представлен сквамозной формой, при которой наблюдалось поражение кожи стоп в виде диффузного или очагового гиперкератоза стоп, утрированным рисунком кожных борозд за счет муковидного шелушения, гиперемия не выраженная – у 49, дисгидротической – у 3 и интертригинозной – у одного пациента.

По течению кожного процесса преобладали больные с хроническим течением заболевания (52 больных). У одного больного отмечалось острое течение заболевания. Субъективно, зуд различной интенсивности отмечался у 50 больных, чувство жжения – у трех. Жалоба «болезненность» присутствовала у одного пациента микозом стоп из контрольной группы. Несмотря на ежедневный контроль исследователя за динамикой патологического кожного процесса, контрольными точками, являющимися наиболее достоверными, служили визиты на 7, 14, 21 и 28 дни. На фоне лечения у больных обеих групп уже ко второму визиту уменьшалась выраженность как субъективных, так и объективных проявлений. На момент 3 визита проявления либо отсутствовали, либо были слабо выраженными; на 4 визите - практически все клинические признаки отсутствовали. У пациентов с микозами гладкой кожи такие признаки, как «жжение» и «болезненность» исчезали уже ко второму визиту, как в основной, так и в контрольной группе. Такой клинический симптом, как «мокнутие» наблюдался только у 1 пациента основной группы, причем этот симптом исчезал уже на следующий день и дальнейший статистический анализ данного признака не проводился. В итоге дальнейший статистический анализ проводился для следующих клинических признаков: зуд, гиперемия, инфильтрация, отечность и шелушение.

Уже на 7-й день значительно уменьшался зуд, как в основной, так и контрольной группах (от  $1,25 \pm 0,07$  до  $0,25 \pm 0,07$  баллов и от  $1,2 \pm 0,1$  до  $0,2 \pm 0,08$ , соответственно). К 3-му визиту (14 день наблюдения) данный признак отсутствовал у всех пациентов в обеих группах. Такой клинический признак как «гиперемия» у пациентов с микозами гладкой кожи в обеих группах также уменьшался к 7 дню, однако, в 2-х случаях у пациентов контрольной группы сохранялась незначительная гиперемия ( $0,04 \pm 0,04$ ) и на 14 день, тогда как в основной группе данное клиническое проявление было купировано полностью.

Если в основной группе инфильтрация разрешалась уже на 7-й день, то в контрольной группе ее полное разрешение наблюдалось только к 14 дню. Следует отметить, что уменьшение отечности в контрольной груп-

пе также запаздывало, разрешаясь только к 4 визиту, в то время в основной группе этот признак отсутствовал к моменту 2 визита.

Уменьшение такого клинического признака как шелушение в основной и контрольной группах было идентичным. На 14 день терапии данный клинический признак отсутствовал у пациентов обеих групп.

У пациентов с микозами стоп такие признаки как «жжение» и «болезненность» были отмечены только в основной группе (у 5 и 1 пациентов соответственно) и исчезали в первые несколько дней. Клинический признак «везикулы» наблюдался у 3-х пациентов основной группы и у 4-х пациентов контрольной группы и исчезал к моменту 2 визита. На 7-й день значительно уменьшался зуд, как в основной, так и в контрольной группах (от  $1,3 \pm 0,1$  до  $0,2 \pm 0,07$  баллов и от  $1,3 \pm 0,08$  до  $0,2 \pm 0,05$ , соответственно). К 3-му визиту (14 день наблюдения) данный признак отсутствовал у всех пациентов микозами стоп в обеих группах ( $P < 0,1$ ).

В течение 2-х недель терапии наблюдалось клиническое разрешение гиперемии у пациентов как основной, так и контрольной групп, а такие островоспалительные проявления, как отечность и мокнутие, не отмечались, ни в основной, ни в контрольной группах.

Исследования показали, что фактически клиническое выздоровление отмечалось у пациентов с микозами гладкой кожи в 1 группе уже к 14 дню, тогда как у пациентов 2 группы положительная динамика несколько отставала, и полный регресс клинических проявлений отмечался ближе к 21 дню.

У больных микозами стоп 1 группы полный регресс клинических признаков наблюдался к 21 дню, тогда как во 2 группе клинические проявления разрешались к 28 дню. Клиническое выздоровление к 28 дню отмечалось у 76 (97,4%) пациентов 1 группы. Лишь у 2 (2,6%) пациентов было зафиксировано значительное улучшение динамики кожного процесса в виде отсутствия островоспалительных явлений и незначительного сохранения инфильтрации и шелушения. У пациентов 2 группы в 73 (93,6%) случаях отмечалось клиническое выздоровление и в 5 (6,4%) случаях - значительное улучшение (таблицы 2).

Результаты культуральных исследований представлены в таблице 4. Основными выявленными возбудителями в обеих группах являлись *Trichophyton rubrum* (49,3-54,0%) и *Candida albicans* (33,8-27,0%). С частотой встречаемости более 1% были представлены *Candida spp.* (4,1-6,0%) и *Microsporum canis* (1,6-1,0%), остальные возбудители составляли менее 1% (*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium glaucum*). По результатам микологических исследований диагноз грибкового поражения кожи был подтвержден в 100% случаев на основании обнаружения мицелия и спор в кожных чешуйках с очагов поражения как в основной, так и в контрольной группах. Объективные признаки (гиперемия, шелушение) отмечались у каждого испытуемого в обеих группах. Осталь-

ные клинические проявления: отечность, инфильтрация, папулезные, везикулезные элементы отмечались в единичных случаях и дальнейшему анализу не подвергались. Из субъективных признаков патогномичным являлся кожный зуд разной интенсивности, который отмечался в большинстве случаев (79%) - как в основной, так и в контрольной группах.

У пациентов 1 группы (n=219) с *tinea pedis* преимущественно встречалась сквамозно-гиперкератотическая форма поражения у 199 человек (90,8%), у 20 пациентов наблюдалась интертригинозная форма поражения. У большинства больных с *tinea pedis* отмечалось хроническое течение (180 пациентов), у 9 – острое течение, у 30 – подострое течение. У 154 (70,3%) больных отмечался зуд в очагах поражения различной интенсивности.

У пациентов 2 группы (n=71) процесс был представлен сквамозной формой, гиперемия была не выраженной у 65 пациентов и интертригинозной – у 6 пациентов. По течению кожного процесса преобладали больные с хроническим течением заболевания (69 больных). У 2 больных отмечалось острое течение заболевания. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у 50 больных.

Эффективность и скорость лечения микоза находилась в зависимости от активности процесса (выраженности гиперемии кожи, инфильтрации, наличия шелушения). Контрольными точками, являющимися наиболее достоверными, были визиты на 14 и 28 день.

На фоне лечения у больных обеих групп уже на 14 день уменьшалась выраженность как субъективных, так и объективных проявлений. К 28 дню практически все клинические признаки патологического процесса отсутствовали.

Дальнейший статистический анализ проводился для следующих клинических признаков: кожный зуд, гиперемия и шелушение (таблица 5).

Полное купирование зуда отмечалось у 98,9% пациентов, леченых препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% и у 97,5% - препаратом Клотримазол, крем 1%. Уменьшение такого клинического признака как гиперемия в основной и контрольной группах было идентичным. К 3-му визиту (28 день) гиперемии не отмечалось в 100%

случаев в обеих группах.

В начале терапии шелушение в разной степени интенсивности фиксировалось у всех пациентов с *tinea pedis*, на момент 3-го визита наблюдается практически полное отсутствие данного признака в обеих группах.

Таким образом, клиническое выздоровление отмечалось в основной группе в 99% случаев и в контрольной – в 98,4%.

Результаты клинических осмотров дополнялись результатами микроскопических исследований (таблица 6).

#### Обсуждение.

На этапе скрининга у всех больных обеих групп результаты микроскопических анализов были положительными. Практически полная санация очагов поражения отмечалась у большинства пациентов уже на момент 2 визита. К третьему визиту микологическая эффективность препарата составляла 100% у пациентов с *tinea pedis* в 1 группе, 98,6% - во 2 группе; у пациентов с *tinea corporis* микологическая эффективность была равна 98,9% в 1 группе и 96,5% - во 2 группе.

Санация микологического процесса была достигнута в 99,3% случаев при терапии препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% и 97,7% - при лечении референс-препаратом Клотримазол, 1% крем.

При использовании препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» пациенты также отмечали простоту и удобство применения, отсутствие неприятных запахов, что достаточно важно для наружной терапии, особенно в условиях амбулаторного лечения («Слепое проспективное сравнительное рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения (РГП на ПХВ «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК) у пациентов с микозами кожи с поражением или без поражения придатков кожи (3 фаза) - Отчёт. – 29.03.2017 г.).

**Выводы.** Таким образом, в клинических исследованиях показано, что «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает высокой клинико-микологической эффективностью, а также высоким уровнем переносимости, безопасности и приемлемости и может быть новым методом терапии микозов кожи с поражением придатков кожи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51:2–15.
- 2 El-Gohary M, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8):CD009992.
- 3 Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1-50.
- 4 Czaika VA. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience. *Mycoses* 2008; 51(4):1–3.
- 5 Gauthier GM, Keller NP. Crossover fungal pathogens, the biology and pathogenesis of fungi capable of crossing kingdoms to infect plants and humans. *Fungal Genet Biol* 2013; 8:1–12.
- 6 Rotta I, Sanchez A, Gonçalves PRet et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166:927-33.



- 7 Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates, Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–
- 8 Bremner JB, Ambrus JI, Samosom S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med Chem* 2007; 14:1459–77.
- 9 Kaufman G. Antibiotics, mode of action and mechanisms of resistance. *Nurs Stand* 2011; 25:49–55.
- 10 Ветлугина Л. А., Никитина Е.Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата, Монография-1980. – 247 с.
- 11 Пат. РК № 31866. Штамм *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин / А.К. Саданов, В.Э.Березин, Л.П. Треножникова, А.С.Балгимбаева.; опубл. 28.02.2017, Бюлл. №4.
- 12 А.К. Саданов, Л.П.Треножникова, А.С.Балгимбаева, А.Х. Хасенова, Г.Д. Ултанбекова «Модификация способа получения нового противогрибкового полиенового антибиотика розеофунгина» //Микробиология және вирусология. - 2014. - № 4 (7). – С.92-102.
- 13 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Хроматографическое изучение полиеновых антибиотиков группы микотина-флавофунгина-розеофунгина. //Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1974а. – Т.19. – С. 94-99.
- 14 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Изучение гомогенности антибиотика розеофунгина // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1974б. – Т.19. – С. 99-102.
- 15 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М., Очкасова М.В. Выделение и химическая очистка розеофунгина // Изв. АН Каз ССР. Сер. биол. – 1968. - №6. – С. 32-36.
- 16 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Некоторые свойства розеофунгина.//Антибиотики. – 1973. – Т. 18, №9. – С. 774-778.
- 17 Шенин Ю.Д., Дауренбекова (Балгимбаева) А.С., Моргунова А.Ф., Ветлугина Л.А., Яковлев А.А., Лифшиц М.И. Структура пентаенового антибиотика розеофунгина // Антибиотики. – 1986. - № 5. – С. 341-349.
- 18 Дауренбекова (Балгимбаева) А.С. Карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики из стрептомицетов, выделенных из почв Казахстана: автореф. канд. биол. наук. – Алма-Ата. – 1989. – 22 с.
- 19 Никитина Е.Т., Каркинбаева А. Антимикробная активность розеофунгина // Вестник АН Каз ССР. Сер. биол. – 1970. - №5. – С. 67-70.
- 20 Айтхожина Н.А., Иващенко А.Е. Влияние полиенового антибиотика розеофунгина на выход внутриклеточных компонентов из клеток *Candida guilliermondii* и эритроцитов крысы.// Антибиотики. – 1979. - № 8. – С. 615-619.
- 21 Березин В.Э., Толмачева В.П., Левандовская С.В., Худякова С.С., Боговявленский А.П., Процышина О.С. Изучение антивирусных свойств антибиотика розеофунгина // Биотехнология. Теория и практика. - 2000. - №3-4. -С. 62-63.
- 22 Пат. РК №31491. Лекарственное средство с противогрибковой и антивирусной активностью в виде мази и способ его получения / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.15.09.2016, Бюлл. №11.
- 23 Пат. РК №30752. Способ получения лекарственной мази Розеофунгин-АС, обладающей противогрибковой и антивирусной активностью / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.28.02.2017, Бюлл. №4.

#### REFERENCES

- 1 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51:2–15.
- 2 El-Gohary M, Van Zuurten EJ, Fedorowicz Z et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8):CD009992.
- 3 Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1-50.
- 4 Czaika VA. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience. *Mycoses* 2008; 51(4):1–3.
- 5 Gauthier GM, Keller NP. Crossover fungal pathogens, the biology and pathogenesis of fungi capable of crossing kingdoms to infect plants and humans. *Fungal Genet Biol* 2013; 8:1–12.
- 6 Rotta I, Sanchez A, Gonçalves PRet al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166:927-33.
- 7 Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates, Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–
- 8 Bremner JB, Ambrus JI, Samosom S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med Chem* 2007; 14:1459–77.
- 9 Kaufman G. Antibiotics, mode of action and mechanisms of resistance. *Nurs Stand* 2011; 25:49–55.
- 10 Vetlugina L. A., Nikitina E.T. Protivogribovyye polienovyye antibiotiki. Alma-Ata, Monografiya-1980. – 247 s.
- 11 Pat. RK № 31866. Штамм *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин / А.К. Саданов, В.Э.Березин, Л.П. Треножникова, А.С.Балгимбаева.; опубл. 28.02.2017, Бюлл. №4.
- 12 А.К. Саданов, Л.П.Треножникова, А.С.Балгимбаева, А.Х. Хасенова, Г.Д. Ултанбекова «Модификация способа получения нового противогрибкового полиенового антибиотика розеофунгина» //Микробиология және вирусология. - 2014. - № 4 (7). – С.92-102.
- 13 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M. Hromatograficheskoye izuchenie polienovykh antibiotikov gruppy mikotina-flavofungina-rozeofungina.//Trudy IMV AN Kaz SSR. – 1974a. – Т.19. – С. 94-99.
- 14 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M. Izuchenie gomogennosti antibiotika rozeofungina // Trudy IMV AN Kaz SSR. – 1974b. – Т.19. – С. 99-102.
- 15 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M., Ochkasova M.V. Vydelenie i himicheskaya ochistka rozeofungina // Izv. AN Kaz SSR. Ser. biol. – 1968. - №6. – С. 32-36.
- 16 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M. Nekotorye svoystva rozeofungina.//Antibiotiki. – 1973. – Т. 18, №9. – С. 774-778.
- 17 SHenin YU.D., Daurenbekova (Balgimbaeva) A.S., Morgunova A.F., Vetlugina L.A., Yakovlev A.A., Lifshic M.I. Struktura pentaenovogo antibiotika rozeofungina // Antibiotiki. – 1986. - № 5. – С. 341-349.
- 18 Daurenbekova (Balgimbaeva) A.S. Karbonil-kon'yugirovannyye pentaenovyye antibiotiki iz streptomycetov, vydelennykh iz pochv Kazahstana: avtoref. kand. biol. nauk. – Alma-Ata. – 1989. – 22 с.
- 19 Nikitina E.T., Karkinbaeva A. Antimikrobnaya aktivnost' rozeofungina // Vestnik AN Kaz SSR. Ser. biol. – 1970. - №5. – С. 67-70.
- 20 Ajthozhina N.A., Ivashchenko A.E. Vliyanie polienovogo antibiotika rozeofungina na vyhod vnutrikletochnykh komponentov iz kletok *Candida guilliermondii* i eritrocitov krysy.// Antibiotiki. – 1979. - № 8. – С. 615-619.
- 21 Berезин В.Э., Tolmacheva V.P., Levandovskaya S.V., Hudyakova S.S., Bogoyavlenskij A.P., Procyshina O.S. Izuchenie antyvirusnykh svoystv antibiotika rozeofungina // Biotekhnologiya. Teoriya i praktika. - 2000. - №3-4. -С. 62-63.
- 22 Pat. RK №31491. Лекарственное средство с противогрибковой и антивирусной активностью в виде мази и способ его получения / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.15.09.2016, Bull. №11.
- 23 Pat. RK №30752. Способ получения лекарственной мази Розеофунгин-АС, обладающей противогрибковой и антивирусной активностью / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.28.02.2017, Bull. №4.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

*Сведения об авторах:*

**Саданов Аманкелди Курбанович** – генеральный директор ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; д.б.н., профессор, академик КазНАЕН, 8-701-717-07-74, a.sadanov@inbox.ru

**Кулмагамбетов Ильяс Райханович** – главный научный сотрудник ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; д.б.н., профессор, академик НАН РК, 8-701-733-00-37, ccmrkz@mail.ru

**Березин Владимир Элеазарович** – руководитель отдела вирусологии ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; д.б.н., профессор, член-корреспондент НАН РК, 8-777-514-46-75, vberezin359@gmail.com

**Треножникова Людмила Петровна** – главный научный сотрудник ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; к.б.н., 8-707-363-57-67, barahtian@yandex.ru

**Балгимбаева Ася Султановна** – главный научный сотрудник ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; к.б.н., 8-705-652-39-39, imv\_rk@list.ru

