

Гринзовська А.А., Бобир В.В.

Hrynzovska A.A., Bobyr V.V.

Формування механізмів перехресної резистентності *A. fumigatus* за рахунок хімічної подібності азольних антимікотиків та фунгіцидів

The formation of mechanisms of cross-resistance of *A. fumigatus* due to the chemical similarity of azole antifungals and fungicides

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

hrynzovska@nmu.ua, Vitalibobyr@ukr.net

Вступ

Нині *Aspergillus fumigatus* є домінуючим збудником, виділеним у пацієнтів з інвазивним аспергільозом, та загалом найбільш поширеною інвазивною пліснявою інфекцією людини. Інвазивний аспергільоз щороку є причиною більш ніж 200 000 небезпечних для життя інфекцій і найчастіше вражає до 10% пацієнтів з гострим лейкозом, а також пацієнтів, які отримують трансплантацію стовбурових клітин або твердих органів [1–3]. На жаль, показники смертності, пов'язані з інвазивним аспергільозом, залишаються неприйнятно високими, часто перевищуючи 50%, навіть за умови правильної діагностики та адекватного лікування [4–6].

Низькі результати ефективності лікуванням інвазивного аспергільозу пов'язані з браком доступних протигрибкових препаратів із доведеною клінічною ефективністю. З чотирьох основних класів протигрибкових препаратів лише триазоли та амфотерицин В рекомендовані як монотерапія для лікування аспергільозу, причому останній через значну токсичність віднесено до другої лінії або допоміжного лікування. Крім того, проблемою також залишається відсутність пероральних препаратів [7]. Таким чином, триазоловий клас протигрибкових препаратів виявився основним класом для лікування інвазивного аспергільозу, до якого належать як препарати першочергової лінії, такі як вориконазол та ізавуконазол, так і альтернативні препарати, такі як позаконазол та ітраконазол [7]. Вважається, що ці лікарські засоби проявляють фунгіцидну дію проти *Aspergillus* через конкурентне інгібування стеролдеметилази, кодуваної генами *sup51A* (Afu4g06890) і *sup51B* (Afu7g03740) у *A. fumigatus*, що призводить до припинення синтезу основного ергостеролу – стеролу грибової мембрани [8–11].

Варто зазначити, що з кожним роком ефективність лікування інвазивного аспергільозу ускладнюється глобальною появою стійких до триазолу штамів даних мікроорганізмів. За останнє десятиліття стійкість до триазолу серед клінічних ізолятів *A. fumigatus* зростає

на всіх континентах, причому в деяких дослідженнях дослідники повідомляють про резистентність, що перевищує 20% ізолятів [12–15].

Мета дослідження

Метою роботи є аналіз інформації про механізми резистентності *A. Fumigatus*; дослідження можливості формування перехресного механізму резистентності клінічних ізолятів *A. fumigatus* та штамів, виділених з навколишнього середовища, за рахунок хімічної подібності фармацевтичних протигрибкових препаратів та фунгіцидів; вивчення хімічної подібності фармацевтичних протигрибкових препаратів та фунгіцидів через аналіз структури молекул з використанням методів молекулярного моделювання та класифікації за хімічними групами.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом є наявні дослідження щодо механізмів резистентності *A. fumigatus* в міжнародній наукометричній базі PubMed. Досліджено на схожість хімічної структури сполуки пестицидів (фунгіцидів), які належать до двох хімічних класів: 1,2,4-триазоли (4 типи) та імідазоли (2 типи), та фармпрепарати 5 та 10 типів відповідно.

Результати дослідження та їх обговорення

Вважається, що людина щодня вдихає 500-5000 спор мікроскопічних грибів [16]. Ці збудники зазвичай стійкі до різноманітних факторів навколишнього середовища, включаючи температуру, рН та осмотичний тиск [17]. Якщо вдихає здорова людина, організм людини здатен очиститись від них природним імунним захистом, включаючи мукоциліарний кліренс і фагоцитоз, перш ніж вони можуть спричинити захворювання [18]. Однак, якщо захисні механізми макроорганізму не досить активні, конідії можуть зазнати ряду

морфологічних змін та вступити в період ізотропного, а пізніше і поляризованого росту з утворенням гіф, останні здатні проникати в тканини господаря та спричиняти захворювання [19]. Хоча таке «проростання» значною мірою пов'язане з інвазивними грибовими захворюваннями, специфічні механізми переходу від так званих «спочиваючих» конідій до гіф ще не повністю вивчені. [20]. Наші поточні знання базуються на транскриптомних дослідженнях, які виявили, що транскрипцію в конідіях можна модулювати у відповідь на зміни в навколишньому середовищі, змінюючи експресію генів, коли стан їх спокою порушується. Lamarque та ін. [21] повідомили, що понад 25% загального геному *A. fumigatus* присутні у вигляді транскриптів у сплячих конідіях, і їх експресія регулюється для зміни придатності, включаючи стрес і толерантність до протигрибкових препаратів, а також вірулентність і продукцію вторинних метаболітів [22].

Протигрибкові препарати класу триазолів використовуються як препарати першої лінії при аспергільозі легенів завдяки їхній високій ефективності та добрій переносимості. Триазолові протигрибкові препарати інгібують стеролдеметилази *A. fumigatus* *Cyp51A* та *Cyp51B* [23], сприяючи порушенню біосинтезу ергостеролу та накопиченню токсичних стеролів, що завершується фунгіцидною активністю [24–27].

Разом із тим стійкість до азолів є новою проблемою у лікуванні патології, етіологічними агентами яких є *A. Fumigatus*: сьогодні з'являється все більше повідомлень, що пацієнти з резистентним до азолів аспергільозом не піддаються азоловій терапії [30; 31]. Нині показано, що найчастіше механізмом стійкості до триазолу в *A. fumigatus* є генетична мутація, яка призводить до змін амінокислотної послідовності та/або рівнів експресії одного з двох цільових ферментів *Cyp51A* [28; 29].

Оскільки пацієнти вдихають ці повітряно-азолостії спори, резистентна інфекція може виникнути при будь-якому захворюванні, спричиненому аспергілами, а також у пацієнтів, які ніколи не отримували

лікування медичними препаратами з групи триазолів [32; 33]. В одному з таких досліджень дві третини пацієнтів із резистентним до азолів *A. fumigatus* раніше не отримували терапію азолами [34].

Вивчення хімічної подібності фунгіцидів та фармацевтичних препаратів є важливим для галузі медицини, оскільки це допомагає визначити їхню ефективність, безпеку та потенційні побічні ефекти.

Під час нашого дослідження розглядалися триазоли та імідазоли в складі фунгіцидів, які відображені в таблиці 1.

Фармацевтичні триазоли та імідазоли можуть містити різні функціональні групи та бічні ланцюги, які роблять їх придатними для лікування конкретних захворювань. У фунгіцидах триазоли та імідазоли можуть мати більш специфічний склад для боротьби з грибовими захворюваннями рослин. Азольні антимікотики та фунгіциди мають азольні гетероциклічні кільця у своїй структурі. Вони своєю чергою взаємодіють з ферментами та біологічними процесами в грибах, які відповідають за синтез ергостеролу та інші важливі функції; інгібують синтез грибових мембран та стінок, запобігаючи подальшому росту і розмноженню.

Під час порівняльного аналізу досліджуваних сполук було виявлено, що молекули пестицидів (фунгіцидів) та лікарських протигрибкових препаратів з класу триазолів мають структурно подібні фрагменти. Аналогічно молекули пестицидів (фунгіцидів) та фармпрепаратів з класу імідазолів також мають структурно подібні фрагменти. Порівняльний аналіз сполук вказує на певну хімічну подібність, але також враховує різницю у функціональних групах і механізмах дії. Це дозволило виокремити схожі за будовою пестициди і фармпрепарати як з класу триазолів, так і з класу імідазолів (табл. 2).

Враховуючи те, що фармацевтичні препарати першої лінії лікування грибових захворювань у людей мають високу структурну схожість із аналогічними фунгіцидами, наступним важливим питанням має стати вивчення відповідності їх дозування. Проблема

Таблиця 1

Класифікація протигрибкових засобів

Групи	Фунгіциди (пестициди)	Лікарські протигрибкові препарати
Триазоли	Дифенконазол Пропіконазол Тебуконазол Флутриафол	Вориконазол Посаконазол Флуконазол Ітраконазол Ізавуконазол
Імідазоли	Імазаліл Прохлораз	Клотримазол Міконазол Еконазол Ізоконазол Кетоназол Біфоназол Оксиконазол Фентиконазол Омоконазол Сертаконазол

Структурна подібність пестицидів і фармпрепаратів з класів триазолів та імідазолів

Хімічний клас	Пестициди (фунгіциди)	Фармпрепарати		
		Найбільш структурно подібні	Структурно подібні	Найменш структурно подібні
Триазоли	Флутриафол	Вориконазол Флуконазол Ізавуконазол	Посаконазол Ітраконазол	–
Імідазоли	Імазаліл	Міконазол Еконазол Ізоконазол	Кетоконазол Оксиконазол Фентиконазол Омоконазол Сертаконазол	Клотримазол Біфоназол

полягає у тому, що дозування фармацевтичних препаратів визначається для досягнення терапевтичного ефекту, тоді як у фунгіцидах ці показники визначались із позиції ефективності захисту рослин від грибкових захворювань. Використання антимікотиків у медицині може призвести до розвитку резистентності грибів, що може вплинути на ефективність фунгіцидів у сільському господарстві та вимагати збільшення дози або розробки нових фунгіцидів. В Україні дозування антимікотиків та фунгіцидів регулюється законодавством та вимогами щодо безпеки. Виробники мають дотримуватися цих норм, і це також може впливати на дозування.

Кореляція між дозуванням антимікотиків і фунгіцидів може залежати від спільної основи хімічної структури і механізмів дії, але вона також залежить від багатьох інших чинників, включаючи регулювання, розвиток резистентності та інші фактори.

Нині для лікування інфекцій, спричинених *Aspergillus*, використовуються чотири триазолові препарати, а саме вориконазол (VRC), ітраконазол (ITRA), позаконазол (POS) і ізавуконазол (ISA). Відповідно до отриманих результатів дані препарати найбільш структурно подібні (VRC, ISA) або структурно подібні (POS, ITRA), що може бути черговим підтвердженням наявності перехресної резистентності між клінічними ізолятами грибів та штамами, виділеними з навколишнього середовища.

Натепер визначено два шляхи, з якими пов'язують формування резистентності грибів: етіотропна терапія пацієнтів з відповідною патологією антимікотичними препаратами і вплив на *A. fumigatus* азолових фунгіцидів у навколишньому середовищі (див. рис. 1). Є важливі відмінності між цими шляхами вибору резистентності, включаючи фактори ризику для пацієнтів і механізми стійкості до грибів. Механізми резистентності, пов'язані з екологічним шляхом, включають TR₃₄/L98H і TR₄₆/Y121F/T289A [35; 36]. Тандемні повтори (TR) у промоторі гена *cup51A* в поєднанні з одноточковими мутаціями в кодуючій послідовності, такі як TR₃₄/L98H, або TR₄₆/Y121F/T289A, були поширені в клінічних і екологічних ізолятах. Такі TR у промоторі призводять до активації експресії *cup51A*,

що своєю чергою збільшує кількість триазолу, необхідного для інгібування ферменту [37]. Крім того, вважається, що заміни амінокислот у залишках «гарячих точок», таких як G54 і M220, а також ті, що відбуваються з TR в промоторі, спричиняють конформаційні зміни, які знижують афінність зв'язування триазолових препаратів із цільовим ферментом [38]. Водночас найновіші дослідження також показують можливість мутації у *A. fumigatus* TR 34 /L98H [52; 53; 54].

В той час як мутації, пов'язані з *cup51A* вважаються основним механізмом резистентності до триазолу, все частіше повідомляють про реєстрацію клінічних ізолятів, нестійких до триазолу без мутацій в *cup51A*, з частотою поширеності від 15 до 60% залежно від географічного регіону [39–42]. У цілому *cup51A*-залежна резистентність до триазолу залишається недостатньо вивченою та дослідженою.

Однією з потенційних причин резистентності до триазолу може також бути надмірна експресія АТФ-зв'язувальної касети (ABC) і транспортерів кількох лікарських засобів (MFS), яка часто спостерігається серед резистентних до триазолу *A. Fumigatus*. Вважається, що надмірна експресія цих транспортерів спричиняє зниження внутрішньоклітинної концентрації препарату, таким чином зменшуючи кількість препарату, доступного для інгібування стеролдеметилаз [43; 44].

Як генетичну детермінанту стійкості до триазолу в *A. fumigatus* нещодавно почали розглядати і мутації в *hmg1*, який кодує 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазу *hmg1* [45]. *Hmg1* ініціює біосинтез ергостеролу, каталізуючи відновлення HMG-CoA до мевалонату, і має законсервований мотив, відомий як стерин-чутливий домен (SSD); останній, на думку вчених, бере участь у регуляції активності HMG-CoA-редуктази [45]. Хоча клінічну поширеність *hmg1* мутацій не оцінювали системно, вони були ідентифіковані у понад 150 ізолятів, про які наразі повідомлялося в літературі; багато з них стійкі до триазолових препаратів і не мають асоційованих з *cup51A* мутацій [46; 47]. Найчастіші амінокислотні заміни *hmg1* пов'язані зі стійкістю до триазолу, вони відбуваються в залишках, імовірно розташованих у SSD *hmg1*, таких



Рис. 1. Типи мутацій в *sur51A* залежно від походження штаму

як S269, S305, G307 та I412. З деякими з них, а саме F262del, S305P, I412S, S269F і E306K, пов'язують зниження чутливості до кількох триазолів при генетичному введенні в чутливий лабораторний штам [48; 49]. Механізм, за допомогою якого мутації *hmg1* змінюють стійкість до триазолу, ще до кінця не відомий; однак існує припущення, що амінокислотні заміни в SSD погіршують його здатність відчувати стероли та сигналізувати про деградацію *hmg1* [39; 40].

Інший нещодавно виявлений механізм резистентності до препаратів триазолу включає мутації в гені *hapE*, який кодує одну з трьох субодиниць комплексу зв'язування боксу ССААТ (СВС), фактору транскрипції, який, як було показано, пригнічує експресію кількох генів біосинтезу ергостеролу, у тому числі *sur51A* [50].

Наочні дослідження, проведені в Нідерландах, показують, що з клінічних ізолятів, стійких до азолів, від 83% до 95% містять мутації поза *sur51A*, тоді як приблизно 15% демонструють азолостійкий фенотип без відомих мутацій резистентності [51].

Перспективи подальших досліджень полягають у розгляді впливу фунгіцидів на формування у збудників грибкових інфекцій резистентності до антимікотичних лікарських засобів, а також подальшому вивченні механізмів резистентності *A. fumigatus* та їх розповсюдження і співвідношення.

Висновки

Активні щодо *A. fumigatus* триазоли є терапією першої лінії проти інфекцій *A. fumigatus*. Зростаюча в усьому світі кількість стійких до триазолу клінічних ізолятів *A. fumigatus* та штамів, виділених з навколишнього середовища, спонукає до пошуку нових терапевтичних стратегій та дослідження механізмів проти-грибкової резистентності.

Азольні гетероциклічні кільця у складі антимікотиків є ключовими для їхньої антимікробної активності, оскільки вони специфічно взаємодіють з даною групою збудників, порушуючи їхні біологічні процеси. Це робить азольні антимікотики важливими й ефективними лікарськими засобами для лікування грибкових інфекцій у людей, рослин і тварин.

У результаті експериментальних досліджень встановлено високу структурну і хімічну подібність азольних антимікотиків та фунгіцидів. Зроблено аргументоване припущення про те, що подальше зростання кількості резистентних, мультирезистентних та панрезистентних штамів буде сприяти зниженню терапевтичної ефективності азольних антимікотиків і посиленню вибіркового тиску на чутливі штами в сільському господарстві та медицині.

Література

1. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*; 2012;4:165rv13.
2. Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chiu CF, Yeh SP, Ho MW. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. *PLoS One*; 2018;13:e0197851.
3. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, Elias J, Haase G, Hahn-Ast C, Karthaus M, Kekule A, Keller P, Kiehl M, Krause SW, Kramer C, Neumann S, Rohde H, La Rosee P, Ruhnke M, Schafhausen P, Schalk E, Schulz K, Schwartz S, Silling G, Staib P, Ullmann A, Vergouli M, Weber T, Cornely OA, Vehreschild MJ. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents*; 2017; 49: 218–223.

4. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care*; 2012;2:6.
5. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee D-G, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann A-H, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*; 2016;387:760–769.
6. Paassen J, Russcher A, In 't Veld-van Wingerden AW, Verweij PE, Kuijper EJ. Emerging aspergillosis by azole-resistant *Aspergillus fumigatus* at an intensive care unit in the Netherlands, 2010 to 2013. *Euro Surveill*; 2016;21(30):30300.
7. Patterson TF, Thompson GR, III, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*; 2016;63:e1–e60.
8. Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE, Manning NJ, Loeffler J, Hebart H, Schumacher U, Einsele H. Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol delta5,6-desaturation. *FEBS Lett*; 1997;400:80–82.
9. Parker JE, Warrilow AG, Price CL, Mullins JG, Kelly DE, Kelly SL. Resistance to antifungals that target CYP51. *J Chem Biol*; 2014;7:143–161.
10. Ballard SA, Kelly SL, Ellis SW, Troke PF. Interaction of microsomal cytochrome P-450 isolated from *Aspergillus fumigatus* with fluconazole and itraconazole. *J Med Vet Mycol*; 1990;28:327–334.
11. Hargrove TY, Wawrzak Z, Lamb DC, Guengerich FP, Lepesheva GI. Structure-functional characterization of cytochrome P450 sterol 14alpha-demethylase (CYP51B) from *Aspergillus fumigatus* and molecular basis for the development of antifungal drugs. *J Biol Chem*; 2015;290:23916–23934.
12. Camps SM, van der Linden JW, Li Y, Kuijper EJ, van Dissel JT, Verweij PE, Melchers WJ. Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: a case study and review of the literature. *Antimicrob Agents Chemother*; 2012;56:10–16.
13. Hurst SF, Berkow EL, Stevenson KL, Litvintseva AP, Lockhart SR. Isolation of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* from the environment in the south-eastern USA. *J Antimicrob Chemother*; 2017;72:2443–2446.
14. Van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJ, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, Kuijper EJ, Van Tiel FH, Melchers WJ, Verweij PE. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007–2009. *Emerg Infect Dis*; 2011;17:1846–1854.
15. Wiederhold NP, Gil VG, Gutierrez F, Lindner JR, Albataineh MT, McCarthy DI, Sanders C, Fan H, Fothergill AW, Sutton DA. First detection of TR34 L98H and TR46 Y121F T289A Cyp51 mutations in *Aspergillus fumigatus* isolates in the United States. *J Clin Microbiol*; 2016;54:168–171.
16. Hoselton S, Samarasinghe A, Seydel J, et al. An inhalation model of airway allergic response to inhalation of environmental *Aspergillus fumigatus* conidia in sensitized BALB/c mice. *Med Mycol*. 2010;48(8):1056–1065.
17. Baltussen T, Zoll J, Verweij P, et al. Molecular mechanisms of conidial germination in *Aspergillus* spp. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(1). DOI:10.1128/MMBR.00049-19
18. Rosowski E, Raffa N, Knox B, et al. Macrophages inhibit *Aspergillus fumigatus* germination and neutrophil-mediated fungal killing. *PLoS Pathogens*. 2018;14(8):e1007229.
19. Sephton-Clark P, Voelz K. Spore germination of pathogenic filamentous fungi. *Adv Appl Microbiol*. 2018;117–157. DOI:10.1016/bs.aambs.2017.10.002
20. Kwon-Chung KJ, Sugui JA, Heitman J. *Aspergillus fumigatus* – what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLOS Pathogens*. 2013;9(12):e1003743
21. Lamarre C, Sokol S, Debeauvais J, et al. Transcriptomic analysis of the exit from dormancy of *Aspergillus fumigatus* conidia. *BMC Genomics*. 2008;9(1). DOI:10.1186/1471-2164-9-417
22. Wang F, Sethiya P, Hu X, et al. Transcription in fungal conidia before dormancy produces phenotypically variable conidia that maximize survival in different environments. *Nat Microbiol*. 2021;6(8):1066–1081.
23. Warrilow AGS, Melo N, Martel CM, Parker JE, Nes WD, Kelly SL, Kelly DE. Expression, purification, and characterization of *Aspergillus fumigatus* sterol 14- α demethylase (CYP51) isoenzymes A and B. *Antimicrob Agents Chemother*; 2010;54:4225–4234.
24. Kelly SL, Arnoldi A, Kelly DE. Molecular genetic analysis of azole antifungal mode of action. *Biochem Soc Trans*; 1993;21:1034–1038.
25. Kelly SL, Lamb DC, Corran AJ, Baldwin BC, Kelly DE. Mode of action and resistance to azole antifungals associated with the formation of 14 α -methylergosta-8,24(28)-dien-3 β ,6 α -diol. *Biochem Biophys Res Commun*; 1995;207:910–915.
26. Vanden Bossche H, Marichal P, Le Jeune L, Coene MC, Gorrens J, Cools W. Effects of itraconazole on cytochrome P-450-dependent sterol 14 α -demethylation and reduction of 3-ketosteroids in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*; 1993;37:2101–2105.
27. Marichal P, Vanden Bossche H. Mechanisms of resistance to azole antifungals. *Acta Biochim Pol*; 1995;42:509–516.
28. Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, Verweij PE. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clin Microbiol Infect*; 2019;25:799–806.
29. Rybak JM, Fortwendel JR, Rogers PD. Emerging threat of triazole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother*; 2019;74:835–842.
30. Chowdhary A, Kathuria S, Xu J, and Meis JF. Emergence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* strains due to agricultural azole use creates an increasing threat to human health. *PLoS Pathog*; 2013; 9:e1003633.

31. Steinmann J, Hamprecht A, Vehreschild MJ, Cornely OA, Buchheidt D, Spiess B, Koldehoff M, Buer J, Meis JF, and Rath PM. Emergence of azole-resistant invasive aspergillosis in HSCT recipients in Germany. *J Antimicrob Chemother*; 2015; 70:1522–1526.
32. Pelaez T, Monteiro MC, Garcia-Rubio R, Bouza E, Gomez-Lopez A, and Mellado E. First detection of *Aspergillus fumigatus* azole-resistant strain due to Cyp51A TR46/Y121F/T289A in an azole-naive patient in Spain. *New Microbes New Infect*; 2015; 6:33–34.
33. Astvad KM, Jensen RH, Hassan TM, Mathiasen EG, Thomsen GM, Pedersen UG, Christensen M, Hilberg O, and Arendrup MC. First detection of TR46/Y121F/T289A and TR34/L98H alterations in *Aspergillus fumigatus* isolates from azole-naive patients in Denmark despite negative findings in the environment. *Antimicrob Agents Chemother*; 2014; 58:5096–5101.
34. Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, Arends JP, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJ, Rijnders BJ, Kuijper EJ, van Tiel FH, Varga J, Karawajczyk A, Zoll J, Melchers WJ, and Verweij PE. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis*; 2013; 57:513–520.
35. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, and Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Infect Dis*; 2016; 62:362–368.
36. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, Fisher MC, and Verweij PE. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 2016; 371:20150460.
37. Linden JWM, Camps SMT, Kampinga GA, Arends JPA, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJA, Rijnders BJA, Kuijper EJ, van Tiel FH, Varga J, Karawajczyk A, Zoll J, Melchers WJG, Verweij PE. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis*; 2013; 57:513–520.
38. Nywening AV, Rybak JM, Rogers PD, Fortwendel JR. Mechanisms of triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Environ Microbiol*; 2020; 22:4934–4952.
39. Hagiwara D, Arai T, Takahashi H, Kusuya Y, Watanabe A, Kamei K. Non-*cyp51A* azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates with mutation in HMG-CoA reductase. *Emerg Infect Dis*; 2018; 24:1889–1897.
40. Rybak JM, Ge W, Wiederhold NP, Parker JE, Kelly SL, Rogers PD, Fortwendel JR. Mutations in *hmg1*, challenging the paradigm of clinical triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *mBio*; 2019;10:e00437-19.
41. Resendiz-Sharpe A, Hokken MWJ, Mercier T, Merckx R, Verhagen K, Dewitte L, Melchers WJG, Verweij PE, Maertens J, Lagrou K. *Hmg1* gene mutation prevalence in triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* clinical isolates. *J Fungi (Basel)*; 2020;6:227.
42. Gonzalez-Jimenez I, Lucio J, Roldan A, Alcazar-Fuoli L, Mellado E. Are point mutations in HMG-CoA reductases (*Hmg1* and *Hmg2*) a step towards azole resistance in *Aspergillus fumigatus*? *Molecules*; 2021;26:5975.
43. Rajendran R, Mowat E, McCulloch E, Lappin DF, Jones B, Lang S, Majithiya JB, Warn P, Williams C, Ramage G. Azole resistance of *Aspergillus fumigatus* biofilms is partly associated with efflux pump activity. *Antimicrob Agents Chemother*; 2011;55:2092–2097.
44. Fraczek MG, Bromley M, Buied A, Moore CB, Rajendran R, Rautemaa R, Ramage G, Denning DW, Bowyer P. The *cdr1B* efflux transporter is associated with non-*cyp51a*-mediated itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother*; 2013;68:1486–1496.
45. Theesfeld CL, Pourmand D, Davis T, Garza RM, Hampton RY. The sterol-sensing domain (SSD) directly mediates signal-regulated endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase isozyme *Hmg2*. *J Biol Chem*; 2011;286:26298–26307.
46. Takeda K, Suzuki J, Watanabe A, Arai T, Koiwa T, Shinfuku K, Narumoto O, Kawashima M, Fukami T, Tamura A, Nagai H, Matsui H, Kamei K. High detection rate of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* after treatment with azole antifungal drugs among patients with chronic pulmonary aspergillosis in a single hospital setting with low azole resistance. *Med Mycol*; 2021;59:327–334.
47. Liang T, Yang X, Li R, Yang E, Wang Q, Oshero N, Chen W, Wan Z, Liu W. Emergence of W272C substitution in *Hmg1* in a triazole-resistant isolate of *Aspergillus fumigatus* from a Chinese patient with chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*; 2021;65:e00263-21.
48. Arai T, Umeyama T, Majima H, Inukai T, Watanabe A, Miyazaki Y, Kamei K. *Hmg1* mutations in *Aspergillus fumigatus* and their contribution to triazole susceptibility. *Med Mycol*; 2021;59:980–984.
49. Handelman M, Morogovsky A, Liu W, Ben-Ami R, Oshero N. Triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in an Israeli patient with chronic cavitary pulmonary aspergillosis due to a novel E306K substitution in *Hmg1*. *Antimicrob Agents Chemother*; 2021;65:e01089-21.
50. Gsaller F, Hortschansky P, Furukawa T, Carr PD, Rash B, Capilla J, Müller C, Bracher F, Bowyer P, Haas H, Brakhage AA, Bromley MJ. Sterol biosynthesis and azole tolerance is governed by the opposing actions of *SrbA* and the CCAAT binding complex. *PLoS Pathog*; 2016;12:e1005775.
51. Greeff SC and Mouton JW. NethMap 2017: consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands/MARAN 2017: monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. RIVM report 2017-0056, 149–154
52. Toyotome T, Hagiwara D, Kida H, Ogi T, Watanabe A, Wada T, Komatsu R, Kamei K. First clinical isolation report of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with TR34/L98H-type mutation in Japan. *J Infect Chemother*. 2017 Aug;23(8):579-581. doi: 10.1016/j.jiac.2016.12.004
53. Chen Y, Li Z, Han X, Tian S, Zhao J, Chen F, Su X, Zhao J, Zou Z, Gong Y, Qu F, Qiu G, Wang S, Jia X, Lu Z, Hu M, Huang L, Verweij PE, Han L. Elevated MIC Values of Imidazole Drugs against *Aspergillus fumigatus* Isolates with TR34/L98H/S297T/F495I Mutation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5):e01549-17. doi: 10.1128/AAC.01549-17
54. Risum M, Hare RK, Gertsen JB, Kristensen L, Johansen HK, Helweg-Larsen J, Abou-Chakra N, Pressler T, Skov M, Jensen-Fangel S, Arendrup MC. Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* Among Danish Cystic Fibrosis Patients: Increasing Prevalence and Dominance of TR34/L98H. *Front Microbiol*. 2020 Aug 13;11:1850. doi: 10.3389/fmicb.2020.01850

Мета – аналіз інформації про механізми резистентності *A. Fumigatus* та можливості формування перехресного механізму резистентності клінічних ізолятів та штамів, виділених з навколишнього середовища; вивчення хімічної подібності фармацевтичних протигрибкових препаратів та фунгіцидів через аналіз структури молекул з використанням методів молекулярного моделювання та класифікації за хімічними групами.

Матеріали та методи. Аналіз наявних досліджень щодо механізмів резистентності *A. fumigatus* в міжнародній наукометричній базі PubMed. Дослідження на схожість хімічної структури сполук пестицидів (фунгіцидів), які належать до двох хімічних класів: 1,2,4-триазолі (4 типи) та імідазолі (2 типи), та фармацевтичних препаратів 5 та 10 типів відповідно.

Результати. Мутації, пов'язані з *cyp51A*, вважаються основним механізмом резистентності до триазолу. Все частіше повідомляють про реєстрацію клінічних ізолятів, нестійких до триазолу без мутацій в *cyp51A*, натомість з мутаціями в *hmg1*, *hapE*. Фармацевтичні препарати першої лінії лікування грибкових захворювань у людей мають високу структурну подібність до аналогічних фунгіцидів. Азольні гетероциклічні кільця у складі антимікотиків є ключовими для їхньої антимікробної активності, оскільки вони специфічно взаємодіють з даною групою збудників, порушуючи їхні біологічні процеси. Це робить азольні антимікотики важливими й ефективними лікарськими засобами для лікування грибкових інфекцій у людей, рослин і тварин.

Висновки. У результаті експериментальних досліджень встановлено високу структурну і хімічну подібність азольних антимікотиків та фунгіцидів. Зроблено аргументоване припущення про те, що подальше зростання кількості резистентних, мультирезистентних та панрезистентних штамів буде сприяти зниженню терапевтичної ефективності азольних антимікотиків і посиленню вибіркового тиску на чутливі штами в сільському господарстві та медицині.

Ключові слова: *Aspergillus fumigatus*, резистентність, фунгіциди, протигрибкові препарати, триазолі, імідазолі, мікробна резистентність, мультирезистентність, аспергіллез, хімічна подібність, антимікотична активність.

Purpose is analysis of information on the mechanisms of resistance of *A. Fumigatus* and the possibility of forming a cross-resistance mechanism of clinical isolates and strains isolated from the environment. Examining the chemical similarity of pharmaceutical antifungals and fungicides through molecular structure analysis using molecular modeling techniques and classification by chemical groups.

Materials and methods. Analysis of available studies on the mechanisms of resistance of *A. fumigatus* in the international scientometric database PubMed. Research on the similarity of the chemical structure of compounds of pesticides (fungicides) belonging to two chemical classes: 1,2,4-triazoles (4 types) and imidazoles (2 types) and pharmaceutical preparations of 5 and 10 types, respectively.

Results. Mutations associated with *cyp51A* are considered to be the main mechanism of triazole resistance, with increasing reports of triazole-resistant clinical isolates without mutations in *cyp51A*, instead with mutations in *hmg1*, *hapE*. Pharmaceutical drugs of the first lines of treatment of fungal diseases in humans have a high structural similarity with similar fungicides. Azole heterocyclic rings in the composition of antimicrobials are key to their antimicrobial activity, as they specifically interact with this group of pathogens, disrupting their biological processes. This makes azole antifungals important and effective drugs for the treatment of fungal infections in humans, plants, and animals.

Conclusions. As a result of experimental studies, a high structural and chemical similarity of azole antifungals and fungicides was established. A reasoned assumption is made that the further increase in the number of resistant, multi-resistant and pan-resistant strains will contribute to a decrease in the therapeutic effectiveness of azole antifungals and an increase in selective pressure on sensitive strains in agriculture and medicine.

Key words: *Aspergillus fumigatus*, resistance, fungicides, antifungal drugs, triazoles, imidazoles, multiresistance, aspergillosis, chemical similarity, antifungal activity.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: absent.

Відомості про авторів

Гринзовська Анастасія Анатоліївна – аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601.
hrynzovska@nmu.ua, ORCID ID 0000-0002-2273-3331

Бобир Віталій Васильович – доктор медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601.

Vitalibobyr@ukr.net, ORCID ID 0000-0002-8310-8011