

UDC: 615.282.015.8:582.282.123.4

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.103-111](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.103-111)

Received: June 07, 2023

Accepted: August 15, 2023

Сучасні погляди на проблему антимікотикорезистентності штамів грибів родів *Fusarium* та *Aspergillus* в розрізі концепції One Health

Гринзовська Анастасія¹, Бобир Віталій²

¹Аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01601, м. Київ, Україна

²Доктор медичних наук, професор, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

Анотація: концепція One Health «Єдине Здоров'я» об'єднує здоров'я людей, тварин та стан навколишнього середовища, вона підкреслює необхідність співпраці між різними секторами, такими як медицина, ветеринарія, екологія, громадське здоров'я та іншими науками для досягнення більшого розуміння і керування загальними загрозами здоров'ю. Дана концепція виникла від усвідомлення того, що багато захворювань, включаючи інфекційні хвороби, рак і психічні розлади, мають спільні корені, пов'язані зі станом екосистеми. Наприклад, поширення інфекційних хвороб може бути зумовлене змінами клімату, втратою біорізноманіття, нерациональним використанням антибіотиків, ксенобіотиків та іншими факторами. Крім того, збудники захворювань тварин також можуть набувати патогенних властивостей і створювати загрозу громадському здоров'ю. One Health впроваджує такий підхід до здоров'я, який замість традиційного вертикального підходу є орієнтованим на системний, він спонукає до комплексних дій для попередження і контролю захворюваності на різних рівнях. Цей підхід включає комплексну медичну діагностику, моніторинг, дослідження і координацію, а також посилення співпраці між науковцями, лікарями, ветеринарами, екологами та іншими фахівцями. Безумовно, важливим питанням в контексті реалізації концепції One Health є дослідження питання формування резистентності до протигрибкових препаратів у мікроскопічних грибів, включаючи представників роду *Fusarium* та *Aspergillus*. Співвідношення природної та штучної резистентності може бути дуже варіабельним серед різних штамів грибів, навіть в межах одного виду чи роду. Це пов'язано з генетичною різноманітністю грибів і їхньою здатністю до мутацій та адаптації до нових умов. Враховуючи ці фактори, важливо постійно здійснювати моніторинг резистентності міцелярних грибів до протигрибкових препаратів та виявляти появу нових резистентних штамів. Це дасть можливість правильно використовувати антимікробні засоби та забезпечити ефективне лікування.

Ключові слова: One Health, *Fusarium*, *Aspergillus*, резистентність, поширеність.

Вступ

One Health – це концепція, яка визначається як всесвітня стратегія розширення міждисциплінарного співробітництва та комунікацій у всіх аспектах охорони здоров'я людей, тварин і навколишнього середовища (One Health Initiative will unite human and veterinary medicine, 2023). Яскравим прикладом такої взаємодії може бути дослідження актуальності питання фузаріозу в медичній практиці (Sáenz, V., Alvarez-Moreno, C. & Ramírez A.M.C., 2020).

Основні ідеї концепції One Health включають:

1. Взаємодія між здоров'ям людини, тварин та екосистем. One Health визнає, що здоров'я людей не може бути розглянуте окремо від здоров'я тварин і стану навколишнього середовища.
2. Виявлення і реагування на хвороби, які передаються від тварин до людей (зоонози) і від людей до тварин (антропонози), що включає моніторинг, діагностику, лікування та превентивні заходи для запобігання поширенню хвороб.
3. Попередження епідемій і пандемій шляхом забезпечення раннього виявлення нових видів інфекційних агентів і посилення співпраці між лікарями, ветеринарами, науковцями та іншими фахівцями.

4. Захист здоров'я екосистем і збереження біологічного різноманіття. One Health визнає важливість збереження екосистем, оскільки вони є основою здоров'я людей і тварин.

5. Міжсекторальна співпраця і обмін інформацією. Концепція One Health підкреслює важливість співпраці між медичними, ветеринарними, екологічними та іншими секторами.

Представники роду *Fusarium* відносяться до мікроорганізмів, які часто зустрічаються у ґрунті, підземних і надземних частинах рослин, рослинних рештках і природних субстратах (Nelson, P.E. & Anaissie, E.J., 1994). Ці мікроскопічні гриби можуть знаходитись в повітрі та у водному середовищі, включаючи природну морську воду (Elvers, K.T. & Larrin-Scott, H.M., 1998). Більшість патогенних представників даної групи можуть бути виявлені в зразках навколишнього середовища, включаючи водопровідні системи лікарень (Short, D.P.G. & Geiser, D.M., 2011). Деякі види аспергілів, такі як *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* і *Aspergillus niger* також є поширеними грибами, які можуть бути присутні в навколишньому середовищі, у ґрунті, рослинах, харчових продуктах і повітрі. Вони здатні бути патогенними для людей, зокрема, для пацієнтів зі зниженою імунною функцією, хронічними захворюван-

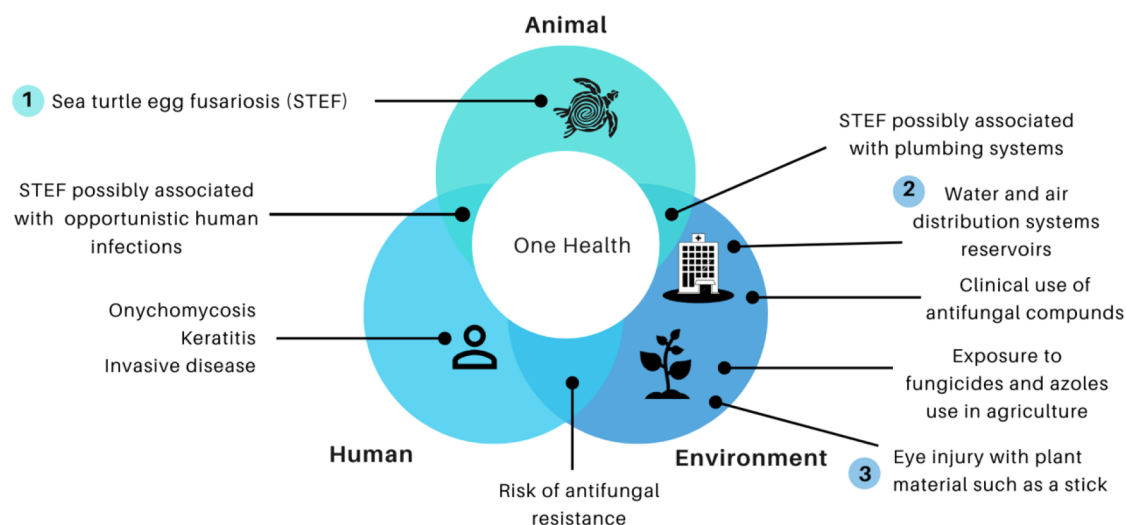


Рис. 1. Використання концепції One Health в розрізі актуальності фузаріозу у медичній практиці (Sáenz, V., Alvarez-Moreno, C. & Ramírez A.M.C., 2020).

нями або імунодепресією (Lavergne R- A. & Gargala G., 2015).

Наслідки впливу коменсальних мікроорганізмів на здоров'я як тварин, так і людей часто недооцінюють. Вважається, що 58% мікроорганізмів, які є патогенними для людини, можуть передаватися від тварин. Крім того, в цілому 73% патогенних видів мають зоонозне походження (Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S., 2005). Щоб досягти швидкої реакції на пом'якшення захворювання, важливо досліджувати цілі мікробні спільноти, включаючи як патогенні, так і непатогенні мікроорганізми. Сьогодні така мікробіота, спільна для людей і тварин, може досліджуватись в рамках концепції One Health, оскільки в наш час відбуваються постійні зміни навколишнього середовища та тісний контакт із тваринами (Trinh P., & Rabinowitz PM., 2018).

Мета

Дослідити проблему поширення резистентних штамів грибів роду *Fusarium* та *Aspergillus* та можливість використання концепції One Health для протидії розповсюдженню мультирезистентних штамів.

Матеріали і методи

Теоретичний аналіз та узагальнення джерел сучасної наукової літератури, розміщених в електронній базі даних PubMed.

Результати та обговорення

Рід *Fusarium* – це різноманітна група грибів, здатних спричиняти захворювання широкого спектру рослин. Він є п'ятим патогеном у списку «десяти найпопулярніших грибкових патогенів рослин» (Dean R. & Ellis, J., 2012). *Fusarium* є таким родом грибів, які здатні впливати на рослини, гризунів і людей. Вони можуть бути присутні у ґрунті, рослинах, харчових продуктах та інших середовищах. Серед людей інфекції, викликані даними мікроорганізмами, зазвичай реєструються у осіб зі зниженим імунним статусом, пацієнтів з опіками, травмами або після трансплантації органів. Даних щодо поширеності представників роду *Fusarium* в Україні є вкрай мало, відомо лише, що вона може залежати від таких факторів, як регіон та кліматичні умови.

Лікування інфекцій, спричинених грибами *Aspergillus* або *Fusarium* зазвичай включає

протигрибкову терапію, яка в деяких випадках може бути доповнена хірургічним втручанням. Основою терапії зазвичай є системне використання протигрибкових препаратів. Деякі з них, що можуть бути ефективними проти *Aspergillus* і *Fusarium*, включають:

- Азоли: такі як вориконазол, позаконазол, ітраконазол. Вони мають широкий спектр дії та можуть бути ефективними проти багатьох видів грибів.
- Амфотерицин В: інші системні протигрибкові препарати, які можуть використовуватися при важких інфекціях.
- Ехиноциандіни: наприклад, каспифунгін або мікафунгін, які також можуть виявитися ефективними проти деяких штамів *Aspergillus* або *Fusarium*.

Представники цього роду можуть викликати захворювання фузаріоз, яке спричиняє в'янення декоративних рослин на всіх етапах виробництва (Gullino M.L. & Elmer W.H., 2015). Ці патогени також здатні інфікувати зернові культури, які є важливими для харчування людей і тварин. Деякі види виробляють мікотоксини, такі як фумонізін, дезоксиніваленол і зеараленон (Wu F., 2007).

Боротьба зі спалахами фузаріозу в сільському господарстві є серйозною проблемою. Зусилля, спрямовані на зменшення сільськогосподарських втрат від грибкових захворювань, включають хімічний та біологічний контроль, а також використання фунгіцидів, зокрема сполук азолів (Singh R.P. & Huerta-Espino J., 2016). Також представники роду *Fusarium* можуть бути причиною опортуністичних інфекцій у водних тварин, таких як морські коники, черепахи, дельфіни, ластоногі. Інфікування фузаріозом вважається основною причиною зменшення популяції черепах у всьому світі (Cafarchia C. & Diepeningen A.D., 2020).

Якщо ж розглядати небезпеку представників роду *Fusarium* для людей, то варто зазначити, що їх поширення часто пов'язують системами водопостачання та водовідведення. Стоки, аератори змішувачі, душові у лікарнях визначено як потенційні резервуари для розповсюдження даних мікроорганізмів з розвитком нозокоміальних інфекцій (Anaissie E.J.

& Chanock S.J., 2002). Саме у водопровідних системах лікарень була виявлена найбільша кількість патогенних видів цих грибів. Крім того, вони часто рееструються і в зразках навколишнього середовища (Short, D.P.G. & Geiser, D.M., 2011).

Розслідуючи спалахи даних інфекцій у відділеннях лікарень, де знаходились пацієнти з імунodefіцитом, дослідниками було встановлено, що злив є чи не основною ланкою у механізмі повітряного розповсюдження конідій в повітрі: з ним може бути пов'язана передача інфекції (Litvinov N. & Marques H.H., 2015). Крім того, конідії у повітряно-крапельному стані також можуть бути джерелом інфекції у випадку неефективного чи не достатнього обміну повітря (Carter C.D., Barr V.A., 1997). Нещодавніми дослідженнями встановлено генетичну спорідненість між видами *Fusarium*, виділеними з повітря приміщень лікарні та тими, що були виділені з культур крові гематологічних пацієнтів. Результати цих експериментів свідчать про те, що повітря може бути потенційним джерелом фузаріозу (Nucci M., Anaissie E., 2007).

Наразі, поки що немає офіційних рекомендацій стосовно ефективної терапії хворих, інфікованих представниками роду *Fusarium*. Зазвичай, для лікування фузаріозного оніхомікозу використовують лікування лаками для нігтів і протигрибкові препарати. Слід відмітити, що фузаріозний оніхомікоз і кератит важко піддається лікуванню. Разом з тим, системне лікування оніхомікозу ітраконазолом або тербінафіном зазвичай ефективне, але рецидиви дуже поширені (Tosti A. & Iorizzo M., 2003). Крім того, лікування грибкового кератиту є проблемою через обмежену та різну чутливість представників роду *Fusarium* до протигрибкових препаратів. Це може бути пов'язане з їх не достатнім проникненням у тканини, що призводить до низької біодоступності препарату (Saha P. & Sharma N., 2019).

Сьогодні активно вивчається питання формування резистентності даних збудників до протигрибкових препаратів. Якщо ж розглядати формування резистентності *Aspergillus fumigatus* до препаратів, які використовуються в секторі сільського господарства, то варто

зазначити, що недавні дослідження продемонстрували наявність стійких до триазолу штамів *A. fumigatus*, виділених з голландських цибулин рослин, імпортованих до Ірландії, також триазолостійкий *A. fumigatus* був виявлений у зразках ґрунту з квіткових полів компосту, рослин у горщиках і навіть ґрунту декоративних рослин (Prigitano A & Tortorano AM, 2011; Haas D & Vuzina W, 2016). Слід відмітити, що лише у 2014 році Нідерланди експортували 2,48 мільярди цибулин тюльпанів по всьому світу, що створило можливість для прискореного розповсюдження цього триазолостійкого патогена у ґрунтових середовищах в різних країнах (Katie Dunne, 2017).

Сучасна норма використання деяких триазолів, які є найбільшим класом азолових фунгіцидів, становить близько 100 г/га культури (Azevedo M.M. & Gonçalves Rodrigues A., 2015). Не виключено, що широке використання азолів у сільському господарстві може сприяти формуванню резистентності серед різноманітних грибкових патогенів людини до протигрибкових лікарських засобів, що використовуються в медичній практиці. Існує низка публікацій, в яких повідомляються про наявність у *Aspergillus fumigatus*, виділених з квіткових полів де використовувались азолові фунгіциди, стійкості до азолів, що має вагомий медичний значення (Alvarez-Moreno C & Le Pape P., 2017; Schoustra S.E. & Verweij P.E., 2019; Godeau C. & Rocchi S., 2019).

Відомо, що азолові фунгіциди, які були виявлені в зразках навколишнього середовища, демонструють активність *in vitro* проти *A. fumigatus*. Ці фунгіциди включають азокназол, епоксиконазол, тебуконазол, протіокназол, дифенконазол, пропіконазол, ципроконазол, прохлораз та імазаліл (Snelders E. & van der Lee H.A., 2012). В наш час проводяться численні дослідження зразків навколишнього середовища на наявність стійких до азолів *A. fumigatus*, однак, присутність азолових фунгіцидів у зразках зазвичай при цьому не визначалась (Bader O. & Groß U., 2015; Toyotome T. & Komatsu R., 2016). Іншими дослідниками встановлено виражену закономірність між концентрацією азолових фунгіцидів та присутністю стійких до азолів

A. fumigatus на лісопильних заводах, зокрема виявлено виражений зв'язок між кількістю резистентних колоній і концентрацією пропіконазолу (Jeanvoine A. & Millon L., 2017). Подібні результати були отримані при дослідженні азолових фунгіцидів у зразках, взятих на квіткових полях Колумбії (Alvarez-Moreno C & Le Pape P., 2017). Водночас для подальшого аналізу та використання отриманих результатів у сільськогосподарській, ветеринарній та клінічній практиці, необхідне більш детальне дослідження механізмів формування резистентності до протигрибкових препаратів у даних мікроорганізмів.

В одному з досліджень представники роду *Fusarium* показали первинну або вторинну резистентність практично до всіх протигрибкових препаратів, які зараз використовуються (азолів, ехінокандинів та полієнів) (Al-Hatmi A.M.S & Hoog G.S., 2016). Мікроорганізм, стійкий до впливу препарату, описується як такий, що має первинну або внутрішню резистентність. Вторинна резистентність розвивається у відповідь на вплив антимікробного агента (White T.C. & Bowden R.A., 1998). Обидва ці механізми були описані для даного роду грибів, хоча молекулярні механізми внутрішньої резистентності залишаються невідомі. Вторинна стійкість до азолів була продемонстрована у *A. fumigatus* і зазвичай залежить від зміненої експресії *CYP51*, гену, який кодує стерин 14 α -деметилазу (Pérez-Cantero, A. & Capilla J., 2020). В роді *Fusarium* є три аналогічні *CYP51* гени, які позначаються як *CYP51A*, *CYP51B* та *CYP51C*. У *F. graminearum*, виділеного зі зразків сільськогосподарських об'єктів, описано надекспресію *CYP51A* в присутності тебуконазолу (Becher, R. & Wirsal S.G.R., 2011). Останні дані показують, що рівні мРНК *CYP51A* *F. keratoplasticum* підвищуються в ~ 6500 разів у відповідь на азолові протигрибкові препарати для компенсації втрати *CYP51B* функції за рахунок інгібування азолу. Також було зафіксовано виражений зв'язок резистентності до вориконазолу з делецією промотору *CYP51A* розміром 23 bp в ізолятах *F. keratoplasticum* (James J.E. & Cannon R.D., 2020). Лінійно-специфічні (LS) хромосоми

були описані в кількох патогенних для рослин нитчастих грибах. Недавнє дослідження виявило наявність LS у двох клінічних штамів *F. oxysporum*, які відіграють важливу роль у адаптації ніші та резистентності, наприклад, подвоєння генів, що кодують синтез ергостеролу і, крім того, понад 70 копій генів, що кодують різні ефлюксні насоси (Zhang Y. & Coleman J.J., 2020).

Крім того, нещодавно повідомлялося, що кілька генів *F. oxysporum* і *F. solani*, пов'язаних з механізмами протигрибкової резистентності, такими як шляхи синтезу ергостеролу, ефлюксні насоси ліків, реакція на окислювальний стрес і біосинтез клітинної стінки, диференційовано регулювалися під час лікування препаратом амфотерицином В (АМВ) і позаконазолом (PSC) (Castillo-Castañeda A. & Celis Ramírez A.M., 2020).

З кінця 2000-х років в Європі все частіше повідомляють про стійкість *Aspergillus fumigatus* до триазолів. Зростання кількості стійких *Aspergillus* також може бути пов'язане зі змінами в популяції пацієнтів, зокрема збільшенні кількості осіб зі зниженим імунітетом, таких як хворі на ВІЛ/СНІД, реципієнтів трансплантатів, хворих на рак або приймаючих імунодепресанти. Ці групи пацієнтів мають підвищений ризик розвитку грибкових інфекцій, включаючи інфекції *Aspergillus* і можуть бути більш вразливі до стійких штамів грибів. Ця нова проблема системи охорони здоров'я виникає двома різними шляхами: набуття резистентності *in vivo* – як наслідок тривалого лікування медичними азолами або *de novo* – виділення стійкого штаму безпосередньо з навколишнього середовища, пов'язане з широким використанням азолових фунгіцидів у сільському господарстві. Другий шлях набуття резистентності був спочатку описаний у Нідерландах, а потім про нього було повідомлено в кількох країнах Європи, Азії та Африки, що може пояснити нещодавню появу стійких *A. fumigatus* у пацієнтів, які раніше не отримували азолів (Meis, J. F. & Verweij P.E., 2016). У Європі було виявлено зв'язок між використанням азолів у навколишньому середовищі та розвитком перехресної резистентності до медичних триазолів через мутації

TR_{34/L98H} і TR_{46/Y121F/T289A} в гені *cup51A* та у його промоторній ділянці (Snelders E., 2009). Нещодавно повідомлялося про мутації TR_{34/L98H} і TR_{46/Y121F/T289A} у штамів *A. fumigatus*, виділених у США (Wiederhold N. P., 2016).

У сільському господарстві можуть відбуватись зміни, які створюють умови, що сприяють росту та розмноженню представників роду *Aspergillus*. Наприклад, збільшена вологість, нераціональне використання ґрунтів, неправильне зберігання сільськогосподарських продуктів тощо можуть сприяти збільшенню популяції штамів *Aspergillus*. Дослідження на наявність стійких до азолів штамів *A. fumigatus*, пов'язаних із застосуванням азолових фунгіцидів, проводились у Колумбії. Зразки ґрунту були зібрані з клумб, квіткових полів і громадських садів на околицях, передмістях і в центрі міста Боготи. З 86 відібраних проб ґрунту, в 17 (19,8%) виявлено присутність *A. fumigatus*, з яких вісім (9,3%) містили 40 штамів, здатних рости на середовищах, що містять ітраконазол та/або вориконазол. Усі штами, стійкі до триазолу, крім одного, були виділені із зразків ґрунту, зібраного з квіткових полів і клумб (39/40). Важливо, що більшість з них мали механізми молекулярної стійкості TR_{46/Y121F/T289A}, TR_{34/L98H} і TR₅₃, а один штам, стійкий до азолу, мав ген *cup51A* дикого типу. Зразки ґрунту з квіткових полів і грядок містили 4 азольні фунгіциди (пенконазол, дифенконазол, тетраконазол і тебуконазол). Результати даного дослідження підкреслюють необхідність проведення широких досліджень для визначення резистентних до азолів *A. fumigatus* та їх поширеність як у клінічних зразках, так і в зразках, отриманих з навколишнього середовища (Alvarez-Moreno C & Le Pape P., 2017).

Висновки

Концепція One Health може забезпечити ефективний підхід у питанні у боротьби з мікробною резистентністю – однією з 10 найбільших глобальних загроз громадському здоров'ю (World Health Organization, 2020).

Комплексні дослідження щодо фузаріозу тварин і рослин життєво важливі для розуміння відповідних інфекцій людини. Фунгіциди контролюють грибові захворювання, але ба-

гато фунгіцидів мають спільну цільову дію з протигрибковими засобами. Це пояснює, чому масове використання фунгіцидів у сільському господарстві є ризикованим у плані розвитку стійкості до протигрибкових засобів у клінічній практиці. Щоб правильно розпізнати фузаріоз у людей, тварин і рослин, епідеміологічний аналіз та мікробіологічні дослідження повинні бути проведені в усіх сегментах. Урядові, сільськогосподарські, клінічні та ветеринарні органи повинні розпочати спільні дії, щоб забезпечити виконання підходу «Єдиного здоров'я» щодо фузаріозу. Дана концепція має інтегрувати питання грибових захворювань в системи охорони здоров'я і покращити міждисциплінарні дослідження, які включають пацієнта, навколишнє середовище та взаємозв'язок між усіма елементами, які мають вплив у сільському господарстві, а також на захворювання людей і тварин.

Досягнутий синергізм сприятиме розвитку системи охорони здоров'я шляхом прискорення впровадження нових принципів біомедичних досліджень, розширення бази наукових знань, покращення медичної освіти та клінічної допомоги. При правильному використанні це допоможе захистити здоров'я та врятувати мільйони життів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

Згода на публікацію

Дотримано усіх правил та положень комітету з етики наукових публікацій (COPE).

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2273-3331](https://orcid.org/0000-0002-2273-3331) (A, B, C, D, E, F)

Anastasiia Hrynzovska

[0000-0002-8310-8011](https://orcid.org/0000-0002-8310-8011) (B, C, D, E, F) Vitalii

Bobur

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЖИТЕПАТЯ

Al-Hatmi, A.M.S.; Meis, J.F.; de Hoog, G.S. Fusarium: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005464.

Alvarez-Moreno, C.; Lavergne, R.A.; Hagen, F.; Morio, F.; Meis, J.F.; Le Pape, P. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* harboring TR 34 /L98H, TR 46 /Y121F/T289A and TR 53 mutations related to flower fields in Colombia. *Sci. Rep.* 2017, 7, 1–8.

Anaissie, E.J.; Kuchar, R.T.; Rex, J.H.; Francesconi, A.; Kasai, M.; Müller, F.C.; Lozano-Chiu, M.; Summerbell, R.C.; Dignani, M.C.; Chanock, S.J.; et al. Fusariosis Associated with Pathogenic *Fusarium* Species Colonization of a Hospital Water System: A New Paradigm for the Epidemiology of Opportunistic Mold Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 33, 1871–1878.

Azevedo, M.M.; Faria-Ramos, I.; Cruz, L.C.; Pina-Vaz, C.; Gonçalves Rodrigues, A. Genesis of Azole Antifungal Resistance from Agriculture to Clinical Settings. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 7463–7468.

Bader O, Tünnermann J, Dudakova A, Tangwattanachuleeporn M, Weig M, Groß U. Environmental isolates of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4356–9.

Becher, R.; Weihmann, F.; Deising, H.B.; Wirsal, S.G.R. Development of, a novel multiplex DNA microarray for *Fusarium graminearum* and analysis of azole fungicide responses. *BMC Genom.* 2011, 12, 1–17.

Cafarchia, C.; Paradies, R.; Figueredo, L.A.; Iatta, R.; Desantis, S.; Di Bello, A.V.F.; Zizzo, N.; van Diepeningen, A.D. *Fusarium* spp. in Loggerhead Sea Turtles (*Caretta caretta*): From Colonization to Infection. *Vet. Pathol.* 2020, 57, 139–146.

Carter, C.D.; Barr, B.A. Infection control issues in construction and renovation. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997, 18, 587–596

Castillo-Castañeda, A.; Cañas-Duarte, S.J.; Guevara-Suarez, M.; Guarro, J.; Restrepo, S.; Celis Ramírez, A.M. Transcriptional response of *Fusarium oxysporum* and *Neocosmospora solani* challenged with amphotericin B or posaconazole. *Microbiology* 2020, 166, 1–11.

Dean R.; Van Kan, J.A.L.; Pretorius, Z.A.; Hammond-Kosack, K.E.; Di Pietro, A.; Spanu, P.D.; Rudd, J.J.; Dickman, M.; Kahmann, R.; Ellis, J.; et al. The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology. *Mol. Plant Pathol.* 2012, 13, 414–430.

Elvers, K.T.; Leeming, K.; Moore, C.P.; Lappin-Scott, H.M. Bacterial-fungal biofilms in flowing water photo-processing tanks. *J. Appl. Microbiol.* 1998, 84, 607–618.

Godeau, C.; Reboux, G.; Scherer, E.; Laboissiere, A.; Lechenault-Bergerot, C.; Millon, L.; Rocchi, S. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the hospital: Surveillance from flower beds to corridors. *Am. J. Infect. Control* 2019, 48, 2019–2021.

Gullino M.L.; Daughtrey, M.L.; Garibaldi, A.; Elmer, W.H. *Fusarium* wilts of ornamental crops and their management. *Crop Prot.* 2015, 73, 50–59.

Haas D Lesch S Buzina W et al. . Culturable fungi in potting soils and compost. *Med Mycol* 2016; 54:825–34.

James, J.E.; Lamping, E.; Santhanam, J.; Milne, T.J.; Abd Razak, M.F.; Zakaria, L.; Cannon, R.D. A 23 bp *cyp51A* Promoter Deletion Associated With Voriconazole Resistance in Clinical and Environmental Isolates of *Neocosmospora keratoplastica*. *Front. Microbiol.* 2020, 11, 1–15.

Jeanvoine A, Rocchi S, Reboux G, Crini N, Crini G, Millon L. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in sawmills of Eastern France. *J Appl Microbiol.* 2017;123:172–84.

Katie Dunne and others, Intercountry Transfer of Triazole-Resistant *Aspergillus fumigatus* on Plant Bulbs, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 1, 1 July 2017, Pages 147–149, <https://doi.org/10.1093/cid/cix257>

Lavergne R- A, Morio F, Favennec L, Dominique S, Meis JF, Gargala G, et al. First description of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to TR46/Y121F/T289A mutation in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4331–5.

Litvinov, N.; da Silva, M.T.N.; van der Heijden, I.M.; Graça, M.G.; Marques de Oliveira, L.; Fu, L.; Giudice, M.; Zilda de Aquino, M.; Odone-Filho, V.; Marques, H.H.; et al. An outbreak of invasive fusariosis in a children's cancer hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015, 21, 268.e1–268.e7.

Meis, J. F., Chowdhary, A., Rhodes, J. L., Fisher, M. C. & Verweij, P. E. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus* . *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 371(1709), doi: 10.1098/rstb.2015.0460 (2016)

Nelson, P.E.; Dignani, M.C.; Anaissie, E.J. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin. Microbiol. Rev.* 1994, 7, 479–504.

Nucci, M.; Anaissie, E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, 20, 695–704.

One Health Initiative One Health Initiative Will Unite Human and Veterinary Medicine. Available online: <http://www.onehealthinitiative.com>

Pérez-Cantero, A.; López-Fernández, L.; Guarro, J.; Capilla, J. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: Update and recent advances. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55, 1–10.

Prigitano A Venier V Cogliati M De Lorenzis G Esposto MC Tortorano AM . Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the environment of northern Italy, May 2011 to June 2012. *Euro Surveill* 2014; 19:20747.

Sáenz, V.; Alvarez-Moreno, C.; Pape, P.L.; Restrepo, S.; Guarro, J.; Ramírez, A.M.C. A One Health Perspective to Recognize Fusarium as Important in Clinical Practice. *J. Fungi* 2020, 6, 235. <https://doi.org/10.3390/jof6040235>

Sáenz, V.; Alvarez-Moreno, C.; Pape, P.L.; Restrepo, S.; Guarro, J.; Ramírez, A.M.C. A One Health Perspective to Recognize Fusarium as Important in Clinical Practice. *J. Fungi* 2020, 6, 235. <https://doi.org/10.3390/jof6040235>

Sahay, P.; Singhal, D.; Nagpal, R.; Maharana, P.K.; Farid, M.; Gelman, R.; Sinha, R.; Agarwal, T.; Titiyal, J.S.; Sharma, N. Pharmacologic therapy of mycotic keratitis. *Surv. Ophthalmol.* 2019, 64, 380–400.

Schoustra, S.E.; Debets, A.J.M.; Rijs, A.J.M.M.; Zhang, J.; Snelders, E.; Leendertse, P.C.; Melchers, W.J.G.; Rietveld, A.G.; Zwaan, B.J.; Verweij, P.E. Environmental hotspots for azole resistance selection of *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2019, 25, 1347–1353.

Short, D.P.G.; O'Donnell, K.; Zhang, N.; Juba, J.H.; Geiser, D.M. Widespread occurrence of diverse human pathogenic types of the fungus *Fusarium* detected in plumbing drains. *J. Clin. Microbiol.* 2011, 49, 4264–4272.

Singh, R.P.; Singh, P.K.; Rutkoski, J.; Hodson, D.P.; He, X.; Jørgensen, L.N.; Hovmøller, M.S.; Huerta-Espino, J. Disease Impact on Wheat Yield Potential and Prospects of Genetic Control. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2016, 54, 303–322.

Snelders E, Camps SM, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GH, van der Lee HA, et al. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS One.* 2012;7:e31801.

Snelders, E. et al. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 4053–7, doi: 10.1128/AEM.00231-09 (2009)

Tosti, A.; Piraccini, B.M.; Lorenzi, S.; Iorizzo, M. Treatment of nondermatophyte mold and *Candida onychomycosis*. *Derm. Clin.* 2003, 21, 491–497

Toyotome T, Fujiwara T, Kida H, Matsumoto M, Wada T, Komatsu R. Azole susceptibility in clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* from eastern Hokkaido, Japan. *J Infect Chemother.* 2016;22:648–50.

Trinh P, Zaneveld JR, Safranek S, Rabinowitz PM. 2018. One Health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: a mini-review. *Front Public Health* 6:235.

White, T.C.; Marr, K.A.; Bowden, R.A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11, 382–402.

Wiederhold, N. P. et al. First Detection of TR34 L98H and TR46 Y121F T289A Cyp51 Mutations in *Aspergillus fumigatus* isolates in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 54, 168–71, doi: 10.1128/JCM.02478-15 (2016).

Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. 2005. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 11:1842–1847.

World Health Organization. 2020. 10 global health issues to track in 2021. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021>.

Wu, F. Measuring the economic impacts of *Fusarium* toxins in animal feeds. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2007, 137, 363–374.

Zhang, Y.; Yang, H.; Turra, D.; Zhou, S.; Ayhan, D.H.; DeJulio, G.A.; Guo, L.; Broz, K.; Wiederhold, N.; Coleman, J.J.; et al. The genome of opportunistic fungal pathogen *Fusarium oxysporum* carries a unique set of lineage-specific chromosomes. *Commun. Biol.* 2020, 3, 1–12.

Modern views on the problem of antifungal resistance of strains of fungi of the genera *Fusarium* and *Aspergillus* in the context of the concept of One Health

Hrynzovska Anastasiia¹, Bobyr Vitalii²

¹Postgraduate student, department of microbiology, virology and immunology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Doctor of Science, Professor, department of microbiology, virology and immunology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

*Abstract: the «One Health» concept integrates human, animal and environmental health and emphasizes the need for collaboration between different sectors such as medicine, veterinary medicine, ecology, public health and other sciences to achieve greater understanding and management of common health threats. This concept arose from the realization that many diseases, including infectious diseases, cancer and mental disorders, have common roots related to the state of the ecosystem. For example, the spread of infectious diseases can be caused by climate changes, loss of biodiversity, inappropriate use of antibiotics, xenobiotics, and other factors. In addition, pathogens of animal diseases can also acquire pathogenic properties and pose a threat to public health. «One Health» implements such an approach to health, which instead of the traditional vertical approach is system-oriented, it encourages comprehensive actions to prevent and control disease at different levels. This approach includes comprehensive medical diagnostics, monitoring, research and coordination, as well as strengthening cooperation between scientists, doctors, veterinarians, ecologists and other specialists. Undoubtedly, an important issue in the context of the implementation of the «One Health» concept is the study of the formation of resistance to antifungal drugs in microscopic fungi, including representatives of the genera *Fusarium* and *Aspergillus*. The ratio of natural to artificial resistance can be highly variable among different fungal strains, even within the same species or genus. This is due to the genetic diversity of fungi and their ability to mutate and adapt to new conditions. Considering these factors, it is important to constantly monitor the resistance of mycelial fungi to antifungal drugs and detect the emergence of new resistant strains. This will make it possible to use antimicrobials correctly and provide effective treatment.*

Keywords: [One Health](#), [Fusarium](#), [Aspergillus](#), [strain](#), [prevalence](#).



Copyright: © 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an **open access** article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)