

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК 616.5-002.828:575.22:616-07

На правах рукописи

**АЙМОЛДИНА АЛМА АМАНЖОЛОВНА**

**Влияние генотипов дерматофитов на течение микозов кожи**

8D10102 – Медицина

Диссертация на присуждение степени  
доктора философии PhD

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Г.Р. Батпенова

Научные консультанты  
доктор PhD.,  
асс. профессор  
В.С. Киян

доктор PhD,  
Т.О. Алгазина

Зарубежный консультант  
MD,  
N. Konnikov

Республика Казахстан  
Астана, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1 Эпидемиология дерматофитий в мире и Казахстане.....	12
1.2 Классификация дерматофитов.....	20
1.3 Факторы, предрасполагающие к возникновению дерматофитии.....	24
1.4 Диагностика дерматофитных инфекций.....	29
1.5 Клинические проявления дерматофитии.....	35
1.6 Современное состояние устойчивости дерматофитов к антимикотическим препаратам.....	38
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	46
2.1 Общая характеристика материала.....	46
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Анкетирование.....	48
2.2.2 Оценка дерматологического статуса у пациентов.....	49
2.2.3 Микроскопическое и культурально-морфологическое исследование клинического материала.....	50
2.2.4 Молекулярно-генетические методы.....	51
2.2.5 Определение чувствительности дерматофитов к противогрибковым препаратам.....	54
2.3 Методы статистической обработки.....	57
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	61
3.1 Общая характеристика пациентов с дерматофитией.....	61
3.2 Результаты микроскопического и культурально-морфологического исследования.....	65
3.3 Анализ социальных и эпидемиологических факторов у пациентов....	71
3.3.1 Анализ факторов риска дерматофитии у детей и построение прогностической модели.....	71
3.3.2 Анализ факторов риска дерматофитии у взрослых и построение прогностической модели.....	79
3.4 Результаты молекулярной идентификации возбудителей дерматофитий.....	87
3.5 Анализ in vitro чувствительности к системным противогрибковым препаратам.....	97
3.6 Алгоритм диагностики и ведения пациентов с дерматофитией с учетом рецидивирующих и персистирующих форм.....	107
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	112
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	115
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b> – Авторские свидетельства.....	133
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b> – Акты внедрения.....	136
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В</b> – Решение ЛКБ НАО МУА.....	142

<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г</b> – Анкета для выявления социальных и эпидемиологических факторов у пациентов с грибковыми заболеваниями кожи.....	143
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Д</b> – Анкета-шкала для клинической оценки риска дерматофитии у детей.....	145
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Е</b> – Анкета-шкала для клинической оценки риска дерматофитии у взрослых.....	146
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Ж</b> – Примеры паспортов штаммов дерматофитов, выделенных в ходе исследования (GenBank) .....	147
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ И</b> – Нуклеотидные последовательности ITS-региона 20 штаммов дерматофитов, выделенных в ходе исследования.....	150

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Хельсинская декларация «Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологическое исследование с участием людей» (принята в г. Хельсинки, 1964 г., пересмотрена в Токио, 1975 г.; г. Венеции, 1983 г.; Гонконге, 1989 г.).

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 24 июня 2021 года, №52-VII.

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 21 мая 2022 года, №123-VII.

Закон Республики Казахстан. О персональных данных и их защите: принят 21 мая 2013 года, №94-V.

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice, GCP)», GCP СТ РК 1616-2006.

Об утверждении стандарта организации оказания дерматовенерологической помощи в Республике Казахстан: приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 марта 2023 года, № 43.

Клинический протокол диагностики и лечения “Дерматофитии”: одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 5 декабря 2018 года, протокол №48.

ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

РИ-МУА-48-20. Требования к содержанию и оформлению PhD докторской диссертации.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Антимикотик** – препарат, применяемый для лечения грибковых инфекций.

**Генотип дерматофитов** – совокупность молекулярно-генетических признаков, определяемых методом ПЦР-амплификации и секвенирования ITS-региона рДНК, позволяющих отнести изолят к определённому виду или линейному кластеру.

**Дерматофиты** – патогенные грибы, поражающие кератинизированные ткани (кожу, волосы, ногти) и вызывающие заболевания, известные как дерматофитии.

**Дикий тип** – это клинические изоляты дерматофитов, не обладающие приобретёнными механизмами устойчивости и демонстрирующие природный уровень чувствительности к противогрибковым препаратам.

**Инокулят** – часть клеточной структуры или суспензии клеток, вводимых в соответствующую среду, дающая начало новой культуре.

**Микоз** – болезни человека и других животных, вызываемые паразитическими грибами. Различают микозы кожи и ногтей (дерматомикозы) и микозы внутренних органов (глубокие микозы).

**Пациент** – физическое лицо, являющееся (являвшееся) потребителем медицинских услуг.

**Праймер** – короткий фрагмент нуклеиновой кислоты (олигонуклеотид), комплементарный ДНК- или РНК-мишени, служащий затравкой для синтеза комплементарной цепи с помощью ДНК-полимеразы (при репликации ДНК).

**Резистентность к противогрибковым препаратам** – отсутствие фунгистатического или фунгицидного действия антимикотика на грибок.

**Секвенирование биополимеров** – определение их аминокислотной или нуклеотидной последовательности (от лат. sequentum – последовательность).

**Штамм** – чистая культура микроорганизмов, таких как грибы, выделенная из определённого источника и идентифицированная с использованием современных методов классификации.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВЧГ	– волосистая часть головы
ДИКЖ	– дерматологический индекс качества жизни
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
дНТФ	– дезоксинуклеозидтрифосфат
КРС	– крупный рогатый скот
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МРС	– мелкий рогатый скот
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ABC	– ATP-binding cassette/АТФ-связывающая кассета
AOR	– Adjusted Odds Ratio/скорректированное отношение шансов
AUC	– Area Under the Curve/площадь под кривой
CLSI	– Clinical and Laboratory Standards Institute/Институт клинических и лабораторных стандартов
COR	– crude Odds Ratio/грубое отношение шансов
СТАВ	– hexadecyltrimethylammonium bromide/гексадецилтриметиламмоний бромид
EUCAST	– European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам
ECOFF	– Epidemiological cut-off/эпидемиологические пороговые значения
GM-МИК	– геометрическое среднее минимальной ингибирующей концентрации
IQR	– Interquartile range/межквартильный размах
ITS	– Internal transcribed spacer/внутренний транскрибируемый спейсер
NPV	– Negative Predictive Value/Отрицательная прогностическая ценность
PPV	– Positive Predictive Value/Положительная прогностическая ценность
SPSS	– Statistical Package for Social Science/Статистический пакет для общественных наук
SQLЕ	– скваленэпоксидаза
VIF	– Variance Inflation Factor/фактор инфляции дисперсии

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В дерматологической структуре заболеваемости грибковые болезни занимают второе место после пиодермий и составляют до 42% заболеваний кожи (А.С. Зыбарева, 2019). Проблема дерматомикозов приобретает большую актуальность в связи с многообразием путей передачи возбудителей и их высокой устойчивостью во внешней среде, изменением иммунного ответа организма человека (А. Khurana и др., 2019).

Повышение заболеваемости поверхностными дерматомикозами обусловлено рядом причин: наличием сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, сосудистая недостаточность и др.); приемом антибиотиков, цитостатиков и др. химиотерапевтических препаратов; устойчивостью возбудителей к антимикотикам (S. Araya и др., 2020). Такие факторы, как климат, пол, возраст, образ жизни, миграция людей, культурные привычки и социально-экономический статус также влияют на распространенность дерматофитных инфекций (В.А. Alshehri и др., 2021).

Кроме того, глобальной проблемой общественного здравоохранения становятся резистентные к лечению дерматофитии, вызванные *Trichophyton rubrum* или *Trichophyton mentagrophytes*. Это явление приобрело особенное распространение в эндемичных районах, таких как Индия. В Европе и других развитых странах также было зарегистрировано несколько случаев. По имеющимся данным, резистентность возбудителей грибковой инфекции кожи к противогрибковым препаратам в большинстве случаев имеет генетическую основу и является одной из причин неэффективности противогрибковой терапии дерматомикозов (R. Sacheli, Narag S., 2020). Также имеются данные о появлении новых возбудителей и атипичных форм дерматофитий, отмечается рост числа случаев дерматомикозов, резистентных к лечению (А. Ю. Сергеев и др., 2021; Salehi Z. и др., 2021).

В Казахстане видовой спектр возбудителей дерматофитий изучался в 2008 году Е. А. Сундеевой и в 2010 году А. Т. Карибаевой, однако учеными не проводился анализ чувствительности различных видов дерматофитов к антимикотическим препаратам.

Таким образом, учитывая рост числа случаев дерматомикозов и высокую частоту рецидивирующих и устойчивых форм дерматофитной инфекции, возникает необходимость изучения влияния генотипов возбудителей на течение дерматофитий.

**Цель исследования:** Установить взаимосвязь течения микозов кожи с генотипами дерматофитов.

### **Задачи исследования**

Реализация указанной цели осуществлялась посредством последовательного решения следующих конкретных задач:

1. Изучить клиническую картину и эпидемиологические данные у пациентов с дерматофитиями.
2. Провести молекулярную идентификацию возбудителей дерматофитий и проанализировать их видовое разнообразие у пациентов в г. Астана.

3. Исследовать чувствительность дерматофитов, изолированных в г. Астане, к системным антимикотическим препаратам *in vitro*.

4. Разработать алгоритм диагностики и ведения пациентов с дерматофитией с учетом рецидивирующих и персистирующих форм.

#### **Материалы исследования**

Пациенты с подозрением на дерматофитию (микозы гладкой кожи, микозы волосистой части головы (ВЧГ), микозы крупных складок) – 343 человек. Минимальный размер выборки пациентов, достаточный для получения доказательных данных, был рассчитан в программе Open Epi v3.01.

#### **Критерии включения пациентов в исследование:**

1. Предполагаемый диагноз дерматофитии (микозы гладкой кожи, микозы ВЧГ, микозы крупных складок).

2. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения пациентов из исследования:**

1. Проведение терапии дерматофитии в течение последнего 1 месяца до начала исследования.

2. Беременность.

3. Участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 месяцев.

4. Отсутствие готовности пациента и/или законного представителя к сотрудничеству с врачом-исследователем.

#### **Методы исследования:**

1. Сбор анамнеза – опрос пациентов для выявления социальных факторов, получения анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза.

2. Оценка дерматологического статуса – в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения дерматофитий.

3. Лабораторные методы – микроскопическое и культурально-морфологическое исследование клинического материала с пораженного участка кожи (чешуйки, волосы) для идентификации возбудителей дерматомикозов с определением чувствительности к противогрибковым препаратам (тербинафин, итраконазол) методом EUCAST E.Def 11.0.

4. Молекулярно-генетические методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР) для молекулярной идентификации возбудителей дерматофитий.

5. Методы описательной и сравнительной статистики.

#### **Научная новизна результатов исследования:**

Впервые в г. Астана выполнена комплексная молекулярная идентификация 150 клинических изолятов дерматофитов с подтверждением видовой принадлежности методом ПЦР-секвенирования ITS-региона рДНК и регистрацией штаммов в базе данных GenBank.

Впервые на территории региона выявлен и охарактеризован *Trichophyton indotineae* – дерматофит с признаками сниженной чувствительности к тербинафину.

Впервые в Казахстане проведён *in vitro* анализ чувствительности

дерматофитов к тербинафину и итраконазолу по протоколу EUCAST E.Def 11.0 с выявлением видоспецифических различий и признаков возможного снижения чувствительности у большей части штаммов *Trichophyton indotineae*.

Впервые в Казахстане разработаны две шкалы стратификации риска дерматофитии (для взрослых и для детей), основанные на достоверных эпидемиологических факторах (AOR,  $p < 0,05$ ) и подтверждённые ROC-анализом (AUC взрослой шкалы – 0,749; детской – 0,705). Обе шкалы адаптированы для применения в амбулаторной практике.

#### **Практическая значимость:**

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке и адаптации для амбулаторной практики двух шкал индивидуальной оценки риска дерматофитии (для взрослых и детей), предназначенных для раннего выявления и стратификации пациентов.

Разработанный клинико-диагностический алгоритм может быть рекомендован для применения в амбулаторной и стационарной практике дерматовенерологов, терапевтов и микологов, так как обеспечивает системный подход к ведению пациентов на всех этапах – от первичной оценки до коррекции терапии при рецидивах и персистирующем течении, что способствует повышению эффективности лечения и снижению вероятности повторных обращений.

Комплексный учёт этиологического профиля возбудителей, включая их молекулярную идентификацию, клинико-эпидемиологических факторов и признаков сниженной чувствительности к системным антимикотикам формирует основу для персонализированного подхода к ведению пациентов и может использоваться для оптимизации тактики лечения и рационального использования ресурсов здравоохранения.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Дерматофития у пациентов в г. Астана статистически значимо ассоциирована с рядом эпидемиологических факторов риска ( $p < 0,05$ ). Наиболее значимыми факторами у детей являются: контакт с кошкой, контакт с больным дерматофитией родственником и занятия контактными видами спорта; у взрослых – контакт с больным дерматофитией родственником, посещение массажного салона и половой контакт с инфицированным партнёром. На основе многофакторного анализа разработаны две шкалы индивидуальной оценки риска – отдельно для взрослых (AUC=0,749) и для детей (AUC = 0,705).

2. Молекулярная идентификация 150 изолятов дерматофитов показала доминирование зоофильных видов (67,3%), преимущественно *M. canis*. Антропофильные дерматофиты (в частности, *T. interdigitale* и *T. indotineae*) чаще выявлялись при паховой локализации. Установлена статистически значимая связь между видом возбудителя и каждым из следующих факторов: возрастом пациентов, клинической формой и сезоном манифестации заболевания.

3. *Trichophyton indotineae* был впервые идентифицирован в г. Астана в ходе настоящего исследования, у семи пациентов без миграционного анамнеза,

что может свидетельствовать о локальной циркуляции. Это подчёркивает необходимость внедрения молекулярной диагностики и регулярного мониторинга этиологической структуры дерматофитий.

4. Выявлены видоспецифические особенности чувствительности дерматофитов к тербинафину и итраконазолу *in vitro*. Повышенные значения МИК тербинафина отмечены у 71,4% изолятов *T. indotineae*. Статистически значимые различия между видами подтверждают необходимость видовой идентификации при выборе терапии ( $p < 0,0001$ ).

5. Разработан алгоритм диагностики и ведения пациентов с дерматофитией, включающий клинико-эпидемиологическую оценку, лабораторное подтверждение, молекулярную идентификацию, оценку чувствительности к системным антимикотикам и коррекцию терапии при рецидивах или персистенции инфекции.

**Апробация работы.** Основные материалы работы были представлены в виде доклада на:

– 2-й межвузовской научно-практической конференции «Хронические воспалительные процессы кожи. Междисциплинарные проблемы» (Астана, 2023 – 15 марта);

– 8-м Евразийском конгрессе дерматологии, косметологии и эстетической медицины (Астана, 2023 – 30-31 мая);

– 2-й конференции «INTEDECO. Интегративная дерматовенерология и дерматокосметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 2023 – 22-23 декабря);

– 33-м конгрессе Европейской Академии дерматологии и венерологии (Амстердам, 2024 – 25-28 сентября);

– 1-й международной научно-практической конференции «Astana Medical Forum 2024: Медицина будущего - интеграция науки, образования и практики», посвященной 60-летию юбилею НАО "Медицинский университет Астана" (Астана, 2024 – 14-15 октября);

– 4-й межвузовской научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход: взаимодействие общей практики, дерматовенерологии и смежных дисциплин» (Астана, 2025 – 2 апреля).

– 9-м Евразийском конгрессе дерматологии, косметологии и эстетической медицины (Астана, 2025 – 15-16 мая).

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, из них: 1 статья в издании, индексируемом в информационных базах Scopus и Web of Science; 2 публикации в периодических изданиях Казахстана, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (список 2), 1 тезис в материалах Международной научно-практической конференции. По результатам исследования получено 3 авторских свидетельства (Приложение А), имеется 3 акта внедрения в практическое здравоохранение (Приложение Б).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 132

страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и списка использованных литературных источников. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками, дополнена приложениями.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Эпидемиология дерматофитий в мире и Казахстане

Поверхностные микозы в большинстве случаев вызываются дерматофитами, которые поражают роговой слой эпидермиса, волосы и ногти. Хотя дерматофиты изначально являются сапрофитами, некоторые из них адаптировались к жизни в тканях человека и способны вызывать тяжелые инфекции, особенно у людей с ослабленной иммунной системой [1]. Эти микроорганизмы могут поражать как животных, так и людей, что связано с их способностью разрушать кератин, содержащийся в коже, волосах и ногтях, приводя к развитию дерматофитии. Дерматофиты классифицируются на три основные группы: антропофильные, зоофильные и геофильные [2]. Передача инфекций, вызванных дерматофитами, происходит через прямой контакт с инфицированными людьми (антропофильные виды), животными (зоофильные виды) или через контакт с зараженной почвой (геофильные виды).

Дерматофитии широко распространены по всему миру, но наиболее часто встречаются в тропических регионах, где благоприятные для грибков условия создаются за счет высокой влажности, густонаселенности и недостаточной гигиены. Уровень заразности дерматофитных инфекций варьирует, при этом микоз ВЧГ является наиболее заразной формой, тогда как дерматофитии гладкой кожи, кистей и паховой области наименее трансмиссивны [3]. Известно, что свыше 40 видов дерматофитов и три ключевых рода – *Microsporum*, *Trichophyton* и *Epidermophyton* – могут вызывать дерматофитию у людей [4]. Точная видовая идентификация дерматофитов имеет важное значение как для выявления источника инфекции, так и для назначения адекватного лечения. Например, при дерматомикозе ВЧГ, вызванном антропофильными видами *Trichophyton violaceum* и *Trichophyton soudanense*, системная терапия тербинафином показывает высокую эффективность, в то время как гризеофульвин остается предпочтительным средством для лечения других форм микоза ВЧГ [5].

Одной из распространенных форм дерматофитии является микоз гладкой кожи, которым, по имеющимся данным, страдают от 20 до 25% населения мира [6]. Дерматофиты также являются ведущей причиной онихомикоза (грибковых инфекций ногтей), составляя до 90% случаев в США и Европе [7]. Ранее проведенные исследования показали, что дерматофитии составляют около 25% всех случаев кожных инфекций в Бразилии [8]. Согласно данным, распространенность дерматофитий в Африке варьируется в пределах от 3,4 до 55% [9].

К дерматофитам относятся 52 вида грибов, разрушающих кератин, которые подразделяются на девять родов: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Arthroderma*, *Lophophyton*, *Nannizia*, *Stenomyces*, *Guarromyces* и *Paraphyton*. Среди дерматофитов, поражающих человека, наиболее распространенным возбудителем кожных инфекций стоп, ногтей и тела является *Trichophyton rubrum* [10].

Заболевания, вызванные дерматофитами, известны как «дерматомикозы»

и классифицируются по локализации поражения, как представлено в таблице 1. Трихомикозы, поражающие ВЧГ, чаще диагностируются у детей, тогда как другие формы дерматомикозов преимущественно наблюдаются у взрослых после полового созревания. Это связано с гормональными изменениями, которые стимулируют секрецию кислот сальными железами, уменьшая заболеваемость дерматофитией ВЧГ, но не влияя на другие типы микозов [11].

Таблица 1 – Основные виды дерматомикозов

Дерматофития	Основной возбудитель	Место поражения
Микоз гладкой кожи	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. tonsurans</i> , <i>Microsporum canis</i>	Тело (грудь, лицо, руки и/или ноги)
Микоз стоп	<i>T. rubrum</i> , <i>T. interdigitale</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>	Стопа (подолы или межпальцевые промежутки)
Микоз ВЧГ	<i>T. tonsurans</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>T. violaceum</i> , <i>T. soudanense</i>	ВЧГ
Паховая дерматофития	<i>T. rubrum</i>	Паховые складки
Онихомикоз	<i>T. rubrum</i> , <i>T. interdigitale</i>	Ногти
Примечание – Составлено по источникам [12-16]		

Дерматофитные инфекции регистрируются во всех регионах мира, однако их частота выше в тропических зонах из-за благоприятных условий – высокой температуры и влажности. На развитие дерматофитий влияют такие факторы, как возраст, пол, время года, социально-экономические и культурные условия, а также географические особенности. Предполагается, что в какой-то момент жизни около 10–15% людей инфицируются дерматофитами [17]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 25% мирового населения страдают дерматофитиями [18], и от 30 до 70% взрослых становятся бессимптомными носителями этих инфекций. В западных странах до 90% случаев онихомикоза вызваны дерматофитами, при этом 5–17% связаны с дрожжевыми грибами и 2–3% – с недерматофитными плесневыми грибами. В Южной Европе дерматофиты ответственны за 40-68% случаев онихомикоза, тогда как дрожжевые грибки вызывают 21–55% инфекций. В странах Азии и Ближнего Востока дерматофиты являются причиной 40-48% случаев, 43-46% инфекций вызваны дрожжевыми грибами, и 8-11% – плесневыми грибами. В Африке же преимущественно возбудителями онихомикоза являются дрожжевые грибы [19]. В Северной Америке высокий уровень заболеваемости онихомикозом часто связан с завозом дерматофитов из других регионов, таких как Западная Африка и Юго-Восточная Азия. Дерматомикоз стопы имеет глобальную распространенность, оцениваемую в 5,5%, при этом данный вид инфекции составляет половину всех случаев заболеваний ногтей [20].

Грибковые инфекции ногтей, из которых около 50% обусловлены дерматофитами [21], представляют собой значительную проблему. Согласно оценкам, дерматофития стоп поражает от 30 до 70% мирового населения. Наиболее распространёнными возбудителями этого заболевания являются *T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *Epidermophyton floccosum*, причем

мужчины подвержены ему чаще, чем женщины [22]. Основной причиной дерматомикоза гладкой кожи выступает *T. rubrum*, который является возбудителем 80-90% инфекций, особенно среди мужчин и детей до 15 лет [23]. С возрастом вероятность развития онихомикоза возрастает, что может быть связано с наличием таких факторов, как диабет, ухудшение периферического кровообращения, длительный контакт с грибковыми патогенами, повторные травмы ногтей и сниженная иммунная защита. Также важную роль играет наследственная предрасположенность к онихомикозу [20, p. 525-538].

*E. floccosum* и *Trichophyton rubrum* – дерматофиты с глобальным распространением, причём самым распространённым видом является *T. rubrum* [24]. В некоторых регионах встречаются специфические виды дерматофитов, такие как *T. megninii* в Европе, *Microsporum ferrugineum* в Азии и *T. concentricum* в Южной Америке. Несмотря на региональные особенности, *T. rubrum* продолжает доминировать в большинстве случаев, за исключением Африки, где виды дерматофитов разнообразнее. Наиболее распространёнными видами в африканских микрорегионах являются *T. soudanense* и *Microsporum audouinii* [25].

Эпидемиологические исследования, проводимые в тропических регионах, часто демонстрируют высокую заболеваемость, связанную с *T. rubrum*. В Бразилии инфекции, вызванные *T. rubrum*, наиболее распространены на юге и юго-востоке страны, в то время как в северо-восточных регионах доминируют *T. rubrum*, *T. tonsurans* и *M. canis* [26].

На африканском континенте, в частности в Эфиопии, отмечается высокая частота дерматофитии, что обусловлено не только климатическими условиями, но и низким уровнем социально-экономического развития, перенаселённостью, низкими стандартами гигиены и ограниченным доступом к медицинской помощи [27]. Индия также сталкивается с аналогичными проблемами, и в ней было проведено множество исследований на данную тему [28].

Исследования в Западной Африке среди детей и взрослых, выявили, что *T. mentagrophytes* был наиболее частым возбудителем дерматофитии [29]. В Северной Африке преобладающими видами дерматофитов среди детей и взрослых стали *M. canis* и *T. violaceum* [30]. В Восточной Африке *T. violaceum*, антропофильный дерматофит, был основным возбудителем дерматомикоза головы среди детей, тогда как другие виды, такие как *T. verrucosum*, *M. audouinii*, *T. terrestre*, *T. mentagrophytes* и *T. schoenleinii*, встречались значительно реже [31].

Исследования, проведённые среди детей в Центральной Африке, показали, что наиболее частым возбудителем дерматофитию головы был *T. soudanense*. В частности, в одном из исследований, проведённом в Центральноафриканской Республике, *M. audouinii* оказался основным видом, вызывающим микоза ВЧГ. Реже у детей также выделялись такие виды, как *T. rubrum*, *T. tonsurans* и *M. audouinii* [32]. В южной части Африки наиболее частыми возбудителями дерматофитии головы у детей были *T. violaceum* и *M. audouinii*, хотя в некоторых случаях выявлялись и другие виды, включая *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. yaoundei*, *M. gypseum* и *M. canis* [33]. В одном

исследовании, проведенном среди учащихся начальной школы в Анцирабе (Мадагаскар), было зафиксировано наличие антропофильного вида *T. tonsurans* (88%) и двух редких геофильных видов – *M. boullardii* (также известного как *M. fulvum*, 24%) и *T. terrestre* (6%) [34].

Среди взрослого населения в Западной Африке было установлено, что несколько видов дерматофитов, таких как *T. soudanense*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *M. audouinii*, *M. canis* и *E. floccosum*, вызывали дерматомироз гладкой кожи. Наиболее распространёнными возбудителями дерматофитии гладкой кожи у взрослых в Северной Африке оказались *T. violaceum*, *T. rubrum* и *M. canis* [35]. В то же время из кожных поражений пациентов в этом регионе были выделены такие виды, как *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*. В Египте *T. violaceum* был наиболее распространённым видом дерматофитов (56,9%), обнаруженным у взрослых людей с дерматомирозом головы [36].

В Восточной Африке одно исследование выявило, что среди взрослых в Аддис-Абебе наиболее частыми случаями дерматофитии были онихомироз у женщин и дерматомироз головы у молодых мужчин, с преобладанием возбудителя *T. violaceum* [2, p. 653419]. В южной части Африки, согласно 8-летнему обследованию в Претории, *T. rubrum* (27%) оказался основным патогеном, выявленным среди пациентов больниц и частных врачей. В северной части Малави, согласно исследованию 1987–1989 годов, у 1,5-2,5% населения в округе Каронга были диагностированы с дерматофитией лица, гладкой кожи или паховой области. Преобладал вид *M. audouinii* (57%), а *T. rubrum* встречался крайне редко (около 1%). Интересно, что в данном регионе наиболее распространённым видом дерматофитов, поражавших генитальную область, оказался *E. floccosum* (56%) [31, p. 145-160].

Согласно исследованиям индийских авторов Verma S. и др. (2017), при дерматофитии ВЧГ были выделены такие дерматофиты, как *T. violaceum* и *T. mentagrophytes*. Онихомироз отмечен как вторая по распространенности дерматофитная инфекция в северных регионах страны, где преобладающими возбудителями являются *T. tonsurans*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и *T. violaceum*. Выявлен стабильный рост числа инфекций, вызванных *T. mentagrophytes*, который стал ведущим возбудителем дерматофитий, опережая *T. rubrum* [37]. В Индии *T. violaceum* считается основным возбудителем дерматомирозов головы на Индийском субконтиненте. *M. gypseum* представляет собой редкий геофильный грибок, вызывающий дерматомироз лица в Бразилии и обнаруженный также как почвенный сапрофит в штате Химачал, Индия [38]. Несмотря на то, что этот грибок встречается нечасто, он постоянно присутствует в данном географическом регионе. Также имеются сообщения о недавних случаях инфекции, вызванной *T. tonsurans*, который ранее был зарегистрирован в субгималайском регионе в 2008-2009 гг. [39].

Наиболее частыми возбудителями инфекции ногтей в Европе являются антропофильные виды *T. rubrum*, за которыми следует *T. interdigitale*. При поражениях головы часто выявляются антропофильные виды, такие как

*M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* и *T. soudanense*, а также зоофильные виды, такие как *M. canis*. *Trichophyton tonsurans* является основным возбудителем дерматомикозов головы в США и Великобритании, в то время как в таких европейских странах, как Бельгия, чаще встречается *Microsporum audouinii*. Инфекции кожи могут вызываться как антропофильными, так и зоофильными штаммами, особенно *T. rubrum*, комплексом *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* или *M. canis*. В редких случаях этиологическими агентами могут быть геофильные виды, такие как *Microsporum gypseum* [40].

По данным казахстанской исследовательницы Сундеевой Е.А. (2008), среди возбудителей дерматофитии в Восточном Казахстане доминируют *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton flacosum*, а также наблюдается рост числа случаев, вызванных *Trichophyton rubrum*. Автор связывает встречаемость редких видов возбудителей в Усть-Каменогорском регионе с особенностями местности, в частности, с наличием горной и лесостепной зоны, а также резко континентальным климатом и экологическими условиями, что способствует выживанию занесенных возбудителей [41]. В более позднем исследовании, проведенном казахстанскими учеными Нусиповой Е. и др. (2017), обнаружено, что *Trichophyton rubrum* является наиболее частым возбудителем дерматомикозов головы и гладкой кожи, в то время как *Epidermophyton floccosum* выявляется как наиболее частый возбудитель пахового дерматомикоза. Установлено, что к основным переносчикам грибка *Trichophyton rubrum* относятся мелкие домашние животные, такие как кошки и собаки, тогда как заражение *Epidermophyton floccosum* происходит при посещении общественных бань, саун и половым путем [42].

Дерматофитии имеют разнообразное распределение по всему миру, что указывает на различия в географическом распространении этих заболеваний. В 2017 году американскими исследователями К. Urban и др. было проведено исследование заболеваемости дерматомикозами в 195 странах и регионах с использованием данных глобальной бремени болезней (Global Burden of Disease database). По результатам исследования было установлено, что глобальная распространенность кожных грибковых заболеваний среди обоих полов составляет около 750 миллионов человек. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости грибковыми заболеваниями кожи составил 54,86 (95% ДИ 21,82–114,22) на 100 000 человек для общего населения, 56,48 (22,37-117,36) для мужчин и 53,17 (21,17-110,51) для женщин [43].

Заболеваемость в зависимости от возраста имеет асимметричное распределение вправо, при этом наибольший пик заболеваемости наблюдается в возрастной группе от 1 до 5 лет. Исследователи заключают, что высокие показатели заболеваемости в этой возрастной группе подчеркивают необходимость пересмотра глобальных медицинских и санитарных мероприятий, которые могут не полностью удовлетворять потребности детей с кожными грибковыми инфекциями. Мужчины демонстрируют более высокую заболеваемость дерматофитиями в молодом возрасте, в то время как у женщин показатель заболеваемости увеличивается с возрастом. Глобальные

стандартизованные по возрасту показатели дерматомикозов варьируются между суперрегионами, однако мужчины имеют более высокие показатели заболеваемости, чем женщины, во всех регионах. Африка к югу от Сахары продемонстрировала самые высокие показатели как для мужчин, так и для женщин по сравнению со всеми другими суперрегионами (89,3 и 78,42 на 100 000 человек соответственно). В суперрегионе с высоким уровнем дохода, который включает южную часть Латинской Америки, Западную Европу, высокоразвивающиеся страны Северной Америки, Австралию и южную часть Тихоокеанского региона с высоким уровнем дохода, отмечен самый низкий уровень заболеваемости дерматофитиями (33,12 на 100 000 для мужчин и 30,16 для женщин).

В список десяти стран с самым высоким стандартизованным по возрасту показателем заболеваемости дерматомикозами на 100 000 человек вошли Мали (122), Эфиопия (100), Центральноафриканская Республика (94), Гвинея-Бисау (93), Гвинея (89), Чад (88), Нигер (86), Нигерия (85), Зимбабве (84) и Сенегал (82). Из этих стран с наибольшей грибковой нагрузкой Нигер, Чад, Мали и Гвинея имеют один из самых низких социодемографических индексов [44].

Согласно данным, предоставленным Национальным научным центром развития здравоохранения имени С. Каирбековой, уровень заболеваемости грибковыми заболеваниями кожи в Республике Казахстан в 2023 году составил 63,3 на 100 000 человек [45].

В исследовании с 67 иракскими пациентами, страдающими различными дерматомикозами, наибольшее распространение имела дерматофития стоп (45,1%), за которой следовали дерматомикозы рук (22,2%), дерматомикозы головы (11,8%), дерматомикозы гладкой кожи (7,8%), дерматомикозы ног (5,9%) и дерматомикозы лица и паховой области (3,57%) [46]. В провинции Минуфия в Египте среди школьников наиболее частой клинической формой дерматофитии является дерматофития ВЧГ, встречающаяся в 1,01% случаев. В Саудовской Аравии наиболее распространенными инфекциями в Восточной провинции были дерматомикоз гладкой кожи и паховый дерматомикоз [47].

Среди 115 пациентов с грибковыми инфекциями кожи в Багдаде наиболее часто встречалась дерматофития гладкой кожи (26,7%), тогда как дерматофития рук наблюдалась реже. Похожие данные были зафиксированы в Индии, где дерматомикоз гладкой кожи (35,4%) был наиболее распространенным типом, за которым следовали паховая дерматофития (16,8%) и дерматомикоз головы (16,7%) [48].

Множество наблюдательных исследований в последние годы, свидетельствуют о том, что дерматофиты поражают людей независимо от их возраста, расы, пола и социально-экономического статуса [21, р. 265-271; 46, р. 117-121]. Тем не менее, распространенность дерматофитий значительно варьирует, что обусловлено несколькими факторами. К факторам, способствующим высокой заболеваемости дерматофитиями, не зависящим ни от хозяина, ни от возбудителя, относят климатические условия, такие как температура и влажность. Дерматофиты наиболее активно растут в теплой и влажной среде, поэтому они чаще встречаются в тропических и субтропических

регионах. Следовательно, дерматофитии более распространены в таких странах с теплым климатом, как Ливия, Иран, Ирак, Турция, Эфиопия, Уганда, Италия и другие, по сравнению с регионами с более холодным климатом [49, 50].

Другие факторы, способствующие развитию дерматофитий, связаны с характеристиками пациента, такими как возраст, пол, наличие повреждений или мацерации эпидермиса, генетическая предрасположенность, механические травмы кожи, локальное снижение иммунной защиты, обусловленное нарушениями кровообращения, потенциальные контакты с дерматофитами и воздействие большого количества спор, что может зависеть от социально-экономического или профессионального статуса [51]. Более того, исследование патогенеза инфекционных заболеваний на протяжении почти семи десятилетий сосредоточилось на выяснении роли родословных, полиморфизмов и других генетических изменений, особенно в области генетики иммунной системы, в предрасположенности к дерматофитам. Их результаты указывают на то, что состояние здоровья оказывает влияние на характер и степень взаимодействия с дерматофитами, и один и тот же генотип гриба может приводить к различным моделям инфицирования у разных хозяев [52]. Таким образом, наличие генетической корреляции между хозяином и восприимчивостью к дерматофитной инфекции представляется обоснованным. Также некоторые сопутствующие заболевания, такие как экзема, атопический дерматит и себорейный дерматит, могут влиять на предрасположенность к инфекциям, вызванным дерматофитами [53].

Следует отметить, что большинство случаев дерматофитий возникает при контакте с животными, и частота этих заболеваний растет с увеличением популярности домашних животных. Ученые V. Czaika и P. Lam описали случай немецкой семьи, в которой у всех пяти членов был диагностирован дерматомикоз в течение девяти месяцев. Культуральное исследование подтвердило наличие дерматофитии, а в анамнезе указывалось, что у семьи было пять морских свинок, несколько кошек и собак, а также шиншилла. Дальнейшие исследования, включая грибковую культуру и микроскопию поражений с использованием гидроксида калия, выявили бессимптомные инфекции у двух морских свинок и шиншиллы. Таким образом, хроническое грибковое заболевание кожи у членов семьи появилось в результате незаметного инфицированного домашних животных. В литературе можно найти другие аналогичные случаи [54, 55], которые подтверждают, что распространенность дерматофитий возрастает из-за тенденции держать домашних животных и возможности бессимптомных инфекций у них.

Патогенная активность дерматофитов, обнаруживаемых в почве, относительно невелик по сравнению с дерматофитами, обитающими на животных. Заболеваемость дерматофитиями, связанными с почвой, оценивается примерно в 1% всех случаев, хотя в некоторых регионах этот показатель может достигать 7% [56]. В эту группу дерматофитов входит множество видов, количество которых продолжает расти, что частично связано с более широким применением молекулярных методов для идентификации видов [57]. Однако геофильные дерматофиты рассматриваются как условно-

патогенные микроорганизмы и кератинофильные грибы с экологическим значением, поскольку они участвуют в деградации кератина. Основным источником инфекции является прямой контакт с плодородной почвой, что чаще всего наблюдается у садоводов и фермеров [58].

Исходя из вышеизложенного, значительное внимание в аспекте распространенности следует уделять экологическим группам дерматофитов. Можно наблюдать значительные различия между видами дерматофитов в зависимости от их природной среды обитания. Адаптация к жизни в постоянной тканевой среде хозяина вызвала вторичную утрату множества адаптивных механизмов, что наиболее ярко проявляется в утрате различных типов спаривания у антропофильных видов [59]. В то же время, геофильные дерматофиты, которые обитают в изменяющихся почвенных условиях и сталкиваются с постоянной конкуренцией со стороны других микроорганизмов, обладают рядом адаптивных особенностей, включая способность к половому размножению. Зоофильные дерматофиты занимают промежуточное положение. Шерсть животных представляет собой более сложную экологическую нишу для грибов по сравнению с ороговевшими тканями человека, но она, безусловно, менее изменчива, чем почва, подвергающаяся изменению физико-химических условий [60]. С точки зрения частоты инфекций и терапевтических проблем, высокая адаптивность непосредственно связана с облегчением контроля за сложными условиями, такими как ткани, подвергнутые обработке гигиеническими и противогрибковыми средствами. Следует отметить, что зоофильные дерматофиты, изолированные от животных, могут вызывать симптоматические инфекции, но зачастую они протекают бессимптомно, что делает животных потенциальными переносчиками. В таких случаях эти животные могут стать источником эпидемий [61].

Таким образом, дерматофитиями страдает около 25% населения Земли, при этом мицелиальный гриб *Trichophyton rubrum* является основным этиологическим фактором этой группы заболеваний. В Казахстане встречаются такие грибки, как *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, *Trichophyton flacosum*, а также *Trichophyton rubrum*. На севере и востоке Африки преобладают антропофильные дерматофиты, в основном *T. violaceum*, тогда как в западных и центральных регионах континента доминируют *T. soudanense* и *M. audouinii*. Зоофильный вид *M. canis* недавно выявлен в Северной и Восточной Африке. В Индии преобладающими возбудителями дерматофитий являются *Trichophyton mentagrophytes* и *T. rubrum*. В Европе инфекции ногтей в большинстве случаев вызываются антропофильными видами *T. interdigitale* и *T. rubrum*, а дерматомикозы головы – такими антропофильными видами, как *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* и *T. soudanense*, и такими зоофильными видами, как *M. canis*. Результаты исследований указывают на то, что распространенность дерматофитий варьирует в разных странах и даже внутри одной страны. Суперрегион с наивысшим бременем грибковых заболеваний кожи – Африка к югу от Сахары (коэффициент 89,3 на 100 000 мужчин и 78,42 на 100 000 женщин), а страной с наибольшим показателем является Мали (122).

Регион с наименьшим бременем дерматофитий включает страны с высоким уровнем дохода (коэффициент 33,12 на 100 000 мужчин и 30,16 на 100 000 женщин) в Западной Европе, Северной Америки, Австралии, южной части Латинской Америки и страны с высоким уровнем дохода в южной части Тихого океана.

## 1.2 Классификация дерматофитов

Дерматофиты относятся к типу *Ascomycota*, классу *Eurotiomycetes*, отряду *Onygenales* и семейству *Arthrodermataceae*. *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Paraphyton*, *Nannizzia*, *Microsporum*, *Lophophyton* и *Arthroderma* являются общепринятыми родами дерматофитов на сегодняшний день [62]. Наименования видов дерматофитов, как и грибков из других семейств, постоянно изменялись по мере того, как микология переходила от названий на основе морфологии к названиям с использованием молекулярного метода. Помимо этого, анаморфы (бесполое формы) и телеоморфы (половые формы) ранее рассматривались как два отдельных вида, каждый из которых имел свое собственное название [63]. Однако в соответствии с недавно принятой системой классификации «Один гриб = одно название», названия анаморфных и телеоморфных форм были объединены [64]. В дальнейшем дерматофиты классифицируются на три отдельные группы в зависимости от их среды обитания: зоофильные (паразитирующие на животных), антропофильные (паразитирующие на людях) и геофильные (находящиеся в почве). Следует отметить, что поскольку грибки могут адаптироваться к определенным хозяевам и менять среду обитания, различие между данными группами может быть размытым [65]. Тем не менее, групповая классификация важна, поскольку на клиническую картину может влиять тип дерматофита, вызывающего инфекцию. Более 40 видов из всех трех групп потенциально могут вызывать инфекции у людей [66].

Так как использование генетических методов всё более широко применяется при определении видов в настоящее время, недавно в медицинской микологии произошел пересмотр классификация видов грибков. С развитием системы микологических наименований для лучшего определения видов дерматофитов наравне с другими методами была разработана молекулярная характеристика грибка. Изменение названий затронуло большую часть родов дерматофитов, что может оказать влияние на подходы к диагностике и изменить клинические базы данных [62, p. 5-30].

Зоофильные виды дерматофитов приспособились к обитанию на животных. Зоофильными возбудителями, поражающими людей, чаще всего являются *M. canis*, *T. mentagrophytes* и *T. verrucosum* [67]. У животных заболевание в основном вызывают *N. persicolor*, *M. canis*, *T. equinum*, *N. nana*, *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes* [63, p. 266-267]. Когда эти инфекции возникают у людей, обычно наблюдается большее воспаление и более короткое течение инфекции, чем при антропофильных дерматофитных инфекциях. Считается, что более выраженная воспалительная реакция может быть объяснена отсутствием адаптации между хозяином и патогеном. В результате

данной взаимосвязи, эти дерматофиты могут размножаться половым путем, так как в природе есть два типа спаривания, и они могут размножаться при встрече изолятов противоположных типов. Но было выявлено, что соотношение этих типов размножения у значительной части дерматофитов стало неравномерным и в результате зависимость от бесполого размножения возрастает [68]. Известно, что дерматофития чаще диагностируется у млекопитающих животных, чем у птиц и рептилий. Зоофильные грибки, которые инфицируют животных, обитающих в почве, с высокой долей вероятности имеют изоляты обоих типов размножения и размножаются половым путем, чем зоофильные грибки, инфицирующие животных, не живущих почве [69]. По мере всё большей адаптации к определенному виду хозяина, данные виды дерматофитов обычно становятся более склонными к бесполому размножению, что характерно для инфекций человека [70].

У жвачных животных *T. verrucosum* считается наиболее часто обнаруживаемым видом дерматофитов [71]. К главным хозяевам *M. canis* относятся кошки. Домашний скот, включая свиней и жвачных животных, часто поражается другими зоофильными грибками, что значительно увеличивает риск зоонозных инфекций для фермеров и работников животноводства [72]. Рост распространенности дерматофитии у крупного рогатого скота (КРС) связан с интенсивным развитием мясного скотоводства на фермах, так как данные животные содержатся в более плотных популяциях [73]. Еще одним видом домашнего скота, часто поражаемым дерматофитами (чаще всего вида *N. nana*) являются свиньи [74]. Кроме того, *N. nana* может инфицировать собак и коз [67, р. 3-1-3-7]. Дерматофитом, который инфицирует лошадей и редко вызывает заболевание у человека, является *T. equinum* [75]. У летучих мышей и полевок впервые был обнаружен вид *N. persicolor* (ранее называемый *T. persicolor*), который иногда становится возбудителем заболевания у человека [76]. *T. mentagrophytes* в большинстве случаев обнаруживается у грызунов и встречается повсеместно по всем странам мира [77]. Зоофильные дерматофиты могут размножаться в почве, таким образом стирая различие между ними и геофилами.

У животных дерматофития, как правило, не подразделяется на основании локализации инфекции, как это происходит при инфекциях у людей. Следует отметить, что животные могут быть бессимптомными носителями дерматофитных грибков, что способствует незаметной передаче инфекции людям или другим животным во время тесного контакта. При наличии клинических проявлений, как правило, отмечаются округлые очаги выпадения волос с эритематозными краями, обычно не сопровождающиеся зудом [78].

Дерматофиты, преимущественно заражающие людей, классифицируются как антропофильные дерматофиты, которые произошли от геофильных дерматофитов. Животные иногда могут быть инфицированы антропофильными дерматофитами в результате антропозоонозной передачи [69, р. 957-1-957-22]. К этой группе относятся около 10 видов дерматофитных грибков, среди которых *Trichophyton* и *Epidermophyton* являются основными родами [62, р. 5-30]. При этом, у каждого вида был выявлен только один тип спаривания, из чего

можно сделать вывод, что среди этих дерматофитов распространено только бесполое размножение [68, p. 45-52]. *T. interdigitale*, *T. rubrum* и *E. floccosum* составляют основную группу возбудителей дерматофитии, причем *T. rubrum* является наиболее распространенным патогеном, вызывающим инфекции у людей [79]. В результате адаптации к человеческой иммунной системе этих видов, при заражении ими происходит снижение иммунного ответа, а клинические проявления могут быть умеренными [66, p. a019802]. Было выдвинуто предположение, что, поскольку эти виды адаптировались к людям, они подвергаются меньшему отбору, что привело к исчезновению одного типа спаривания [80].

По мере того, как антропофилы адаптировались к людям, у отдельных видов выработались предпочтения в отношении определенных мест на теле. Например, инфекция стоп называется *tinea pedis* (“стопа спортсмена”) [81]. Другие формы локализованной дерматофитии включают инфекцию ВЧГ, инфекцию ногтей, инфекцию бороды, инфекцию лица, инфекцию гладкой кожи, инфекцию рук и инфекцию паховой области [82]. *T. rubrum* является наиболее часто встречающимся дерматофитом по всему миру, вызывая большинство случаев дерматофитии стоп [83]. *T. interdigitale* также считается причиной дерматофитии стоп и представляет собой клональное ответвление от *T. mentagrophytes* [84]. *T. tonsurans* занимает ведущие позиции среди возбудителей микоза ВЧГ на глобальном уровне [85]. Редкая форма этого заболевания, известная как *tinea capitis favosa*, вызывается *Trichophyton schoenleinii* и чаще встречается у детей и подростков [86]. Распространенность этих инфекций зависит от географических и социально-экономических факторов: микоз стоп более распространен в развитых странах, в то время как микоз ВЧГ чаще встречается в развивающихся регионах [87]. Возраст также оказывает влияние на предрасположенность к разным типам дерматофитий: у пожилых пациентов чаще диагностируется микоз ногтей, тогда как у детей преобладает дерматофития ВЧГ [88]. Большинство грибковых инфекций ногтей вызываются *T. rubrum* и зоофильным *T. mentagrophytes* [89]. Инфекции области бороды в основном вызываются зоофильными дерматофитами, *T. mentagrophytes* и *T. verrucosum*, а также антропофильным *T. rubrum* [69, p. 957-1-957-22]. Дерматофиты, ответственные за инфекции гладкой кожи, могут зависеть от пути передачи. Хотя большинство случаев дерматофитии у людей происходит из-за антропофилов, зоофильные дерматофиты также могут вызывать инфекции у людей. Дерматофитные инфекции рук вызываются в основном *T. rubrum* или *M. canis* и обычно связаны с микозом ног [90]. Инфекции, передающиеся от человека к человеку, как правило, вызываются *T. tonsurans* и *T. rubrum*, а источником заражения видом *M. canis* может быть контакт с животными [91]. Большинство случаев заболевания паховой дерматофитии вызывается *E. floccosum* и *T. rubrum* [92]. К особой форме дерматофитии тела относится микоз кожи лица, возбудителями которого, как правило, являются *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis* и *T. tonsurans* [93].

Недавно получил широкое распространение новый антропофильный вид (*Trichophyton indotineae*), вызывающий рецидивирующие инфекции, при

которых некоторые штаммы проявляют резистентность к тербинафину [94]. *Trichophyton indotineae* является причиной таких форм дерматофитии, как микоз стоп, онихомикоз, микоз гладкой кожи, микоз в паховой области и микоз лица [95]. Современная терапия предполагает использование других противогрибковых препаратов, например, итраконазола, но исследования показали, что штаммы грибов из Германии демонстрируют сниженную чувствительность к этому препарату [96]. В связи с тем, что этот вид продолжает распространяться, медицинским работникам здравоохранения необходимо знать об этом виде и его вероятной устойчивости к терапии.

Геофильные дерматофиты редко вызывают заболевания у животных и людей. Они, как правило, обитают в ороговевших тканях животных и почве. Данные грибы имеют большое значение с точки зрения экологии, так как благодаря им происходит разрушение кератина и возврат в почву питательных веществ. К фактору риска возникновения геофильной дерматофитии относится многократный контакт с почвой на открытом воздухе, в особенности без защитных средств. Более высокому риску заражения геофилами подвержены представители ряда профессии, например, фермеры. Чаще всего инфекциями, вызываемыми геофильными дерматофитами, заражаются из окружающей среды, возбудители не передаются между людьми [97]. *Nannizzia gypsea* (прежнее название *M. gypseum*) считается самым распространенным видом, вызывающим заболевание у животных и человека [72, p. 713532-1-713532-9].

Существуют отличия клинических картины дерматофитии, вызываемой геофилами, от симптомов зоофильной и антропофильной дерматофитии. При дерматофитии, возбудителем которой является геофильный грибок, будет более выраженная воспалительная реакция, также выздоровление от такого заболевания обычно наступает быстрее, что подтверждает тот факт, что адаптация гриба к хозяину в конечном итоге приводит к снижению иммунного ответа [66, p. a019802]. Поскольку геофилы не адаптировались к виду-хозяину, они не подвергались такому сильному отбору со стороны хозяина, как антропофилы. Клинические признаки могут быть сходны с проявлениями при других дерматологических заболеваниях/расстройствах, что приводит к трудностям в диагностике, если не проводится культуральное исследование или секвенирование. *N. gypsea* может вызывать у людей микоз гладкой кожи и нечасто микоз ВЧГ [97, p. 1069-1074]. Геофильные виды сохранили два типа спаривания и с большей вероятностью будут размножаться половым путем, чем виды, адаптированные к хозяину [68, p. 45-52]. Несмотря на то, что среда обитания и различные особенности, такие как способ размножения, отличаются у дерматофитов разных видов, для их диагностики можно применять одни и те же клинические методы. Считается, что влажная почва создает подходящие условия для образования плодовых тел, возникающих в процессе полового размножения. Однако непосредственно на зараженном животном эти структуры не были обнаружены [69, p. 957-1-957-23].

Таким образом, дерматофитные грибки вызывают заболевания кожных покровов у животных и людей. Выделяют три широкие экологические группы видов дерматофитов: антропофильные, зоофильные и геофильные. Они

относятся к разным родам, таким как *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, а также к некоторым другим родам, включая *Stenomyces*, *Arthroderma*, *Lophophyton*, *Guarromyces*, *Paraphyton* и *Nannizzia*. Ранее классификация этих грибов основывалась в основном на их физиологических, а также морфологических особенностях, но с развитием филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей была разработана новая система классификации. По этой системе генетически схожие формы грибов следует относить к одним и тем же видам, руководствуясь принципом «один гриб – одно название». Для точного определения таксономической принадлежности дерматофитных грибов часто применяют молекулярные методы идентификации, такие как секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) по определенным регионам.

### **1.3 Факторы, предрасполагающие к возникновению дерматофитии**

В патогенезе дерматофитии играет роль сложное взаимодействие между патологическим агентом, организмом-хозяином и окружающей средой. К предрасполагающим факторам у хозяина относятся иммунодефицитные состояния, такие как сахарный диабет, лимфома и хронические заболевания, которые могут привести к обширным, рецидивирующим или персистирующим дерматофитиям. Интертригинозные области, включая пах, подмышечные впадины, межпальцевые пространства, более восприимчивы к инфекции из-за повышенного потоотделения, трения и щелочного pH. Факторы окружающей среды, которые повышают шанс заражения людей, включают высокую влажность, высокую температуру, повышенную урбанизацию, ношение обтягивающей одежды и тесной обуви. Дерматофитные инфекции обычно распространяются среди членов семьи, особенно в случае дерматомикоза ВЧГ и микоза стоп [98]. Изменения вирулентности грибка у различных видов дерматофитов, очевидно, играют роль в рецидиве или резистентности инфекций. Так, ряд клинических форм, таких как онихомикоз, могут иметь генетическую предрасположенность. К примеру, дистальный подногтевой онихомикоз может наследоваться по аутосомно-доминантному типу с неполной или переменной пенетрантностью [99].

Возраст также может играть роль в распространенности определенных форм дерматофитий в разных возрастных группах. Так, онихомикоз более распространен среди пожилых пациентов, тогда как дерматофития ВЧГ чаще встречается у детей. Ученые S.R. Lipner и R.K. Scher (2019) приводят показатель инфицирования ногтей ~6% у пожилых людей против 1,4% у детей [88, p. 835-850]. Кроме того, пожилой возраст часто ассоциируется с другими сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и/или проблемы с кровообращением, которые могут увеличить риск поражения дерматофитами [100].

Другим параметром, влияющим на возникновение дерматомикоза, является пол. Так, в иракском исследовании дерматофитией ВЧГ (66,6%), дерматофитией тела (60,5%) и паховой дерматофитией (57,8%) чаще болели мужчины, тогда как онихомикоз (87,5%) и дерматофития лица (62,5%) чаще

диагностировались у женщин [101]. Различия в клинических формах и возбудителях дерматофитий в зависимости от пола были отмечены и рядом других исследователей [88, p. 835-850; 100, p. 851-1-851-7].

Роль миграции в контексте дерматофитов можно проиллюстрировать на примере *T. tonsurans* и *T. soudanense*. Вид *T. tonsurans* произошел из Юго-Восточной Азии и Австралии, он распространился в Латинскую Америку, а оттуда с рабочими иммигрантами в Северную Америку и в другие части земного шара, включая Африканский континент. J. Hiruma и др. (2015) указывают, что первые случаи, вызванные грибом *T. tonsurans* в Японии, появились в начале 2000-х годов. Число случаев увеличилось за короткий период и в основном наблюдалось среди членов клубов дзюдо. Распространенность инфекций *T. tonsurans* продолжала расти и в других условиях, например, среди детей школьного возраста. Авторы рекомендуют повышать особую осведомленность среди лиц, занимающихся боевыми видами спорта, и их контактов [102]. В этом контексте интересно упомянуть исследование M. GitsMuselli и др. дерматофитии ВЧГ среди детей иммигрантов в районе Парижа. Авторы обнаружили, что тремя наиболее распространенными дерматофитами были *T. soudanense*, *T. tonsurans* и *M. audouinii*. Более того, авторы указывают, что в течение периода исследования (5 лет) наблюдалось увеличение случаев, вызванных *T. tonsurans*, по сравнению с случаями, вызванными *T. soudanense* или *M. audouinii*, особенно среди африканских иммигрантов по сравнению с иммигрантами с Карибских островов [85, p. 476-483]. Недавнее исследование из США также подтверждает, что *T. tonsurans* является основной причиной дерматофитии ВЧГ у детей (95% случаев). Кроме того, в этой работе указывается, что *T. violaceum* и *T. soudanense* также являются значимыми причинами дерматофитии ВЧГ у детей в связи с миграцией, особенно у африканских иммигрантов [14, p. 912-914]. Вспышка дерматофитии ВЧГ также была зарегистрирована у детей африканских иммигрантов в Израиле в 2016 году, ее основными возбудителями были *T. violaceum* и *M. audouinii* [103].

Большая часть пациентов с дерматофитными инфекциями относится к группам с низким социально-экономическим положением. Далее следуют группы с нижним средним и средним социально-экономическим положением. Низкий уровень жизни, отсутствие гигиены, перенаселенность и плохое питание в группах с низким социально-экономическим положением способствуют росту дерматофитов, повышая риск инфицирования, хронизации и рецидива [104].

Недавние исследования показали очень высокую частоту дерматофитии среди ближайших контактов (72-82%). Хроническое и рецидивирующее течение, вероятно, способствует росту заболеваемости среди членов семьи. Часто супруг и дети, а иногда вся семья, имеют дерматофитию. Высокая распространенность наблюдается у людей, живущих в переполненных домах, хостелах и общежитиях. Тщательное изучение семейного анамнеза должно стать нормой; все пораженные члены семьи должны лечиться одновременно, чтобы предотвратить рецидивы [105].

Люди как из городских, так и из сельских районов подвержены повышенному риску дерматофитии. Однако исследования, проведенные в последние 5 лет, показали большую долю пациентов из городских районов (около 80%). Это может быть связано с повышением осведомленности и грамотности среди городского населения, что побуждает их обращаться за медицинской помощью. Относительно легкая доступность кремов, содержащих комбинации местных стероидов вместе с противогрибковыми и антибактериальными средствами в городских районах по сравнению с сельскими, также может быть способствующим фактором [106].

Люди, занимающиеся активной деятельностью на открытом воздухе в жарких и влажных условиях, подвергаются повышенному риску заражения, поскольку такие условия способствуют развитию дерматофитов. Недавние исследования также показали, что наиболее подвержены заражению дерматофитами работники физического труда [107]. Кроме того, фермеры подвергаются дополнительному риску из-за повышенного воздействия грибковых патогенов из окружающей среды и частого контакта с почвой и животными. В настоящее время наблюдается большее количество домохозяек с активной инфекцией [108]. Жаркие условия на кухне, сопровождающиеся повышенным потоотделением, способствуют росту дерматофитов, что повышает восприимчивость домохозяек к этим инфекциям. S.M. Rudramurthy и др. в своем исследовании обнаружили, что домохозяйки являются наиболее частой затронутой группой (25,1%) [109]. Недавно также была отмечена повышенная частота дерматофитии у студентов [107, р. 084-088]. Повышенное потоотделение во время школьных и спортивных занятий, а также ношение школьной формы и обуви в течение длительного времени могут быть способствующими факторами. Более того, ношение обтягивающей синтетической одежды, распространенной среди молодых людей, способствует созданию влажной и теплой среды на поверхности кожи [105, р. 227-235; 108, р. 490-494], что, возможно, повышает распространенности этих инфекций у них.

Злоупотребление местными стероидами может быть важной причиной вспышек хронической и резистентной дерматофитии. Была отмечена сильная временная связь между растущей доступностью и нерациональным использованием комбинированных кремов с внезапным ростом хронических, рецидивирующих и рефрактерных случаев за последние 4-5 лет [105, р. 227-235]. Сильнодействующие кремы, содержащие стероиды, легко доступны без рецепта. Их часто рекомендуют друзья или фармацевты, их назначают врачи общей практики, и пациенты продолжают беспорядочно использовать их в течение месяцев или лет. Пациенты с дерматофитией обычно самостоятельно применяют системные/местные азолы и местные стероидные мази в комбинации или по отдельности [110].

Окружающая среда может также рассматриваться как источник человеческих дерматофитных инфекций. Так, исследования, изучающие наличие грибов в песке пляжей вокруг морей, показали, что там могут быть обнаружены дерматофиты [111]. Предположительно, что наличие

дерматофитов в этих местах возникает из-за мусора, выбрасываемого людьми, посещающими эти места. Следует отметить, что такие результаты встречаются редко, а исследования в других регионах, таких как Восточно-Средиземноморский регион, не подтвердили эти данные, возможно, из-за различий в климатических факторах, таких как более высокая температура и более продолжительный солнечный день в районе Средиземноморья [112]. Инфекция *N. gypseae* более распространены в Южной Америке и Азии, чем в Северной Америке или Европе, с более высокой заболеваемостью в сельских районах. Этот наиболее распространенный геофильный дерматофит обитает в почвах, богатых органическими веществами. Следовательно, садоводы и фермеры являются группами риска этой инфекции. M. Dolenc-Voljč и J. Gasparič (2017) из Словении описали большое исследование случаев, вызванных *N. gypseae*, включая инфекции кожи, ногтей и волос [97, p. 1069-1074]. Авторы указывают, что во многих случаях имел место контакт с почвой и что многие случаи были у детей. В. da Silva Souza и др. (2016) сообщили об инфекции *N. gypseae* у младенцев, которые контактировали с песком [113].

Источниками инфицирования дерматофитами также могут быть различные животные, как болеющие, так и носители. Считается, что молодые животные подвергаются более высокому риску заражения, возможно, из-за состава кожного сала и/или незрелости их иммунной системы [114]. Эпидемиология человеческих инфекций, вызываемых зоофильными дерматофитами, во многом определяется характером и интенсивностью их контакта с животными. Взаимодействие с животными имеют разные характеристики в городе, сельских или лесных районах. Имеются данные о передаче зоофильных дерматофитов между людьми, иногда вызывающими вспышки заболевания, в основном нозокомиальные. Часть этих вспышек были у высоко восприимчивых пациентов, а именно у новорожденных, инфицированных обслуживающим персоналом, тогда как другая могла быть связана с загрязненным предметом (электробритвой) [72, p. 713532-1-713532-9].

Следует отметить, что *T. mentagrophytes* имеет очень широкий спектр животных-хозяев, включая домашних животных, лабораторных, сельскохозяйственных и диких животных [115]. Что касается *T. benhamiae*, то его можно изолировать, помимо грызунов и зайцеобразных, от других видов животных, таких как собаки, ежи или дикобразы [116, 117]. *T. vanbreuseghemii* был обнаружен у собак, лошадей и предположительно вызывает случаи заражения человека [118, 119]. Было выявлено, что дикие кошки заражаются чаще, чем домашние кошки, что указывает на то, что заражение видом *T. vanbreuseghemii*, возможно, происходит от грызунов или почвы [72, p. 713532-1-713532-9].

В городе основным источником заражения человека дерматофитами являются кошки, которые либо инфицированы, либо, что чаще, являются переносчиками гриба *M. canis*. Установлено, что этот грибок широко распространен среди диких кошек, а также среди домашних, содержащихся в группах, таких как приюты или питомники, где наблюдаются циклы повторного заражения [70, p. S165-S186]. Кроме того, источником заражения

человека может быть окружающей среда, что продемонстрировано в случае вспышки инфекции среди детей, заразившихся в открытом общественном бассейне в Италии [120]. В исследовании, проведенном S. Yamada и др. (2019) в Японии, охватившем несколько сотен кошек и собак из домашних хозяйств, приютов, зоомагазинов и бродячих животных, грибок *M. canis* либо не был обнаружен, либо имел очень низкую распространенность (1,1-3%) в исследуемых районах. Однако более высокий уровень заражения (21,5%) был зафиксирован среди кошек в животноводческих хозяйствах. В то же время, 18,7% владельцев этих животных в рамках охваченных домохозяйств оказались инфицированы грибком [121].

В сельской местности при интенсивном выращивании животных для производства продовольствия животные находятся в большей скученности и в более тесном контакте с людьми, что приводит к более высокой распространенности дерматофитии [72, p. 713532-1-713532-9]. Люди могут заразиться при контакте с КРС или через загрязнение окружающей среды артроконидиями, которые могут быть заразными в течение нескольких лет, особенно в условиях высокой влажности [122]. Имеются данные, что 19% интенсивно разводимого мясного скота были инфицированы *T. verrucosum*, тогда как распространенность инфекции на традиционных фермах составляла всего 8% [122, p. 720-723]. Другой дерматофит, связанный с животноводческими предприятиями, – это *N. Nana*, который вызывает дерматофитию у свиней, но также был выявлен у собак и жвачных животных [67, p. 3-1-3-7]. Инфекции *N. nana* у людей обычно являются следствием контакта с инфицированными свиньями [123]. Лошади также могут быть источником дерматофитии человека, вызываемого *T. equinum*, хотя и редко. Передача происходит при прямом контакте или через инфицированные предметы, и таким образом, люди, находящиеся в непосредственном контакте с лошадьми и их средой обитания, такие как наездники, персонал конюшен и ветеринары, подвергаются наибольшему риску [124]. Более того, сообщалось о заражении человека после контакта с собакой без признаков болезни [125]. Еще одним зоофильным дерматофитом, который может вызывать редкие инфекции у людей, является *L. gallinae*. Избирательными хозяевами этого дерматофита являются куры, а спорадические случаи наблюдаются у других животных и людей [126]. Также *T. quinckeanum* вызывает мышинный фавус у грызунов, но может передаваться человеку напрямую или через множество других животных, часто кошек [127]. Кролиководческие фермы тоже могут быть затронуты вспышками дерматофитной инфекции. *T. mentagrophytes* является наиболее распространенным грибком, причем взрослые кролики обычно являются бессимптомными носителями, что представляет значительный риск заражения для персонала [120, p. 563-571].

От диких животных дерматофиты могут передаваться к человеку при нескольких условиях. Среди них охотничьи и трюфельные собаки, которые контактируют с инфицированными дикими животными и их средой обитания, впоследствии заражая не только своих владельцев, но и других людей, контактирующих с ними в городских или сельских районах. Другим

источником дерматофитии человека являются дикие животные, вторгающиеся в жилища людей из-за ограничения мест проживания в связи с урбанизацией и/или сельскохозяйственной деятельностью [120, p. 563-571]. *N. persicolor* – зоофильный дерматофит, переносимый в основном лесными грызунами, такими как полевки и мыши, и присутствующий в среде, населенной этими животными. Интересно, что *N. persicolor* поражает кожу, а не волосы, что, возможно, ограничивает его распространение в окружающей среде. Охотничьи собаки наиболее склонны к заражению этим видом, однако грибок был выделен от различных других видов животных в других условиях, включая летучих мышей [128]. Известно о нескольких случаях дерматофитии у людей, вызванных *N. persicolor* [129]. *T. erinacei* является наиболее распространенным возбудителем дерматофитии у диких ежей. Во французском центре реабилитации диких животных *T. erinacei*, *T. mentagrophytes* и *N. gypsea* были выделены у европейских ежей. Более трети животных были бессимптомными носителями *T. erinacei*, что представляло риск заражения человека [128, p. 561-573]. Было зарегистрировано несколько случаев заражения животных дерматофитами в неволе. Среди них были обезьяны сиаманг с кожными поражениями, из которых был выделен *M. canis* и снежный барс с *T. mentagrophytes*, который вызвал несколько инфекций у людей [130]. *T. simii* когда-то считался эндемичным на Индийском субконтиненте, где он был изолирован от людей, от собак, жвачных животных, домашней птицы и из почвы. Однако эндемичность грибка находится под вопросом, поскольку о нем сообщалось из нескольких стран мира, включая Бразилию, США, Францию, Бельгию, Иран и Саудовскую Аравию [131]. За пределами Индийского субконтинента грибок обнаружен в почве во Франции, и он был выделен от обезьян в Аргентине и Японии [72, p. 713532-1-713532-9; 126, p. 45-48].

#### **1.4 Диагностика дерматофитных инфекций**

Постановка точного диагноза дерматофитии очень важна для проведения раннего лечения и уменьшения риска передачи инфекции другим людям или животным. Важно установить точный диагноз до начала терапии, поскольку клиническая картина дерматофитии и других кожных заболеваний может быть сходной. Кроме того, правильный диагноз играет решающую роль в выборе стратегии лечения пациента и назначения адекватной терапии. Многие виды дерматофитии могут быть сложно дифференцировать от других дерматологических заболеваний, поскольку их клинические признаки часто схожи. Ошибочный диагноз может иметь серьезные последствия, особенно у пациентов с ослабленным иммунным статусом, поскольку заболевание может прогрессировать до более глубокой инвазии, приводя к диссеминированной дерматофитии [132]. Неправильный диагноз также может быть поставлен из-за неправильной идентификации дерматофита, ответственного за инфекцию.

На точность многих диагностических исследований может повлиять проводимая ранее терапия и привести к неправильным результатам. Точность диагностики значительно повышается при правильном сборе нужных клинических образцов. Клинический материал необходимо собирать около края

четко выраженных поражений кожи, так как в центре может содержаться как мало жизнеспособный, так и нежизнеспособный материал. Кожные инфекции с плохо выраженными поражениями следует отбирать с помощью соскоба с кожи, пораженной инфекцией. Образцы шерсти могут быть собраны либо выщипыванием, либо с помощью техники щетки Маккензи [133]; этот метод обычно используется для животных, поскольку позволяет провести тщательный отбор проб на большой площади. При использовании этой техники животное расчесывают щеткой в течение 2-3 минут или до тех пор, пока на щетинках не останется достаточное количество волос [63, р. 266-267]. В зависимости от локализации и тяжести инфекции могут быть собраны целые обрезки ногтей или соскобы с ногтей. Так как специфичность и чувствительность исследований могут зависеть от вида биологического образца, тип взятого у пациента клинического материала будет оказывать влияние на то, какие методы диагностики будут использованы.

Одним из методов обследования при подозрении на грибковую инфекцию кожи является осмотр с помощью лампы Вуда. В лампе Вуда применяется ультрафиолетовое излучение с длиной волны от 320 до 400 нм с целью выявления на волосах и коже флуоресценции, которая характерна для активного грибкового заболевания. Этот инструмент для выявления флуоресценции широко используется в качестве диагностического метода при дерматофитии, в частности, в приютах при обследовании животных [134]. Дерматофитами, которые флуоресцируют под воздействием ультрафиолетового излучения лампы Вуда, являются *M. canis*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, фенотип *M. distortum*, *N. gypsea* и *Trichophyton schoenleinii*. Сообщалось, что процент изолятов *M. canis*, проявляющих флуоресценцию, колеблется от 30 до 100% случаев [69, р. 957-1-957-22]. Характерную флуоресценцию возможно обнаружить даже после начала местного лечения, в том числе шампунями для местного использования и известково-серными мазями [134, р. 842-846]. Поскольку не все виды дерматофитов способны флуоресцировать, отрицательное исследование лампой Вуда не может исключить дерматофитию в качестве диагноза. Другие инфекции и кожные заболевания, например, пигментные нарушения, бактериальные и дрожжевые инфекции, тоже могут давать флуоресценцию при обследовании лампой Вуда и приводить к ложноположительным результатам.

При подозрении на дерматомироз также может проводиться дерматоскопическое обследование. Осмотр пациента с использованием дерматоскопа является широко распространенной практикой в клинической медицине, особенно в человеческой медицине. При дерматоскопии для осмотра кожных высыпаний, в том числе поражения ногтей и волос, используется ручной увеличительный прибор. Новейшие достижения в дерматоскопии включают применение поляризованного освещения и интеграцию прибора с мобильными устройствами, что значительно повышает точность и качество наблюдения за дерматологическими особенностями. Так как дерматоскопия является неинвазивным методом, она может быть использована и для диагностики, и для контроля за заболеванием в процессе терапии [135]. Этот

метод широко используется в ветеринарии для исследования кожи и волосяных фолликулов животных [136]. К недостаткам дерматоскопии в ветеринарии относится необходимость соблюдения требований, так как животное не должно двигаться достаточно длительное время, чтобы получить качественные цифровые изображения [137]. Таким образом, точность этого исследования в большей степени зависит от компетентности и умений специалиста.

Микроскопическое исследование является относительно быстрой методикой для подтверждения диагноза дерматофитии в сравнении с другими диагностическими методами, поскольку образец может быть оценен немедленно (менее чем через 1 ч) после взятия [135, р. 530-534], и, по сообщениям, частота ложноотрицательных результатов составляет от 5 до 15% в клинических условиях. При этой методике с целью усиления видимости грибковых элементов клинические образцы можно подготовить и окрасить с использованием различных красителей. Так, для обнаружения грибковых элементов на соскоб кожи или волосы можно наносить гидроксид калия. Еще одним средством для обработки клинических образцов является минеральное масло, к преимуществам которого относится то, что оно не оказывает влияния на флуоресцентные метаболиты [138]. Лактофенол хлопковый синий – это специфический краситель, который активно взаимодействует с хитином, составляющим клеточные стенки грибов, за счёт этого улучшается визуализация грибковых структур при микроскопии. Окрашивание этим красителем приводит к гибели грибка, что помогает минимизировать возможное загрязнение при работе с образцом [139]. Хотя микроскопия является очень чувствительным методом для обнаружения грибов, она имеет свои ограничения. В частности, этот метод не позволяет отличить живые клетки от мёртвых, а также не может точно определить вид грибка [140]. Ещё одним недостатком микроскопии является необходимость в наличии обученного персонала и микологического оборудования для проведения анализа. Исследование образцов волос может определить, является ли вид дерматофитов эктотриксом или эндотриксом, поскольку большинство антропофилов являются эндотриксами, в то время как геофильные и зоофильные грибки обычно являются эктотриксами [69, р. 957-1-957-22]. Эктотрикс означает, что гифы и конидии не проникают в стержень волоса, а вместо этого разрушают кутикулу, в то время как эндотрикс относится к грибам, которые проникают в стержень волоса [5, р. 87-92].

Гистопатология также широко используется для обнаружения грибковых клеток в клиническом материале. Этот метод, хотя и редко применяемый при дерматофитии, может использоваться при глубоких дерматофитных инфекциях, если грибки достигли дермы или более глубоких тканей. При активной дерматофитии наблюдаются такие гистологические признаки, как плетение рогового слоя, паракератоз, нейтрофилы в базальном слое эпидермиса, эозинофилы в дерме, спонгиозные изменения, гиперкератоз или акантоз и визуализация гиф [141]. К красителям, которые наносят на образцы для обнаружения грибов, относят модификацию метенаминового серебра Гомори, периодическую кислоту Шиффа и окраски калькофлюором белым [142].

Учитывая, что эти окрашивания, как правило, недоступны в клинических условиях, а также то, что для проведения гистопатологического исследования необходимы технические навыки, этот метод используется нечасто.

“Золотым стандартом” диагностики дерматофитной инфекции является выделение и обнаружение дерматофитов из клинического материала, выращенного на питательной среде. В тест-среду для дерматофитных грибов включен феноловый красный – краситель, изменяющий окраску при повышении рН, тем самым выявляя наличие грибка [143]. Основным недостатком этой среды является то, что изменяются общая колония и микроскопическая морфология дерматофита, что затрудняет определение вида гриба. Тест-среда обычно сочетается со средой на декстрозном агаре Сабуро, поскольку последняя среда менее избирательна и меньше влияет на морфологию колоний, чем тест-среда [107, р. 084-088]. Эти среды обычно содержат циклогексимид для замедления роста недерматофитных грибов. При попытке провести различие между видами трихофитонов можно использовать такие среды, как декстрозный агар Сабуро с добавлением 5% соли, агар без витаминов, бромкрезоловый молочный твердый агар с глюкозой, лактримель-агар, агара Литмана с желчью и агар с 1% пептона, поскольку виды трихофитонов, ассоциированные с почвой, как правило, не зависят от питательной среды. Склоны рисовых зерен можно использовать для различения видов микроспорумов, поскольку эта среда индуцирует спорообразование у *M. canis*, но не у *M. audouinii* [84, р. 64-65]. При выращивании на питательных средах дерматофиты могут продуцировать три типа бесполок конидий: макроконидии, микроконидии и артроконидии. Считается, что макроконидии имеют различные потенциальные цели – от использования в качестве источников энергии до содействия выживанию в условиях отсутствия хозяина [69, р. 957-1-957-22]. Для выявления онихомикоза необходим посев, поскольку прямое исследование и микроскопия могут быть непрактичными для этих образцов. Ложноположительные результаты могут быть получены, если забор клинического материала проводился в загрязненных условиях. Ложноотрицательные результаты могут возникать из-за малого количества клинического материала, чрезмерного роста недерматофитных грибов или неправильном посеве клинического образца на питательную среду. В референс-лабораториях и рутинной практике выращивание культур обычно производят в полной темноте [63, р. 266-267]. В связи с медленным ростом некоторых видов грибов, необходимо частое наблюдение за культурами на протяжении 4 недель. По причине частого плеоморфизма, для индентификации вида грибка, выросшего на питательной среде, нужны специальные знания.

Для диагностики дерматофитии возможно проведение иммуноферментного анализа (ИФА) – широко применяемого анализа, в котором используются антигены и антитела для диагностики различных заболеваний. У методов сэндвич-анализа, непрямого, прямого и ингибирующего ИФА имеются ряд недостатков и преимуществ [144]. В ИФА применяются флуоресцентные, колориметрические/хромогенные и хемилюминесцентные системы выявления. Наиболее часто применяется

колориметрический метод, так как в этом случае имеется возможность пользоваться стандартным считывателем пластин [145]. Повысить сниженную из-за сигнала чувствительность можно путем выбора реагентов с более высоким сродством к мишени за счет смены вида проводимого ИФА, удлинения времени инкубации или смены температуры инкубации [144, р. 4-14]. Для выявления дерматофитных грибков был разработан метод ELISA, в котором использовались образцы сыворотки крови из клинических случаев, чтобы выяснить, как антитела связываются с очищенным антигеном *M. canis*. При проведении ELISA существует вероятность получения ложноположительных результатов, поскольку антитела могут сохраняться в организме после перенесённой инфекции [146]. Более того, поскольку для этого анализа нужна сыворотка, забор образцов становится более инвазивным, чем при других методах диагностики дерматофитии.

В качестве метода обнаружения грибков и диагностики дерматофитии все шире применяется ПЦР. По сравнению с культуральным исследованием ПЦР является более чувствительной методикой, в связи с тем, что она позволяет выявлять ДНК дерматофитов, даже если культуральное исследование дает отрицательный результат [147]. Однако, подобно микроскопии, она не может отличить живые клетки гриба от мертвых. Ложноотрицательные результаты могут возникать из-за неправильной техники отбора проб, в то время как причиной ложноположительных результатов может быть нежизнеспособность находившегося на хозяине грибка [63, р. 266-267]. К главному фактору, от которого зависит точность ПЦР, относятся примененные методы экстракции ДНК, так как для применения данных методик выявления грибов нужно соблюдение определенных протоколов экстракции (по сравнению с вирусами или бактериями) [148]. В дополнительные стадии проводят химические или механические разрушения с применением различных методик (например, дополнительные буферы для лизиса или частицы), а также нагревание, циклы замораживания/оттаивания [149]. ПЦР в реальном времени (количественная) была разработана для обнаружения дерматофитов в клиническом материале. Количественная ПЦР может определять вид дерматофитов, выявленных в клинических образцах (ногти, кожа, волосы) с помощью специальных праймеров внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS), нацеленных на дерматофитные грибы. Обычная (качественная) ПЦР для выявления и идентификации дерматофитов, как правило, также нацелена на область внутреннего транскрипционного спейсера, так как этот участок может помочь определить многие дерматофиты вплоть до вида. В настоящее время есть праймеры, нацеленные на консервативные участки ITS, специфичные для дерматофитов, что облегчает выявление образцов, содержащих дерматофиты [150].

Времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией становится популярной как метод выявления и идентификации видов дерматофитов, поскольку по изменениям в белковых спектрах можно установить различные фенотипы, которые могут иметь нитчатые грибы. Этот метод, хотя и более быстрый по сравнению с посевом на

среду, ограничен имеющейся библиотекой организмов, что затрудняет обнаружение новых видов или редких форм, не представленных в этой библиотеке. Дополнительные ограничения включают ненадежные результаты при наличии в образце нескольких видов грибов, необходимость наличия достаточного количества клинического материала, высокую стоимость первоначального оборудования, риск перекрестного загрязнения между загруженными образцами, вероятность некорректной очистки между запусками, а также необходимость обучения персонала работе со специализированными приборами [151]. Были сформированы библиотеки, где представлены более 20 видов дерматофитов для анализа [69, p. 957-1-957-22]. Данный метод быстрее, чем остальные виды анализа, но ему необходимо специальное оборудование и регулярное обновление библиотек, поскольку названия различных видов дерматофитов могут меняться [151, p. 4-1-4-15]. В связи с тем, что многие из имеющихся подходов к диагностике дерматофитии не лишены недостатков, возникает необходимость поиска методик, которые были бы быстрыми, удобны в использовании и доступными по цене.

Одной из ведущих проблем является необходимость различать мертвые и живые грибы, особенно после проведенного лечения. Потенциально решить эту проблему можно путем обнаружения продуктов метаболизма, характерных для дерматофитов, так как наличие данных метаболитов указывает на метаболически активные, живые грибы. Дерматофиты синтезируют разнообразный набор уникальных метаболитов, охватывающий спектр от простых химических соединений до сложных белков, что открывает значительные перспективы для разработки диагностических тестов [152]. В отличие от других групп грибов, геномы дерматофитов характеризуются повышенным количеством генов, кодирующих вторичные метаболиты, в том числе протеазы [66, p. a019802].

Было обнаружено, что у некоторых видов дерматофитных грибов, включая *M. audouinii*, *M. canis*, *N. gypsea*, *M. ferrugineum* и *T. schoenleinii* под воздействием ультрафиолетового излучения отмечается флуоресценция. Имеются сообщения, что *N. gypsea* и *M. canis* вырабатывают флуоресцентное соединение птеридин [69, p. 957-1-957-22]. В случае *T. schoenleinii* флуоресценцию вызывают производные ксантуреновой кислоты и птеридина [153]. Под влиянием ультрафиолетового излучения данные соединения приобретают соответственно сине-зеленый и желтый цвета [134, p. 842-846]. Обнаружение флуоресцентных метаболитов с применением методов флуориметрии или масс-спектрометрии, а также разработка тестов для определения антител к этим метаболитам, могут существенно улучшить как чувствительность, так и специфичность диагностики дерматофитий по сравнению с использованием лампы Вуда. Кроме того, исследование метаболических путей, через которые синтезируются указанные метаболиты, позволит выяснить, способны ли все штаммы одного и того же вида дерматофитов производить данные соединения.

Для дерматофитов характерна уникальная способность метаболизировать кератин, так как при необходимости данные белки проявляют устойчивость к

микробной деградации. Дерматофиты выделяют сульфит, а также кератиназы для осуществления кератинолиза. Сульфитный дренажный насос (SSU1) выделяет сульфит, который разрушает дисульфидные связи в ороговевших тканях, освобождая цистеин и S-сульфоцистеин, что способствует расщеплению кератина и обеспечивает грибкам доступ к питательным веществам [154]. Цистеин поглощается грибом и преобразуется в сульфит через ряд биохимических реакций [155].

Установлено, что для деградации кератина и развития клинической картины дерматофитам требуется ген SSU1. Отсюда следует, что SSU1 представляет собой перспективной мишенью как для оценки вирулентности и активной инфекции, так и как фактор, объясняющий различия между штаммами дерматофитов [156]. Следовательно, очень важно выяснить, как долго эти метаболиты могут сохраняться в организме хозяина после уничтожения грибков, чтобы предотвратить получение ложноположительных результатов. Таким образом, продолжение изучения этих метаболитов с целью разработки диагностических тестов для выявления дерматофитии будет обоснованным.

В сравнении с остальными группами грибов, дерматофиты синтезируют множество протеаз, особенно под воздействием кератина. Эндо- и экзопроteaseы вырабатываются для расщепления кератина и последующих продуктов разложения. Протеазы, участвующие в процессе гидролиза кератина, включают как эндопротеазы, так и экзопроteaseы. Эндопротеазы действуют, разрывая внутренние связи в полипептидных цепях, тогда как экзопроteaseы влияют только на полипептидные связи, расположенные на концах молекул – либо на N-терминальном, либо на C-терминальном [157]. Увеличение продукции этих протеаз связано с утяжелением заболевания [158]. Субтилизиновые протеазы, которые выделяются, считаются критически важными для дерматофитов, так как они регулируют процесс разрушения кератина [154, р. 13-21]. Данные белковые молекулы встречаются у многих дерматофитов, причем у большинства видов насчитывается 12 различных субтилизиновых протеаз [159].

Субтилизин 3 (Sub3) синтезируется грибом *M. canis* и используется для прикрепления к ороговевшим тканям на начальных стадиях заболевания. Выявление данного белка указывает на метаболически активную инфекцию *M. canis*, принимая во внимание тот факт, что экспрессия Sub3 отмечается во время активной фазы болезни [160]. Белок Sub3 был выявлен в волосяных фолликулах домашних кошек с помощью иммуногистохимического метода [69, р. 957-1-957-22], что указывает на возможность создания антител, которые будут специфически направлены против этого белка. Продолжение изучения данных возможных мишеней улучшило бы обнаружение дерматофитов с определением вида при постановке диагноза.

### **1.5 Клинические проявления дерматофитии**

Клинические проявления дерматофитий зависят от иммунного ответа хозяина, локализации инфекции и типа дерматофитов. Общим признаком

дерматомикозов у людей является появление кольцевидного пятна с просветлением в центре и приподнятыми, шелушащимися краями. Эти изменения могут варьировать по степени выраженности воспаления и шелушения, что в некоторых случаях приводит к образованию рубцов и облысению. Другие клинические проявления включают образование пузырьков, зуд, мацерацию, боль и эритему, степень выраженности которых может колебаться от легкой до тяжелой. Основной причиной этих симптомов является проникновение грибковых клеток в мальпигиев слой кожи, что вызывает иммунный ответ хозяина [161].

Дерматофития ВЧГ представляет собой грибковую инфекцию, затрагивающую как кожу головы, так и стержни волос. Это заболевание проявляется в виде облысения, которое может быть как выраженным, так и слабо выраженным, а также сопровождается шелушением. Особое проявление заболевания – алопеция «черных точек», при которой волосы обламываются в нескольких миллиметрах от поверхности кожи. В некоторых случаях дерматофития может привести к клеточно-опосредованному иммунному ответу, проявляющемуся в виде воспалительного процесса, известного как «керрион», который представляет собой болезненную, стерильную массу на коже головы. Это заболевание является наиболее частым типом дерматофитии, встречающимся у детей младше 12 лет, при этом у них наблюдаются как минимум три из следующих симптомов: шелушение, зуд кожи головы, увеличение затылочных лимфатических узлов и очаговая или диффузная алопеция [162]. Инфекция может передаваться через зараженные предметы, такие как шляпы, расчески и подушки, а также в условиях недостаточной санитарии и скученности населения. Пораженные волосы могут оставаться источником инфекции в течение более одного года после выпадения [163].

Дерматофития гладкой кожи проявляется в виде единичных или множественных кольцевидных, шелушащихся высыпаний на туловище и конечностях. Эти поражения обычно имеют центральное разрешение, слегка приподнятые, красноватого цвета края и четкие границы (резкий переход от инфицированной к неинфицированной коже). Существует вероятность образования пустул или фолликулярных папул по краям высыпаний. Уровень зуда варьируется [164]. Основными возбудителями этого типа дерматофитий являются *T. rubrum*, *T. tonsurans* и *M. canis*. *T. rubrum* является наиболее распространенной причиной дерматофитией гладкой кожи [163, p. 78-88].

Дерматофития бороды поражает как кожу, так и жесткие волосы в области бороды и усов. Этим дерматомикозом чаще заболевают взрослые мужчины. Наиболее часто дерматофития бороды вызывается грибами *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*. Инфекция передается через профессиональный контакт с животными, зараженными зоофильными дерматофитами. Особенно подвержены риску заражения работники ферм, поскольку этот вид инфекции преимущественно вызывается зоофильными патогенными микроорганизмами [165].

Дерматофития лица обычно поражает участки кожи, не покрытые волосами, и чаще всего наблюдается у детей и женщин. Пациенты могут

жаловаться на зуд и жжение, которые усиливаются под воздействием солнечного света. На пораженных участках появляются темно-красные пятна круглой или кольцевидной формы. Однако в некоторых случаях высыпания могут быть слабо выражены, особенно на коже с темной пигментацией, а поражения могут иметь минимальное или отсутствующее шелушение и не иметь явно выраженных приподнятых краев. Основными возбудителями дерматофитии лица являются *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* и *T. rubrum*. Этот вид дерматомикоза также называют «*tinea incognita*», так как он может быть трудно различим [166].

Дерматофития кистей поражает кожу ладоней, тыльной стороны кисти или межпальцевые складки одной или обеих рук. Наиболее подвержены этому заболеванию подростки и взрослые мужчины. Для этого типа дерматофитии характерно диффузное шелушение, сухость и эритема кожи. Наиболее частым возбудителем дерматофитий кистей является гриб *T. rubrum*, однако инфекцию могут вызывать и другие патогенные грибы, такие как *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* и *E. floccosum* [167].

Паховая дерматофития вызывается дерматофитами, которые поражают кожу в области паха. Это заболевание чаще диагностируется у мужчин. Такие факторы, как влажная или тесная одежда, создают оптимальные условия для развития инфекции. Основными зонами поражения являются проксимальная и медиальная части бедер, однако инфекция может распространяться на ягодицы и другие части тела. У пациентов, страдающих этим заболеванием, часто наблюдаются симптомы, такие как зуд, жжение и покраснение кожи, сопровождающиеся шелушением. На границах инфицированного участка могут быть видны пустулы, везикулы, может наблюдаться мацерация. Важнейшими возбудителями паховой дерматофитии являются *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes* и *T. verrucosum* [168].

Дерматофития стоп поражает стопы, включая подошвы, межпальцевые промежутки и ногтевые пластины. Характерными признаками данного состояния являются трещины, мацерация и шелушение кожи в межпальцевых промежутках, особенно между четвертым и пятым пальцами. Пациенты часто жалуются на зуд и жжение в пораженных участках. Основными возбудителями дерматофитии стоп являются *T. rubrum*, *T. interdigitale* и *E. floccosum* [169]. Среди факторов риска инфицирования можно выделить проживание в жарких и влажных условиях, ношение тесной обуви на протяжении длительного времени, повышенное потоотделение и длительное воздействие влаги на кожу [170]. Микоз стоп чаще встречается у мужчин, особенно в возрасте от 20 до 40 лет, по сравнению с женщинами [171].

Онихомикоз, или дерматофития ногтей, характеризуется поражением ногтевых пластин. Риск заражения данной инфекцией выше у мужчин, а также увеличивается с возрастом. Предрасполагающими факторами для развития онихомикоза являются пожилой возраст, травмы ногтей, диабет, иммуносупрессия, а также наличие в анамнезе дерматомикоза стоп (стопы атлета) или псориаза ногтей. Воздействие влажной среды, ношение непроветриваемой обуви, использование общественных душевых и травмы

ногтей способствуют повышению вероятности инфицирования [172]. Основными возбудителями онихомикоза являются *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum* и *T. tonsurans* [88, p. 835-850].

Таким образом, при дерматофитной инфекции легко выявляются воспаление, эритема и шелушение, что приводит к развитию различных форм дерматофитий, таких как дерматофития гладкой кожи, ВЧГ, лица и бороды, паховая дерматофития, а также дерматофитии кистей и стоп.

## **1.6 Современное состояние устойчивости дерматофитов к антимикотическим препаратам**

Резистентность к противогрибковым препаратам представляет собой обширное понятие, подразумевающее неспособность грибковой инфекции эффективно реагировать на лечение противогрибковыми средствами. Основной причиной такого явления считаются внутренние характеристики, позволяющие грибам выживать в условиях воздействия антимикотиков. В настоящий момент существуют только три основные группы противогрибковых препаратов: азолы, полиены и аллиламины. В частности, тербинафин, часто применяемый как препарат первой линии терапии кожных микозов, может использоваться как местно, так и системно, в зависимости от степени тяжести заболевания. Последствия противогрибковой резистентности могут быть гораздо серьезнее, чем у устойчивости к антибиотикам, поскольку она существенно ограничивает терапевтические возможности для людей и животных. В последние годы рост резистентных дерматофитий, таких как микозы тела и паховой области, вызвал мировую тревогу. Особенно это проявилось в Индии и других регионах Азии, где была зафиксирована вспышка устойчивого к тербинафину *T. indotineae* [95, p. 250]. Это событие привлекло повышенное внимание исследователей к проблеме дерматофитий.

С учетом значительного увеличения числа устойчивых грибковых патогенов, вызванного частым применением антимикотиков для лечения поверхностных микозов, необходимо акцентировать внимание на противогрибковой резистентности наравне с антибактериальной и противовирусной устойчивостью. В связи с тем, что применение противогрибковых препаратов для лечения поверхностных микозов, вызванных дерматофитами, приобретает всё большую распространённость, развитие резистентности к антимикотикам способствует увеличению заболеваемости и вызывает значительные социально-экономические последствия для людей, а также приводит к экономическим потерям в животноводстве.

Развитию противогрибковой резистентности у патогенных грибов способствуют различные механизмы. Некоторые виды грибов обладают врожденной устойчивостью к антимикотическим препаратам, что означает их естественную невосприимчивость к воздействию данных средств, даже при применении стандартных терапевтических доз. Например, первичная устойчивость дерматофитов к аллиламинам, таким как тербинафин, была впервые зафиксирована в 2003 году [173]. Азолы, такие как флуконазол, не оказывают естественного воздействия на инфекции, вызванные плесневыми

грибами, включая виды *Aspergillus*. В отличие от этого, устойчивость, развивающаяся вследствие воздействия противогрибковых препаратов, известна как вторичная или приобретенная. Азолы действуют как фунгистатики (ингибируют рост грибов), тогда как аллиламины обладают фунгицидными свойствами, уничтожая грибы [174]. Ранее проведенные исследования показали, что терапевтические неудачи при лечении тербинафином могут также быть обусловлены факторами, связанными с организмом-хозяином или особенностями терапии, что ведет к так называемой клинической резистентности. К этим факторам относится недостаточный режим терапии в плане дозировки и длительности, а также несоблюдение пациентами назначенного курса терапии [175].

Резистентность микроорганизмов к лекарственным препаратам возникает, когда организм, например грибок, демонстрирует сниженную чувствительность к противогрибковому средству. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) разработали стандартизированный *in vitro* метод для определения чувствительности плесневых грибов, дрожжей и дерматофитов к противогрибковым средствам [176]. Этот подход основывается на определении минимальной ингибирующей концентрации с последующим сравнением с клиническими контрольными точками. Несмотря на наличие контрольных точек для широко распространённых патогенов, специфичных для отдельных лекарственных препаратов и видов, такие руководства отсутствуют для редких дрожжевых грибов, плесени и дерматофитов. В отсутствие конкретных контрольных точек для редких грибов для определения верхнего предела восприимчивости в популяции дикого типа – то есть изолятов без признаков приобретённой устойчивости – используются эпидемиологические пороговые значения (ECOFF) [177]. Стоит отметить, что тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам может осложняться ненадежностью некоторых медикаментов (например, каспофунгина) и особенностями поведения определённых видов (таких как *Candida glabrata*), что снижает точность стандартизированных методов тестирования в этих случаях [178]. Хотя методы CLSI и EUCAST для измерения минимальных ингибирующих концентраций могут отличаться, что приводит к различным контрольным точкам, оба подхода основываются на изучении взаимодействия противогрибковых препаратов с грибами в исследованиях на животных и пациентах. Важно отметить, что абсолютной корреляции между минимальной ингибирующей концентрацией *in vitro* и клиническим ответом у пациентов не существует. Для решения проблемы вариабельности реакции на лечение устойчивость к препаратам классифицируется с учётом вероятности успешного исхода, неопределённости его эффективности или вероятности терапевтической неудачи. Тестирование чувствительности к антимикотическим средствам представляет собой важный инструмент для идентификации грибковых штаммов, которые могут привести к неэффективности терапии, а также для отслеживания изменений чувствительности и появления новых механизмов резистентности со

временем [179].

Тербинафин широко применяется для эффективного лечения дерматофитных инфекций, таких как онихомикоз, благодаря своей высокой эффективности. Резистентность к тербинафину в основном связана с определёнными генетическими мутациями в гене скваленэпоксидазы (SQLE) [180], продукт которого является основной мишенью этого препарата. Примечательно, что некоторые виды дерматофитов, такие как *T. rubrum* и *T. interdigitale*, демонстрируют механизм устойчивости за счёт усиленной экспрессии гена салицилат-1-монооксигеназы, что повышает их резистентность к тербинафину. Кроме того, плесневые грибы, например *Aspergillus fumigatus*, могут приобретать устойчивость к тербинафину посредством наличия экстраплазмидных копий гена SQLE [181]. Исследование этих инновационных механизмов устойчивости грибковых патогенов к тербинафину может быть углублено с использованием методов молекулярной биологии, таких как ПЦР в реальном времени, исследование экспрессии генов и анализ мутаций. В Индии отмечаются выраженные изменения в эпидемиологии дерматофитий: заболеваемость инфекциями *T. rubrum* снижается, тогда как распространение новых штаммов комплекса *T. mentagrophytes/T. interdigitale*, особенно *T. mentagrophytes*, возрастает [182]. Кроме того, поступили сообщения о новом виде *Trichophyton indotineae*, который отличается от *T. interdigitale* [183]. В Индии наблюдается тревожная тенденция распространения стойких дерматофитных инфекций, преимущественно резистентных к тербинафину, с уровнями резистентности от 16 до 77% [184]. Различные факторы, такие как жаркий и влажный климат, высокая плотность населения, неправильная диагностика и нерациональное применение комбинированных препаратов, содержащих стероиды и противомикробные средства, могут способствовать росту устойчивости к тербинафину [185]. Эта проблема выходит за рамки Индии, так как штаммы *Trichophyton*, устойчивые к тербинафину, были зафиксированы в ряде стран, включая Японию, Китай, Данию, Польшу, Бельгию, Германию, США, Канаду и страны Ближнего Востока [186]. Важно отметить, что масштабы проблемы могут быть недооценены, поскольку тестирование чувствительности к антимикотическим препаратам не является стандартной процедурой в клинической практике. Тем не менее, высокий уровень резистентности к тербинафину вызывает серьёзные опасения, и эта проблема требует обсуждения и принятия мер на международных форумах в сфере здравоохранения.

Азолы являются крупнейшей группой противогрибковых препаратов. Сегодня в клинической практике для лечения дерматофитий применяются три поколения азолов. Первое поколение включает имидазольные соединения, которые, как правило, применяются местно (за исключением кетоконазола) и имеют ограниченную биодоступность при приёме внутрь, а также высокий уровень токсичности при системном использовании. Напротив, второе и третье поколения азолов отличаются триазольной структурой, что делает их более безопасными и эффективными по сравнению с имидазольными препаратами первого поколения [187]. Сообщается, что уровень резистентности к азолам у

дерматофитов достигает 19% [188]. Механизмы устойчивости к азолам у дерматофитов ещё недостаточно исследованы, однако экспериментальные исследования предполагают возможные механизмы, в том числе активный отток лекарственных средств. Основным фактором высокой устойчивости к азолам у патогенных грибов является энергозависимый процесс оттока, в котором ключевую роль играют мембраносвязанные транспортеры. Особое значение имеет суперсемейство АТФ-связывающей кассеты (ABC), транспортеры которой активно выводят лекарственные вещества из клеток. Устойчивость к триазолам у различных видов грибов связывается с гиперэкспрессией специфических транспортеров ABC, в частности, представителей семейства ABCG (PDR) [189]. Существование ABC-транспортеров у дерматофитов было подтверждено экспериментальными исследованиями, в которых продемонстрировано их участие в патогенности, особенно на примере изолятов *T. rubrum*, резистентных к множеству противогрибковых препаратов [190]. Фермент 14 $\alpha$ -ланостеролдеметилаза, необходимый для действия азолов, кодируется геном *Erg11*. У дрожжей резистентность к азолам часто обусловлена гиперэкспрессией продуктов гена и мутациями в *Erg11*, однако такие механизмы пока не выявлены у дерматофитов [191]. В условиях стресса, вызванного воздействием окружающей среды или лекарственных препаратов, дерматофиты способны секретировать различные белки в рамках своей адаптивной реакции. Белки теплового шока, такие как *hsp70*, *hsp90* и *RacC*, играют значительную роль в вирулентности дерматофитов [192]. Хотя точная взаимосвязь между этими белками и лекарственной устойчивостью остается не до конца изученной, предполагается, что адаптация к стрессу помогает клеткам противостоять действию лекарств и способствует развитию устойчивых механизмов резистентности с течением времени [193]. Помимо этого, влияние цитотоксических и антимикотических лекарств в субингибирующих концентрациях активирует стрессовые реакции, ведущие к усиленной экспрессии генов, ответственных за детоксикацию клеток, отток лекарственных средств и сигнальные пути. Этот процесс, вероятно, способствует развитию толерантности к препаратам. В свете этого изучение ингибирования белков теплового шока можно рассматривать как перспективное направление для разработки новых противогрибковых препаратов.

С целью повышения терапевтической эффективности и борьбы с устойчивыми грибковыми инфекциями были разработаны новые противогрибковые препараты триазола. Зафиксированы случаи, когда кожные грибковые инфекции, первоначально резистентные к таким препаратам, как тербинафин и итраконазол, успешно поддавались лечению новыми триазолами, такими как позаконазол и вориконазол, которые принимаются перорально [194, 195]. Однако важно отметить, что устойчивость может развиваться и к этим более современным препаратам. Позаконазол продемонстрировал фунгицидное действие против *Candida* и *Aspergillus* *in vitro* и иногда используется вне инструкции для терапии поверхностных микозов. Тем не менее, было зарегистрировано, что некоторые виды *Aspergillus*, являющиеся условными

возбудителями онихомикоза, проявляют резистентность к позаконазолу. Эта резистентность связана с мутациями в генах, кодирующих 14- $\alpha$ -стеролдеметилазу (*сур51А* и *сур51В*), которая играет важную роль в биосинтезе стероидов у грибов [196]. Развитие резистентности к новым триазольным препаратам может объясняться перекрёстной устойчивостью к другим триазолам, таким как итраконазол или флуконазол, из-за схожих механизмов действия.

Гризеофульвин, являющийся оригинальным системным противогрибковым препаратом для лечения дерматофитии, быстро накапливается в роговом слое кожи, однако его концентрация так же быстро снижается после окончания лечения, так как у препарата отсутствуют специфические механизмы удержания в этом слое. Дополнительно потоотделение может способствовать вымыванию препарата из рогового слоя. Такой механизм действия объясняет длительность курса терапии дерматофитий гризеофульвином, который может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев. Препарат ингибирует агрегацию микротрубочек, и для того, чтобы дерматофиты стали нежизнеспособными, требуется значительное время из-за их медленного роста. В разных странах зафиксированы случаи появления дерматофитных изолятов, устойчивых к гризеофульвину [197]. Например, в недавнем исследовании в Индии установлено, что гризеофульвин обладает ограниченной эффективностью при модалной минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на уровне 4 мг/л. Около 98% изолятов имели МИК на уровне 2 мг/л или выше. В другом исследовании, также проведённом в Индии, гризеофульвин был признан наименее эффективным препаратом *in vitro* с модалной МИК 32 мг/л. Преобладающим видом в обоих исследованиях оказался *T. interdigitale*. Примечательно, что некоторые учёные заметили, что активность гризеофульвина против *T. mentagrophytes in vitro* была ниже, чем против *T. rubrum* [109, p. e02522-17]. Несмотря на то, что точный механизм действия гризеофульвина ещё не выяснен, данные свидетельствуют о том, что у четырёх видов *Trichophyton* с нарушенными генами MDR2 под влиянием гризеофульвина наблюдается повышенная экспрессия транскриптов MDR4 [198].

Местные противогрибковые средства играют важную роль в лечении дерматофитий, обеспечивая локализованный и действенный подход к терапии. Среди них можно выделить такие препараты, как таваборол (популярный в США), аморолфин (широко применяемый в Европе), эфинаконазол (применяемый в США, Канаде и Японии), циклопирокс (используемый в США и Канаде) и луликоназол (основной препарат в Японии). Преимущество этих местных средств заключается в снижении риска системных побочных эффектов и минимальном потенциале взаимодействия с другими лекарствами. Появление естественных мутантов дерматофитов с низкой чувствительностью к этим средствам встречается крайне редко. Литературные данные указывают на дефицит сообщений о резистентности к этим препаратам, что подтверждает их высокую эффективность в борьбе с дерматофитиями. Однако следует учитывать, что грибы постоянно эволюционируют, и одним из исключений

является зарегистрированная *in vitro* резистентность к таваборолу. Такая устойчивость была отмечена у *T. rubrum*, включая как эталонные штаммы, так и клинические изоляты. Появление устойчивости к таваборолу может быть связано с наличием субингибирующих концентраций лекарства в ногтевой пластине и подногтевом пространстве [199]. Было установлено, что таваборол обладает сравнительно низкой активностью в отношении видов *Candida* и *Aspergillus* в сравнении с тербинафином и азолами, за исключением флуконазола [200]. Важно отметить, что сниженная чувствительность к таваборолу не приводит к перекрёстной резистентности к другим противогрибковым препаратам, таким как итраконазол, тербинафин, эфинаконазол и аморолфин. Более того, в 2019 году исследование, проведённое D. Monti и др., показало, что эфинаконазол может вызывать устойчивость у штаммов *T. rubrum*. Эти резистентные штаммы также обладали перекрёстной устойчивостью к итраконазолу, но не к аморолфину или циклопироксу, что, вероятно, связано с аналогичным механизмом действия азолов [201]. Примечательно, что на данный момент циклопирокс не показал склонности к развитию устойчивости у *T. rubrum*, благодаря своему уникальному механизму действия, который характеризуется низким потенциалом к развитию резистентности [202]. Данные о чувствительности дерматофитов и плесневых грибов окружающей среды к новому препарату луликоназолу ограничены. Луликоназол был одобрен FDA в 2013 году для лечения дерматофитий стоп и тела, вызванных *T. rubrum*, а в 2016 году получил одобрение в Японии для лечения онихомикоза [203].

Этот вывод акцентирует важность постоянного мониторинга и научных исследований для отслеживания возможных изменений в восприимчивости грибов, что поможет врачам корректировать стратегии лечения и эффективно справляться с новыми вызовами в терапии дерматофитий. Местные противогрибковые препараты считаются относительно безопасными при длительном применении и сохраняют высокую эффективность, однако их неконтролируемое использование может способствовать развитию устойчивости [204].

Мутанты, резистентные к тербинафину, демонстрируют перекрёстную устойчивость к другим ингибиторам SQLE, что согласуется с механизмом, обусловленным мутациями в гене SQLE. Примечательно, что аморолфин оказывает ограниченное ингибирующее влияние на SQLE, влияя при этом также на C-14-редуктазу и C8-изомеразу [205]. Согласно исследованию, проведённому E. Ghelardi и др. в 2014 году, последовательное культивирование с субингибирующими концентрациями препарата приводило к значительному увеличению МИК для тербинафина, итраконазола и аморолфина, с частым возникновением резистентных штаммов [206]. Однако мутанты, устойчивые к циклопироксу, не были выявлены. В другом исследовании штаммы, культивированные с флуконазолом, показали повышение МИК как для флуконазола, так и для итраконазола, а штаммы, культивированные с итраконазолом, продемонстрировали повышенные МИК для обоих препаратов, что свидетельствует о перекрёстной резистентности [207].

Хотя такие случаи редки, вспышки, вызванные изолятами *Trichophyton* с множественной лекарственной устойчивостью, всё же выявляются с помощью полногеномного секвенирования и тестирования противогрибковой чувствительности [208]. Изоляты *Trichophyton* из Индии, относящиеся к комплексу *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale*, показали резистентность к нескольким противогрибковым препаратам, включая тербинафин, гризеофульвин, а также азолы, такие как флуконазол, итраконазол и вориконазол [28, р. 118-121]. Следует отметить, что случаи инфекций, вызванных устойчивым к тербинафину *T. mentagrophytes* были успешно излечены с помощью местного применения таких препаратов, как циклопироксоламин и миконазол.

Для преодоления противогрибковой резистентности применяются различные стратегии, включая повышение дозировок противогрибковых препаратов, улучшенные системы доставки для оптимизации их эффективности, комбинированное противогрибковое лечение, хирургическое вмешательство в случае изолированных инфекций, иммуномодуляцию и исследование экспериментальных антимикотиков [209].

Из-за сложного и затяжного характера многих грибковых инфекций комбинирование нескольких противогрибковых лекарств стало популярной стратегией для повышения эффективности терапии, потенциального уменьшения побочных эффектов и замедления развития резистентности. Однако, за исключением лечения криптококкового менингита, на сегодняшний день отсутствуют клинические доказательства, свидетельствующие о том, что комбинированная противогрибковая терапия превосходит монотерапию при лечении рефрактерных грибковых инфекций [210]. Тем не менее, существующие данные, хоть и ограниченные, указывают на то, что комбинации противогрибковых препаратов могут предотвращать развитие вторичной резистентности или уменьшать вероятность отбора штаммов с врожденной резистентностью.

Растущие трудности, связанные с лекарственной устойчивостью грибов, и появление всё более устойчивых штаммов подчёркивают острую необходимость в разработке новых методов противогрибковой терапии. На сегодняшний день несколько перспективных противогрибковых соединений находятся на стадии клинических испытаний фазы II–III [211]. Среди них выделяются инновационные триазольные препараты, такие как вориконазол, позаконазол и, возможно, равуконазол, которые показывают обнадеживающую эффективность как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении определённых штаммов дрожжей и плесневых грибов, резистентных к флуконазолу и итраконазолу. Доступность этих препаратов в пероральной форме даёт возможность проведения расширенной амбулаторной терапии. Однако существует беспокойство по поводу возможной перекрёстной резистентности между старыми и новыми триазолами, поскольку все они нацелены на один и тот же фермент – 14 $\alpha$ -деметилазу [212].

Таким образом, микробиологическая резистентность к противогрибковым препаратам определяется факторами, связанными с организмом-патогеном, что

обычно связано с генетическими изменениями. В то же время клиническая противогрибковая резистентность обусловлена факторами, связанными с организмом-хозяином или самим препаратом. Известно, что широко используемые против дерматофитов препараты, такие как азолы и тербинафин, могут стимулировать развитие резистентности. Однако полногеномное секвенирование дерматофитов позволит учёным глубже изучить патогенез грибковых инфекций кожи и сопутствующую лекарственную устойчивость, что может открыть путь к новым стратегиям борьбы с резистентностью. Кроме того, комбинированная терапия предоставляет преимущества за счёт синергетического действия различных противогрибковых средств с расширенным спектром активности, что может играть ключевую роль в снижении уровня резистентности. Дальнейшие исследования как на доклиническом, так и на клиническом уровнях могут пролить свет на важность рутинного тестирования чувствительности *in vitro* при рефрактерных микозах, а также предложить новые клинические подходы для борьбы с лекарственной устойчивостью грибковых патогенов.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на базе кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», на базе дерматологического блока ГКП на ПХВ «Многопрофильной городской больницы №3» акимата города Астаны, г. Астана, Казахстан, где был произведен набор пациентов с октября 2022 года по декабрь 2023 года. Лабораторные исследования проводились на базе научно-исследовательской платформы сельскохозяйственной биотехнологии в НАО «Казахский агротехнический исследовательский университет им. С. Сейфуллина», г. Астана, Казахстан и в лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов ТОО «Национальный центр биотехнологии» г. Астана, Казахстан.

Исследование было проведено в два этапа, различавшихся методами сбора и анализа данных. Первый этап включал клиническую характеристику пациентов, а также анализ социальных и эпидемиологических факторов риска развития дерматофитии. Второй этап предусматривал молекулярную идентификацию возбудителей дерматофитии и изучение их чувствительности к системным антимикотическим препаратам с использованием современных лабораторных методов.

### 2.1 Общая характеристика материала

В исследовании приняли участие 343 пациентов обоего пола всех возрастных групп с предполагаемым диагнозом «Дерматофития» (микозы гладкой кожи, микозы ВЧГ, микозы крупных складок), обратившиеся в дерматологический блок многопрофильной городской больницы №3 г. Астаны. Объем выборки, необходимой для оценки структуры возбудителей дерматофитии в г. Астана, был рассчитан с помощью программы OpenEpi при 95% доверительном уровне, ожидаемой частоте 50% и допустимой ошибке  $\pm 5\%$ .

Критериями для включения в исследование был предполагаемый диагноз дерматофитии (микозы гладкой кожи, микозы ВЧГ, микозы крупных складок) и наличие подписанного добровольного информированного согласия кандидата или его родителей/законного представителя на участие в исследовании. Критериями для исключения были проведение терапии дерматофитии в течение последнего 1 месяца до начала исследования, беременность, участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 месяцев, отсутствие готовности к сотрудничеству с врачом-исследователем, отказ от участия в исследовании.

Сбор клинического материала (соскобов кожи, выщипанные волосы) и первичное микологическое исследование проводились в рамках оказания медицинской помощи в период с октября 2022 года по декабрь 2023 года. До начала научной части исследования (февраль 2023 года) посев и выделение культур осуществлялись в рамках стандартной лабораторной диагностики. После получения одобрения Локального биоэтического комитета НАО «Медицинский университет Астана» (Приложение В), была начата научная

часть исследования, включавшая анкетирование пациентов с целью оценки факторов, ассоциированных с развитием дерматофитий (при повторных визитах или в дистанционном формате), молекулярную идентификацию возбудителей и анализ *in vitro* чувствительности к системным противогрибковым препаратам. Перед началом исследования все участники были проинформированы о его цели и задачах. Информация предоставлялась в письменной форме на русском и казахском языках и включала описание целей и задач исследования, содержания проводимого эксперимента, а также важности участия для научных целей. Участникам разъяснялись их права, в том числе право на добровольный отказ от участия в любое время без негативных последствий. Для участия в исследовании все пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие. Право на отказ от участия было гарантировано действующим законодательством Республики Казахстан.

Дизайн исследования соответствует поперечному типу и представлен на рисунке 1.

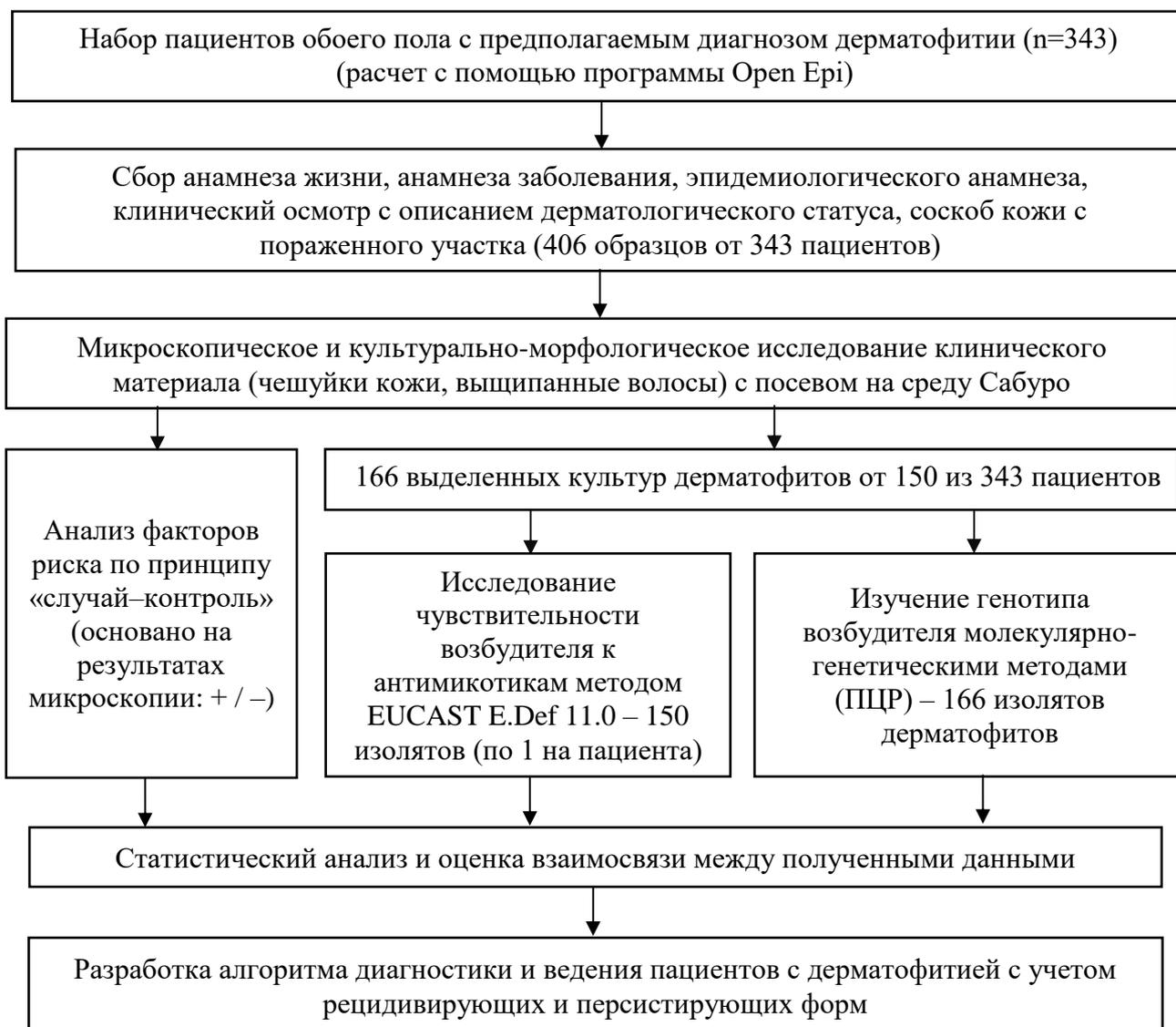


Рисунок 1 – Дизайн исследования (поперечное исследование)

В рамках исследования, после клинического осмотра пациентов и описания дерматологического статуса, проводился сбор жалоб, сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза с анкетированием для выявления социальных и эпидемиологических факторов дерматофитий. Также осуществлялся забор клинического материала (чешуек кожи и/или волос) с пораженных участков кожи для микроскопического и культурально-морфологического исследования. У пациентов с множественными очагами поражения забор материала для микроскопии и посева проводился с нескольких анатомических участков, при условии, что они имели клинические отличия (локализация, стадия, морфология). Проводилось изучение генотипа возбудителей молекулярно-генетическими методами с определением чувствительности дерматофитов к системным антимикотическим препаратам. В настоящей работе под термином «генотипы дерматофитов» понимаются видовые и линейные кластеры, определённые методом ПЦР-амплификации и секвенирования ITS-региона рДНК.

Таблица 2 – Демографическая характеристика участников исследования (n=343)

Демографические характеристики		n	%
Пол	Мужской	197	57,4
	Женский	146	44,6
Возраст (лет)	1–10	82	23,9
	11–20	90	26,2
	21–30	93	27,1
	>30	78	22,8

Как видно из таблицы 2, среди участников исследования незначительно преобладали мужчины (57,4%), а возрастные группы были распределены практически равномерно, с небольшой долей преобладания пациентов от 21 до 30 лет (27,1%).

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Анкетирование

Согласно поставленной задаче, в рамках диссертационного исследования было проведено выявление социальных и эпидемиологических факторов дерматофитий (микозы гладкой кожи, микозы ВЧГ, микозы крупных складок) путем проведения анкетирования. Инструмент опроса для выявления социальных и эпидемиологических факторов дерматофитии был разработан автором в сотрудничестве с научным руководителем и научным консультантом на основе анализа ранее опубликованных исследований специально для задач данного исследования (Приложение Г). Анкета-опросник была обсуждена и утверждена на заседании кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», протокол №8 от 20 февраля 2023 г.

Финальная версия анкеты включала 19 вопросов, охватывающих

следующие разделы:

- паспортные данные (пол, возраст, район проживания);
- анамнестические сведения (месяц появления высыпаний, длительность заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующее лечение и самолечение);
- клиническая информация (локализация высыпаний, наличие субъективных симптомов);
- социальные и эпидемиологические факторы (наличие подобных высыпаний у лиц в тесном контакте с пациентом, предполагаемые источник и место заражения, наличие домашних животных, контакт с кошками или собаками, контакт с крупным или мелким рогатым скотом, посещение спортивных секций, а также саун, бань, массажных салонов и бассейнов).

На основании ответа пациента о месяце появления высыпаний определяли предполагаемый сезон инфицирования. Вопросы, потенциально чувствительные для несовершеннолетних (например, о половой активности), не включались в анкету по этическим соображениям и собирались отдельно устно при сборе анамнеза у взрослых участников исследования.

Анкета была разработана на двух языках – казахском и русском. Вопросы анкеты были изложены последовательно на двух страницах. Пациентам было предложено ответить на вопросы анкеты-опросника в бумажном виде. Респонденты отвечали на все вопросы с возможностью выбрать несколько вариантов ответа и при необходимости заполняли пустые строки. Анонимность, а также конфиденциальность и безопасность данных пациентов были обеспечены. За детей в возрасте до 15 лет анкету заполняли их родители/законные представители.

### 2.2.2 Оценка дерматологического статуса у пациентов

Всем пациентам в рамках исследования проводилась оценка дерматологического статуса в соответствии с клиническим протоколом по диагностике и лечению дерматофитии, утвержденным Национальным научным центром развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол №48 от 5 декабря 2018 года). Оценивалась локализация патологических очагов (ВЧГ, гладкая кожа, крупные складки), площадь поражения кожи, степень выраженности симптомов заболевания, что позволяло оценить клиническую тяжесть болезни.

К объективным клиническим признакам дерматофитии ВЧГ относились:

- эритематозные округлые очаги с четкими контурами и периферическим валиком;
- инфильтративно-нагноительные абсцессы;
- шелушение (чешуйки) и корки;
- пузырьки, пустулы;
- обламывание волос.

Характерными признаками дерматофитии гладкой кожи считались:

- кольцевидная форма очагов с четкими границами и периферическим ростом;

- воспалительный валик по краям с разрешением воспаления в центре;
- отрубевидное шелушение.

За симптомы дерматофитии кистей принимались:

- эритема и отрубевидное или муковидное шелушение;
- мацерация рогового слоя и эрозии;
- трещины (поверхностные или глубокие);
- пузырьки, пузыри.

Оценка дерматологического статуса позволила детализировать клинические проявления дерматофитии и установить основные диагностические признаки заболевания, обеспечив основу для дальнейшего анализа клинических данных.

### 2.2.3 Микроскопическое и культурально-морфологическое исследование клинического материала

Соскобы с кожи, содержащие чешуйки эпидермиса и/или волосы с признаками инфицирования, были собраны на 0-й день с использованием стерильного скальпеля сотрудниками лаборатории. Для исключения бактериальной контаминации и обеспечения стерильности, а также для обезжиривания кожи перед соскобом участки пораженной кожи обрабатывались 70% этиловым спиртом. Клинический материал (волосы и чешуйки) помещали в каплю 10% раствора КОН на предметном стекле для расщепления кератина и выделения грибковых структур. Затем каплю накрывали предметным стеклом, слегка надавливали на него для улучшения контакта с раствором и проводили микроскопическое исследование при помощи светового микроскопа. Микроскопическое исследование проводилось вначале под малым увеличением (100х) для поиска чешуйки или волоса с признаками поражения, далее – при большом увеличении (до 400х) с целью выявления грибковых элементов, таких как гифы, псевдогифы, грибковые споры.

Дополнительно часть каждого образца клинического материала индивидуально маркировался и в течение 24 часов транспортировался в бумажных пакетах с соблюдением стерильных условий в микологическую лабораторию для дальнейшего исследования культурально-морфологическим методом. Материалы высевались на питательную среду агар Сабуро с декстрозой (состав: 40 г декстрозы, 10 г пептона, 9 г NaCl, 15 г агара на 1 л дистиллированной воды). Дополнительно использовались антибиотики для подавления бактериального роста (50 мкг/мл хлорамфеникола). Посев проводился в условиях стерильности в ламинарном шкафу. Первичное выделение возбудителя происходило на 10-14 день, а чистая культура гриба выращивалась при температуре 28 °С в термостате ТС-1/80 СПУ (Беларусь), в течение не менее 15-18 дней до образования характерных колоний. В условиях инкубации поддерживалась стабильная влажность. После образования характерных колоний проводился микроскопический осмотр с использованием тринокулярного микроскопа проходящего света AxioScope A1 (Zeiss, Германия) для изучения морфологических характеристик (форма, цвет и структура

колоний).

Микологический диагноз ставился на 14-18-й день. Типы патогенов определялись на основании культуральных и морфологических характеристик колоний, а также микроскопической морфологии. Культуральные характеристики включали форму, размер, текстуру, цвет колоний, реакцию на изменения в питательной среде, особенности роста мицелия, такие как его плотность, структура (гладкая или ворсистая). Морфологическое исследование включало описание и классификацию таких структур, как мицелий, конидии, спорангии, хламидоспоры с изучением их размеров, формы и расположения. При микроскопии выявлялись ключевые морфологические особенности, такие как форма и размеры спор, наличие особых структур, например, септированных или несептированных мицелиев для идентификации грибов на уровне рода и вида.

Идентифицированные изоляты дерматофитов, полученные в ходе культурального исследования, были использованы для идентификации вида возбудителя молекулярно-генетическими методами.

#### 2.2.4 Молекулярно-генетические методы

Для идентификации генетического разнообразия штаммов была проведена экстракция геномной ДНК из чистых грибковых культур с использованием метода СТАВ, включающего следующие стадии:

1. Добавляли в стерильные пробирки типа эппендорф с образцом мицелия (50-100 мг сырого веса) 500 мкл TES буфера и 5 мкл протеиназы К (Thermo Fisher Scientific, США), хорошо перемешивали на вортексе, инкубировали 2 ч при 65°C, перемешивая каждые 20 мин.

2. По окончании инкубации добавляли 100 мкл 5М NaCl, перемешивали, затем добавляли 65 мкл 10% гексадецилтриметиламмоний бромид (СТАВ) (Sigma-Aldrich, США) с NaCl, предварительно разогретого до 65°C, тщательно перемешивали и инкубировали 10 мин при 65°C.

3. Центрифугировали 3 минуты при ускорении 13000 g (чтобы СТАВ не успел остыть).

4. К супернатанту добавляли равный объем смеси хлороформ: изоамиловый спирт (24:1), перемешивали и оставляли на 20 мин при 4°C.

5. Центрифугировали 5 минут при ускорении 13000 g; не затрагивая осадка, отбирали водную (верхнюю) фазу и переносили в чистую пробирку. Добавляли равный объем смеси хлороформ: изоамиловый спирт (24:1) и тщательно перемешивали до образования однородной эмульсии.

6. Центрифугировали в течение 3 минут, аккуратно отбирали водную фазу в чистую пробирку.

7. Добавляли 380 мкл охлажденного изопропанола (Sigma-Aldrich, США), перемешивали опрокидыванием и оставляли на 40 мин при -20°C. Центрифугировали 5 минут при ускорении 13000 g, надосадочную жидкость удаляли.

8. Осадок ДНК промывали 70% этанолом, подсушивали и растворяли в

50 мкл буфера TE (для лучшего растворения в TE буфере выдерживали 5 минут при 50°C).

Первичная оценка концентрации и чистоты выделенной ДНК проводилась с использованием ультрафиолетового спектрофотометра NanoDrop One (Thermo Scientific, США). Измерения оптической плотности проводились при длинах волн 260 нм и 280 нм. Отношение A260/A280 использовалось в качестве показателя чистоты: значения в диапазоне 1,8–2,0 свидетельствовали о достаточной степени очистки от белков и других примесей. Концентрация ДНК рассчитывалась автоматически программным обеспечением прибора на основе абсорбции при 260 нм. Перед измерениями прибор калибровали с использованием соответствующего пустого контроля, идентичного растворителю образцов. Каждое измерение проводилось в трёх повторах; при необходимости образцы подвергались дополнительной очистке.

Для подтверждения целостности и оценки приблизительной длины фрагментов ДНК проводился гель-электрофорез в 1% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием (PanReac AppliChem, ITW Reagents, США). Электрофорез осуществлялся при напряжении 100 В в течение 40 минут в буфере TBE (1×). Результаты визуализировались с использованием гель-документационной системы GelDoc XR+ (Bio-Rad, США) с УФ-трансиллюминатором. Чёткие, непрерывные полосы без признаков деградации указывали на высокое качество выделенной ДНК.

Далее была проведена ПЦР с использованием 1 пары праймеров, нацеленных на гены рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК): прямой ITS1 (5'-TCCGTTAGGTGAACCTGCGG-3') и обратный ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') [213]. Общий объём реакционной смеси составлял 25 мкл и включал: 12,5 мкл Биомастер HS-Taq ПЦР (2×) (Биолабмикс, Российская Федерация), содержащего оптимизированный буфер, Taq-ДНК-полимеразу, MgCl<sub>2</sub> и дезоксинуклеозидтрифосфаты (dNTPs); по 1 мкл каждого праймера (10 мкМ); 1 мкл исследуемой ДНК и 9,5 мкл дважды дистиллированной воды. После кратковременного центрифугирования ПЦР-трубок реакционную смесь подвергали амплификации в термоциклере Mastercycler nexus gradient (Eppendorf, Германия) со следующими параметрами цикла: начальная денатурация при 95°C в течение 5 минут; далее 35 циклов, каждый из которых включал денатурацию при 95°C – 30 секунд, отжиг при 57°C – 30 секунд, удлинение при 72°C – 1 минута; завершалось амплификационное программирование финальным удлинением при 72°C в течение 7 минут.

По завершении амплификации продукты ПЦР анализировали методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле, приготовленном на 1× TBE-буфере с добавлением бромистого этидия (0,5 мкг/мл) для визуализации ДНК. Электрофорез проводили при напряжении 100 В в течение 40 минут. Для оценки длины фрагментов использовали молекулярный маркер ДНК (100 bp Ladder, Thermo Scientific). Полученные результаты визуализировали с помощью гель-документационной системы GelDoc XR+ (Bio-Rad, США) под УФ-светом. Продукты амплификации очищали ферментативным методом с использованием

набора Exonuclease I (*E. coli*) (New England Biolabs, США). К 5 мкл ПЦР-продукта добавляли 2,5 мкл 10× буфера и 0,5 мкл экзонуклеазы I, после чего проводили инкубацию при 37°C в течение 30 минут, затем при 85°C в течение 15 минут для инактивации фермента. Полученные очищенные ампликоны использовали в реакции секвенирования.

Секвенирование нуклеотидных последовательностей проводили по методу Сэнгера с использованием QuantumDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (SureFire Biosciences, США). Реакционную смесь объёмом 10 мкл готовили следующим образом: 3 мкл очищенного ПЦР-продукта, 0,5 мкл праймера ITS1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3'), 1 мкл реакционного буфера, 0,85 мкл реактива QuantumDye и 4,65 мкл дважды дистиллированной воды. Амплификацию выполняли в термоциклере C1000 Touch Thermal Cycler (Bio-Rad, США) по следующей программе: денатурация при 96°C – 1 минута; далее 25 циклов, включающих: 96°C – 10 секунд, 50°C – 5 секунд, 60°C – 4 минуты.

После завершения реакции секвенирования продукты очищали методом спиртовой преципитации для удаления свободных флуоресцентных дидезоксинуклеотидов и солей. К 10 мкл реакционной смеси добавляли 2 мкл 3 М ацетата натрия, 2 мкл дважды дистиллированной воды и 46 мкл 96% этанола. Смесь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 40 минут при 4°C. Полученный осадок промывали 80 мкл 75% этилового спирта, затем снова центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 минут при 4°C. После удаления надосадочной жидкости осадок сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 20 минут и ресуспендировали в 14 мкл формамида Hi-Di (Thermo Fisher Scientific, США). Перед загрузкой на капиллярный секвенатор образцы денатурировали при 95°C в течение 5 минут, затем быстро охлаждали на лёд. Полученные продукты реакции секвенирования анализировали методом капиллярного электрофореза на автоматическом секвенаторе 3730xl DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Applied Biosystems, США).

Полученные хроматограммы (файлы формата .ab1) были визуально проверены и отредактированы с использованием программы BioEdit (версия 7.7.1) для контроля качества и коррекции возможных ошибок секвенирования. Отредактированные последовательности сохранялись в формате FASTA и далее использовались для поиска гомологичных последовательностей в базе данных NCBI GenBank с применением алгоритма BLASTn. Сравнение проводилось с целью молекулярной идентификации исследуемых штаммов. Совпадения с уровнем идентичности 98–100% при полном покрытии последовательности рассматривались как достоверное подтверждение таксономической принадлежности штамма. Из общего числа идентифицированных образцов 20 репрезентативных штаммов, отражающих видовое разнообразие коллекции, были зарегистрированы в базе данных GenBank, где каждой из соответствующих последовательностей был присвоен уникальный идентификационный номер.

Для оценки эволюционных взаимоотношений между штаммами *Microsporium canis* (17 нуклеотидных последовательностей) и представителями

рода *Trichophyton* (21 нуклеотидная последовательность) на основе ITS-региона проводился филогенетический анализ. Для штаммов *Microsporum canis* использовался метод присоединения соседей. Эволюционные расстояния рассчитывались по методу максимального составного правдоподобия, а длины ветвей на дереве отражают количество замен нуклеотидов на сайт. Для *Trichophyton spp.* применялся метод максимального правдоподобия с использованием модели Тамуры–Неи. Начальные деревья были автоматически сгенерированы на основе метода присоединения соседей и модифицированного варианта BioNJ, применённых к матрице парных расстояний, рассчитанных по той же модели. Из полученных топологий выбрана структура дерева с наивысшим логарифмическим правдоподобием. Все расчёты и визуализация филогенетических деревьев выполнены в программном обеспечении MEGA11.

#### 2.2.5 Определение чувствительности дерматофитов к противогрибковым препаратам

На чувствительность к системным антимикотикам (тербинафин, итраконазол) было протестировано 150 клинических изолятов дерматофитов, идентифицированных до уровня вида. Распределение изолятов по видам составило: *Microsporum canis* – 81, *Trichophyton tonsurans* – 24, *Trichophyton verrucosum* – 20, *Trichophyton interdigitale* – 18 и *Trichophyton indotineae* – 7.

Определение МИК проводилось методом микроразведений в бульоне согласно протоколу EUCAST E.Def 11.0. Тест проводился в плоскодонных микропланшетах. Метод основан на приготовлении рабочих растворов противогрибковых средств в объемах 100 мкл на лунку, в которые добавляется 100 мкл инокулята, дополненного циклогексимидом и хлорамфениколом.

Рабочие растворы циклогексимида и хлорамфеникола готовились в следующих концентрациях: циклогексимид – 100 мг/мл (= 100 000 мг/л) в диметилсульфоксиде с последующей фильтрацией (0,2 мм), хлорамфеникол – 50 мг/мл (= 50 000 мг/л) в этаноле. Растворы были приготовлены с учетом эффективности партии противогрибкового препарата в виде порошка, который используется. Количество порошка или разбавителя, необходимое для приготовления стандартного раствора противогрибкового порошка, циклогексимида или хлорамфеникола, было рассчитано следующим образом:

$$\text{Вес (г)} = \frac{\text{Объем (л)} \times \text{Концентрация (мг/л)}}{\text{Эффективность (мг/г)}}$$

$$\text{Объем (л)} = \frac{\text{Вес (г)} \times \text{Эффективность (мг/г)}}{\text{Концентрация (мг/л)}}$$

Изоляты пересеивали на агар Сабуро с декстрозой, дополненный циклогексимидом (300 мг/л) и хлорамфениколом (50 мг/л), и инкубировали при температуре 25–28°C в течение 4-7 дней. Засеивали 2-3 чашки агара на каждый

изолят, чтобы обеспечить достаточное количество микроконидий для сбора. Суспензии инокулята готовили из свежих, зрелых культур. В некоторых случаях требовалась продлённая инкубация для надлежащей споруляции изолята.

Колонии покрывали примерно 5 мл стерильной воды с добавлением 0,1% Твин-20. Затем микроконидии осторожно протирали стерильным ватным тампоном и переносятся пипеткой в стерильную пробирку. Суспензию встряхивали в течение 15 секунд с помощью вращательного вихревого миксера со скоростью около 2000 об/мин и переносили в стерильный шприц, прикрепленный к стерильному фильтру с диаметром пор 11 мкм, фильтровали и собирали в стерильную пробирку. Таким образом были удалены гифы и получена суспензия микроконидий.

Суспензию доводили стерильной дистиллированной водой до  $2 \times 10^6$ - $5 \times 10^6$  микроконидий/мл путем подсчета микроконидий в камере гемоцитометра. Затем суспензию разбавляют стерильной дистиллированной водой в соотношении 1:10 для получения конечного рабочего инокулята от  $2 \times 10^5$  до  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл.

Каждая суспензия инокулята дополнялась циклогексимидом и хлорамфениколом в количестве, которое приводит к двойной конечной концентрации (100 мг/л хлорамфеникола и 600 мг/л циклогексимида соответственно), позволяющей проводить дальнейшее разбавление при добавлении инокулята на тестовый планшет для получения конечной концентрации 50 мг/л хлорамфеникола и 300 мг/л циклогексимида в инокулированный планшет. В таблице 3 показаны примеры конечного инокулята объемом 8 мл, подготовленного для микропланшетов с четырьмя противогрибковыми препаратами в горизонтальном формате, и объемом 12 мл для полного планшета с восемью антимикотиками. Общий объем хлорамфеникола и циклогексимида соответствовал 0,8% от общего объема инокулята.

Таблица 3 – Расчет объема хлорамфеникола и циклогексимида в зависимости от конечного объема инокулята

Объем инокулята	Необходимый объем исходного раствора хлорамфеникола (50000 мг/л)	Необходимый объем исходного раствора циклогексимида (100000 мг/л)	Общий объем, добавленный к инокуляту
8 мл	$16 \text{ мкл} = \frac{100 \frac{\text{МГ}}{\text{Л}} \times 8000 \text{ мкл}}{50000 \text{ мг/л}}$	$48 \text{ мкл} = \frac{600 \frac{\text{МГ}}{\text{Л}} \times 8000 \text{ мкл}}{100000 \text{ мг/л}}$	64 мкл
12 мл	$24 \text{ мкл} = \frac{100 \frac{\text{МГ}}{\text{Л}} \times 12000 \text{ мкл}}{50000 \text{ мг/л}}$	$72 \text{ мкл} = \frac{600 \frac{\text{МГ}}{\text{Л}} \times 12000 \text{ мкл}}{100000 \text{ мг/л}}$	96 мкл
Примечание – Составлено по источнику [214]			

Суспензию инокулята инокулировали в микропланшеты в течение 30 минут после приготовления для поддержания концентрации жизнеспособных микроконидий. Суспензию инокулята с добавлением циклогексимида и хлорамфеникола встряхивали с помощью вращательного вихревого миксера и в каждую лунку микропланшета вносили 100 мкл суспензии микроконидий с концентрацией от  $2 \times 10^5$  до  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл, не касаясь содержимого лунки. Лунка контроля роста, которая содержала 100 мкл стерильной среды без противогрибковых препаратов, также инокулировали 100 мкл той же суспензии инокулята. Другая контрольная колонка микропланшета заполнялась 100 мкл стерильной дистиллированной воды из партии, использованной для приготовления инокулята, в качестве контроля стерильности для среды и дистиллированной воды (только среда без лекарств). Организмы контроля качества тестировались с использованием того же метода каждый раз, когда тестировался изолят.

Проводился подсчет жизнеспособных клеток в целях контроля качества, чтобы гарантировать, что тестовые лунки содержат от  $1 \times 10^5$  до  $2,5 \times 10^5$  КОЕ/мл. Десять микролитров суспензии инокулята разводили в 2 мл стерильной дистиллированной воды с добавлением 0,1% Твина-20. Затем суспензию встряхивали с помощью вращательного вихревого миксера при 2000 об/мин. Затем 100 мкл этой суспензии распределяли по поверхности декстрозного агара Сабуро с циклогексимидом и хлорамфениколом, который затем инкубировали при  $25^\circ\text{C}$ - $28^\circ\text{C}$  до образования колоний, количество которых можно было подсчитать. Микроразведения инкубировались в планшетах без перемешивания при температуре окружающего воздуха  $25^\circ\text{C}$ - $28^\circ\text{C}$ .

При интерпретации результатов в процессе проверки спектрофотометрические показания (в диапазоне 490 нм), рассчитанные на основе 50 и 90% снижения оптической плотности контрольного роста после вычитания фона, сравнивались с визуальными данными микропланшетов. Спектрофотометрический порог в 50% был признан предпочтительным, поскольку он обеспечивает объективное определение конечной точки, применимое ко всем исследованным препаратам.

Процедуры контроля, с помощью которых обеспечивалось качество результатов, подробно описаны CLSI. Обычное качество результатов испытаний контролировалось с помощью штаммов исследуемой культуры [214, p. 55-59].

Интерпретация МИК для *Trichophyton indotinae* осуществлялась с использованием ориентировочных ECOFF по методу EUCAST E.Def 11.0, предложенных М.С. Arendrup и др. (2020): тербинафин – 0,125 мг/л, итраконазол – 0,250 мг/л [215, 216].

В связи с отсутствием утвержденных ECOFF для *Trichophyton interdigitale* (по данным на 2025 год), в настоящем исследовании в качестве временного ориентира использованы те же значения, предложенные для *Trichophyton indotinae* в работе М.С. Arendrup и др. (2020) – 0,125 мг/л для тербинафина и 0,250 мг/л для итраконазола [215, p. 1807-1818]. Интерпретация результатов проведена с учётом последующих таксономических уточнений (2022), согласно

которым указанные пороговые значения не могут быть автоматически перенесены на *Trichophyton interdigitale* и должны рассматриваться как предварительные значения [216, p. 1209].

Для *Trichophyton tonsurans*, официальные ECOFF также отсутствуют. В качестве ориентировочных использованы данные, полученные методом EUCAST E.Def 11.0 в исследовании Siopi и др. (2021), где все протестированные изоляты этого вида (n=6) имели МИК тербинафина 0,016 мг/л и классифицировались как дикий тип [217]. При этом ограниченный объём выборки следует учитывать при интерпретации и экстраполяции полученных данных.

Для видов *Trichophyton verrucosum* и *Microsporum canis* официальные значения ECOFF (EUCAST и CLSI) также отсутствуют; в связи с этим МИК анализировались в описательной форме, без категоризации чувствительности или устойчивости.

Следует отметить, что по состоянию на 2025 год официальные клинические брейкпоинты для дерматофитов (по данным EUCAST и CLSI) отсутствуют, что существенно ограничивает возможность полной интерпретации МИК и требует осторожности при анализе результатов.

### 2.3 Методы статистической обработки

Данные были проанализированы с использованием программы Statistical Package for Social Science (SPSS) версии 26 (компания IBM). Описательная статистика различных переменных была определена и представлена в виде текста, таблиц и графиков с использованием таких суммарных показателей, как проценты и медиана.

Для оценки связи между категориальными переменными использовался критерий согласия  $\chi^2$  Пирсона. Перед применением критерия оценивались ожидаемые значения в таблицах сопряжённости:  $\chi^2$  применялся в случаях, когда не менее 75-80% ячеек содержали ожидаемые значения  $\geq 5$ , а ни одно ожидаемое значение не было  $< 1$ . В случаях нарушения этих условий использовались точный критерий Фишера или приближённая оценка значимости с использованием метода Монте-Карло (10000 итераций, доверительный уровень 99%). При необходимости дополнительно рассчитывался критерий отношения правдоподобий (Likelihood Ratio). Возраст как количественная переменная сравнивался между клиническими формами дерматофитии с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. При анализе связи клинических форм дерматофитии с факторами риска множественная корректировка уровня значимости (например, методом Бонферрони) не применялась, так как проверка гипотез не носила поискового характера, а число факторов риска было ограниченным и определено заранее.

Для всех статистических тестов статистическая значимость определялась при уровне  $p < 0,05$ , что соответствует общепринятым стандартам научных исследований.

Для выявления факторов, связанных с дерматофитиями, сначала была проведена однофакторная логистическая регрессия. На этом этапе

рассчитывались грубые отношения шансов (COR, crude odds ratio), отражающие связь каждого отдельного фактора с наличием дерматофитии без учета влияния других переменных. Переменные с уровнем значимости  $p \leq 0,25$  в одновариантном анализе были выбраны в качестве кандидатов для построения многомерной модели. В дальнейшем применялся пошаговый метод включения переменных (Forward: LR), реализованный в пакете SPSS, что позволило исключить статистически незначимые предикторы и минимизировать риск переобучения модели. В результате многофакторной логистической регрессии были получены скорректированные отношения шансов (AOR, adjusted odds ratio), которые учитывают влияние всех вошедших в модель переменных и отражают независимый вклад каждого фактора в риск развития дерматофитии

Логистическая регрессия была выбрана, поскольку она позволяет оценить влияние различных социальных и эпидемиологических факторов на вероятность бинарного исхода – наличие или отсутствие дерматофитии. Логистическая регрессия особенно полезна для изучения взаимосвязей между зависимой переменной (подтвержденные случаи дерматофитий) и несколькими независимыми переменными. Этот метод позволяет получить оцениваемые коэффициенты и относительные риски (или шансы), что помогает количественно оценить влияние каждого из факторов на вероятность развития дерматофитий.

В связи с тем, что клинические формы дерматофитии существенно различаются по возрастному распределению (так, дерматофития волосистой части головы преимущественно встречается у детей, а паховая форма – у взрослых), выборка была разделена на две возрастные группы: до 18 лет, 18 лет и старше. Такое деление позволило учесть возрастную специфику особенностей структуры факторов риска и минимизировать влияние различий в типах возбудителей и формах заболевания без необходимости прямого деления по клинической форме. Для каждой возрастной группы строилась отдельная логистическая модель с включением факторов, прошедших предварительный отбор ( $p \leq 0,25$ ) и соответствующих возрастной специфике подгруппы.

Устойчивость построенных моделей оценивалась с учётом правила EPV (events per variable), согласно которому на каждый включённый фактор должно приходиться не менее 10 случаев с целевым исходом. В моделях, построенных отдельно для детей (129 случаев, 6 переменных) и взрослых (183 случая, 9 переменных), значения EPV составили 21,5 и 20,3 соответственно, что превышает рекомендуемый минимум и подтверждает надёжность обеих моделей. Для проверки мультиколлинеарности между переменными-предикторами во всех построенных моделях был проведен тест с использованием показателей Tolerance и VIF (Variance Inflation Factor). Значения  $Tolerance > 0,2$  и  $VIF < 5$  интерпретировались как отсутствие мультиколлинеарности. Значения  $Tolerance < 0,1$  или  $VIF \geq 10$  расценивались как признак сильной взаимозависимости между переменными.

Качество подгонки моделей оценивалось с использованием критерия Хосмера–Лемешоу и показателя  $R^2$  Нагелькерке. Для оценки

дискриминативной способности каждой модели была построена ROC-кривая на основе непрерывного предсказанного значения вероятности исхода, рассчитанного моделью, с последующим определением площади под кривой (AUC).

Далее коэффициенты логистической регрессии ( $B$ ), отражающие логарифм отношения шансов, использовались для расчёта весов (баллов). Все коэффициенты  $B$  были нормированы относительно максимального значения коэффициента логистической регрессии  $B_{max}$  (контакт с кошкой,  $B=1,677$  – у детей; занятие контактными видами спорта,  $B=1,311$  – у взрослых), которому условно присваивалось 10 баллов. Остальные баллы рассчитывались по формуле (1):

$$\text{Баллы} = (B/B_{max}) \times 10 \quad (1)$$

Полученные значения округлялись до ближайшего целого числа. На основе этих расчётов были сформированы две шкалы, отражающие относительный вклад каждого фактора в риск заболевания у взрослых и детей.

При построении шкалы для взрослых была выполнена экспертная корректировка одного из факторов: признак «половой контакт с инфицированным или неизвестным партнёром» имел наивысший коэффициент в модели ( $B=1,389$ ), что формально соответствовало присвоению максимального балла. Однако, учитывая отсутствие однозначно подтверждённого полового пути передачи дерматофитий, а также с целью повышения клинической применимости и интерпретируемости шкалы, балльная нагрузка данного признака была ограничена 8 баллами. Подобная корректировка допустима в рамках построения прогностических шкал и не нарушает методологической обоснованности модели.

Для оценки прогностической точности каждой балльной шкалы была построена ROC-кривая на основе суммарного балла по шкале. ROC-анализ проводился на той же выборке, на которой обучалась модель, до выделения градаций риска. Сравнение дискриминативной способности шкал и соответствующих логистических моделей выполнено путём сопоставления их диагностических характеристик, включая значения AUC, чувствительности и специфичности.

С целью практического применения каждой из разработанных шкал были выделены три уровня риска: низкий, умеренный и высокий. Для определения границ трёхуровневой шкалы риска использовались показатели чувствительности и специфичности, рассчитанные при различных значениях суммы баллов. Порог низкого риска определяли как значение, при котором чувствительность составляла  $\geq 90\%$ , при допустимом снижении специфичности до  $\leq 50\%$ . Такой подход соответствует целям клинического скрининга и основан на принципах разработки rule-out инструментов, рекомендованных методологией STARD и SEBM (чувствительность  $\geq 90\%$ ) [218]. Порог высокого риска определяли на основе максимального значения индекса Юдена (Youden

Index = Sensitivity + Specificity – 1), рассчитанного по результатам ROC-анализа суммарной балльной шкалы. Этот подход позволяет выбрать такое значение шкалы, при котором достигается наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью. Промежуточные значения между этими двумя порогами были отнесены к категории умеренного риска. Дополнительно для оценки диагностической эффективности моделей и балльных шкал были рассчитаны положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV).

Анализ значений МИК тербинафина и итраконазола проводился с использованием непараметрических методов, поскольку нормальность распределения не проверялась, а сами данные представлены в дискретной шкале, характерной для микробиологических измерений. Сравнение МИК тербинафина и итраконазола внутри каждого вида выполнялось с использованием критерия Уилкоксона для парных выборок, учитывая зависимость данных и отсутствие нормального распределения. Для межвидового сравнения значений МИК тербинафина и итраконазола использован критерий Краскела–Уоллиса с последующим пост-хок тестом Данна (с поправкой Бонферрони) для парных сравнений между группами. Для оценки корреляции между значениями МИК тербинафина и итраконазола применялся ранговый коэффициент Спирмена, рассчитываемый отдельно для каждого вида дерматофита с целью исключения межвидовых искажений.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Общая характеристика пациентов с дерматофитией

Всего в исследование было включено 343 пациентов с предполагаемым диагнозом дерматофитии. Среди пациентов 197 человек (57,4%) были мужчинами и 146 человек (42,6%) были женщинами, что указывает на незначительное преобладание в выборке лиц мужского пола. Возраст участников исследования варьировал от 2 до 83 лет, средний возраст участников составил 22,9 ( $\pm 16,5$ ) лет. Результаты хи-квадрат теста ( $\chi^2 = 22,9$ ;  $df=3$ ;  $p<0,001$ ) показывают, что распределение участников по полу и возрастным категориям статистически значимо отличается. В частности, в возрастной группе 0–10 лет наблюдается большее количество мальчиков по сравнению с девочками (57 против 25) (рисунок 2).

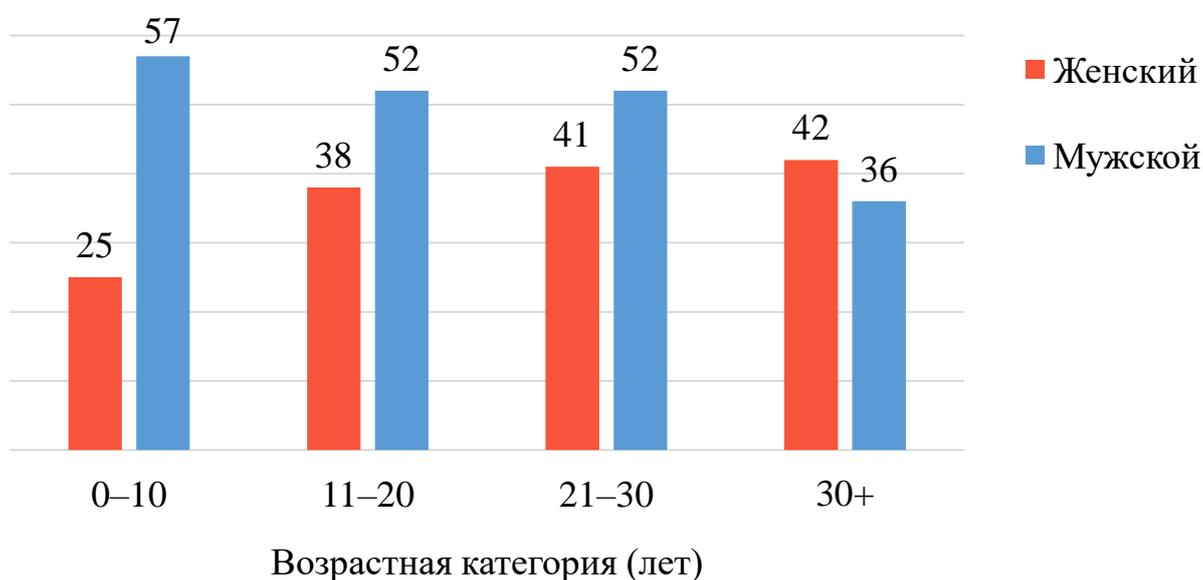


Рисунок 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту (n=343)

Немаловажным является уточнение место жительства пациентов. Установлено, что подавляющее большинство пациентов проживали в городе – 283 (82,5%) (рисунок 3).

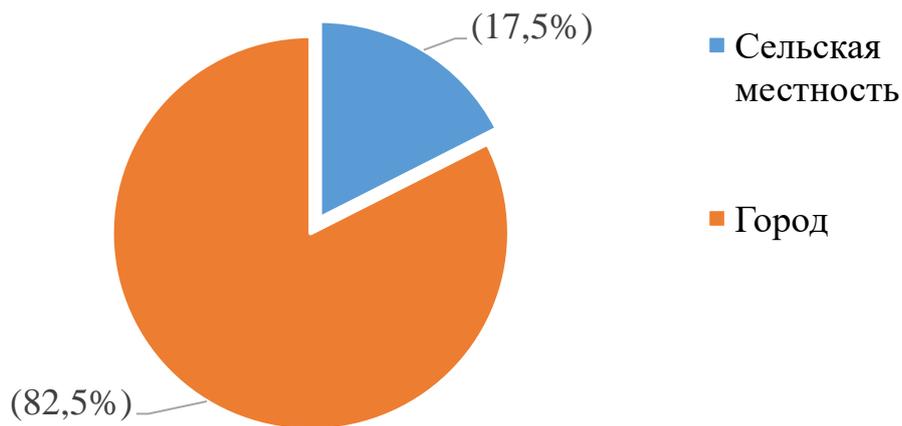


Рисунок 3 – Место жительства участников исследования (n=343)

В соответствии с литературными данными, род занятий может быть фактором, влияющим на возникновение и течение дерматофитий. В исследуемой выборке большинство участников исследования по роду занятий были школьниками – 112 человек (32,7%), офисными работниками – 70 человека (20,4%), 45 ребенка (13,1%) посещали детский сад (рисунок 4).



Рисунок 4 – Род деятельности пациентов (n=343)

Представляют интерес данные об уровне образования участников исследования. Распределение пациентов по уровню образования представлено на рисунке 5. Наибольшее количество участников исследования были с высшим образованием (122 человека), за ними следовала группа школьников (112 человек). Наименьшую долю составляли пациенты со средне-специальным образованием (24 человека).

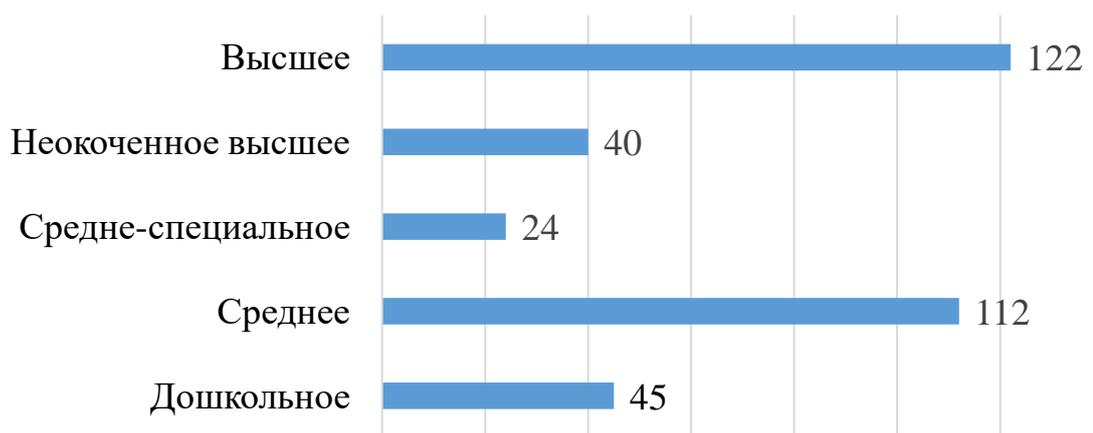


Рисунок 5 – Уровень образования пациентов (n=343)

При анализе клинической картины участников исследования получены следующие результаты: клинические проявления у более половины пациентов (n=199) напоминали симптомы микоза гладкой кожи; у 95 пациентов (27,7%) наблюдались признаки, характерные для микоза ВЧГ, а у 49 пациентов (14,3%) выявлены высыпания в паховой области.

Для дерматофитии ВЧГ наиболее частым клиническим проявлением был одиночный или множественные эритематозно-сквамозные очаги выпадения волос в теменной области диаметром от 1 до 2 см (рисунок 6). Для дерматофитии гладкой кожи было характерно наличие одного или нескольких эритематозно-сквамозных очагов с венчиком по периферии диаметром от 1 до 2 см, расположенных на туловище или конечностях (рисунок 7).



Рисунок 6 – Дерматофития волосистой части головы



Рисунок 7 – Дерматофития гладкой кожи

В клинической картине паховой дерматофитии отмечался крупный эритематозный очаг ярко-красного цвета сливного характера, с четкими границами и периферическим воспалительным валиком, наблюдалось

мелкопластинчатое шелушение (рисунок 8).



Рисунок 8 – Паховая дерматофития

В таблице 4 представлено распределение по полу и возрасту пациентов с подтвержденным диагнозом дерматофитии в зависимости от локализации инфекции. Наименьший медианный возраст отмечен при дерматофитии ВЧГ (11 лет; IQR: 5–15). При дерматофитии гладкой кожи медианный возраст составил 17 лет (IQR: 10–28). Паховая дерматофития, напротив, наблюдалась у взрослых пациентов, медианный возраст которых составил 27 лет (IQR: 23–35). Мужчины преобладали среди пациентов с дерматофитией ВЧГ (74,3%) и паховой формой (74,4%), тогда как при дерматофитии гладкой кожи доля мужчин была меньше (55,0%). Различия между группами по возрасту (критерий Краскела–Уоллиса,  $H=47,13$ ;  $df=2$ ;  $p<0,001$ ) и по полу ( $\chi^2=11,14$ ;  $df=2$ ;  $p=0,004$ ) оказались статистически значимыми. Полученные данные свидетельствуют о преобладании паховой дерматофитии у взрослых мужчин, а дерматофитии ВЧГ – у детей, преимущественно у мальчиков.

Таблица 4 – Возраст и пол пациентов в зависимости от локализации дерматофитий (n=242)

Показатель	Дерматофития гладкой кожи	Дерматофития ВЧГ	Паховая дерматофития
n	129	70	43
Медианный возраст	17	11	27
Межквартильный размах (IQR)	10-28	5-15	23-35
Доля мужчин (%)	55,0	74,3	74,4

Данные о длительности заболевания на момент обращения представлены на рисунке 9. В большинстве случаев длительность составляла до 30 дней, тогда как минимальную долю составили пациенты с заболеванием длительностью более 6 месяцев (4,4%).

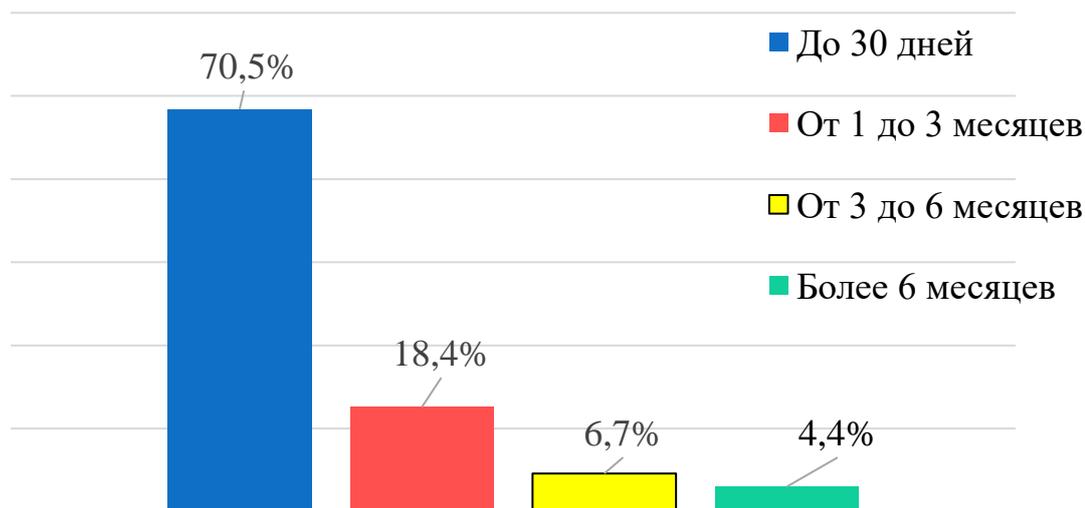


Рисунок 9 – Длительность заболевания на момент обращения

Обобщая общую характеристику участников исследования, отметим, что среди пациентов с предполагаемым диагнозом дерматофитии преобладали мужчины (57,4%), жители города (82,5%) школьного возраста (32,7%), с высыпаниями на туловище, существующими на момент осмотра до 1 месяца (70,5%).

### 3.2 Результаты микроскопического и культурально-морфологического исследования

Всего было собрано 406 образцов клинического материала (чешуйки кожи, выщипанные волосы) от 343 пациентов, полученных из различных анатомических зон (таблица 5). Наиболее часто забор проводился с волосистой части головы ( $n = 95$ ; 23,4%) и с туловища ( $n = 94$ ; 23,2%), за ними следовали лицо и шея ( $n = 52$ ; 12,8%).

Таблица 5 – Распределение всех образцов клинического материала по месту забора

Локализация	n	%
Волосистая часть головы	95	23,4
Лицо, шея	52	12,8
Туловище	94	23,2
Плечо, предплечье	50	12,3
Кисти	29	7,1
Паховая область	49	12,1
Бедра, голени	37	9,1
Всего	406	100

Из общего числа образцов положительный результат микроскопии, свидетельствующий о наличии дерматофитии, был получен в 289 случаях (таблица 6). Распределение положительных образцов в целом повторяет общее распределение: наибольшее количество положительных результатов получено

при заборе с волосистой части головы (n=70; 24,2%) и с туловища (n=62; 21,5%). Вместе с тем, в паховой области выявлено относительно высокое количество положительных результатов (n=43; 14,9%) при относительно небольшом общем числе заборов, что визуальнo выделяет эту зону на фоне остальных.

Таблица 6 – Распределение положительных результатов микроскопии по месту забора

Локализация	n	%
Волосистая часть головы	70	24,2
Лицо, шея	36	12,5
Туловище	62	21,5
Плечо, предплечье	33	11,4
Кисти	20	6,9
Паховая область	43	14,9
Бедра, голени	25	8,6
Всего	289	100

Анализ таблицы 6 сопряженности с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона не выявил статистически значимой зависимости между анатомической локализацией забора биоматериала и вероятностью положительного результата ( $\chi^2=9,16$ ,  $df=6$ ;  $p=0,165$ ). Это указывает на то, что вероятность получения положительного результата не зависит от локализации места забора в общем случае.

В то же время, при проведении дополнительного пост-хок анализа, попарно сравнивающего каждую локализацию с остальными, было выявлено, что в паховой области доля положительных результатов статистически значимо выше, чем в остальных зонах (OR=3,23,  $p=0,0065$ ; скорректированное  $p=0,0455$ , тест Фишера с поправкой Бонферрони). Это может указывать на клинически значимую специфику данной локализации, требующую дополнительного внимания при диагностике и интерпретации результатов. Для остальных зон значимых различий не выявлено.

Следующим этапом стало культуральное исследование тех же 406 образцов клинического материала. В 38,9% образцов были идентифицированы дерматофиты, в 19,7% – дрожжеподобные грибы, а в 3,7% – плесневые формы. В 2,0% случаев наблюдалась смешанная грибковая флора – одновременное выявление дерматофитов и дрожжеподобных грибов. В 35,7% образцов микологический рост отсутствовал (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты культурального исследования 406 образцов клинического материала

Группа грибов	Количество образцов (n)	Доля от общего числа (%)
1	2	3
Дерматофиты	158	38,9

Продолжение таблицы 7

1	2	3
Дрожжеподобные грибы	80	19,7
Плесневые грибы	15	3,7
Дерматофиты и дрожжеподобные грибы	8	2,0
Рост грибов не выявлен	145	35,7
Всего	406	100

Для оценки диагностической значимости методов микроскопии и культурального исследования результаты были пересчитаны на уровне пациентов. Из 343 случаев, подозрительных на дерматофитию, грибы были обнаружены в 242 (70,6%) случаях при помощи прямой микроскопии с КОН и в 150 (43,7%) случаях с использованием культурального метода. Таким образом, диагноз дерматофитии был подтвержден у 150 пациентов (43,7%) с помощью культурального исследования (рисунок 10). Эти данные согласуются с результатами других ученых [219], однако также имеются работы с более высоким показателем заболеваемости [27, р. 291-296]. Разница в итогах исследований может быть связана с размером выборки, особенностями изучаемой популяции, применяемыми диагностическими методами, а также влиянием осведомленности участников и их отношения к вопросам здоровья.

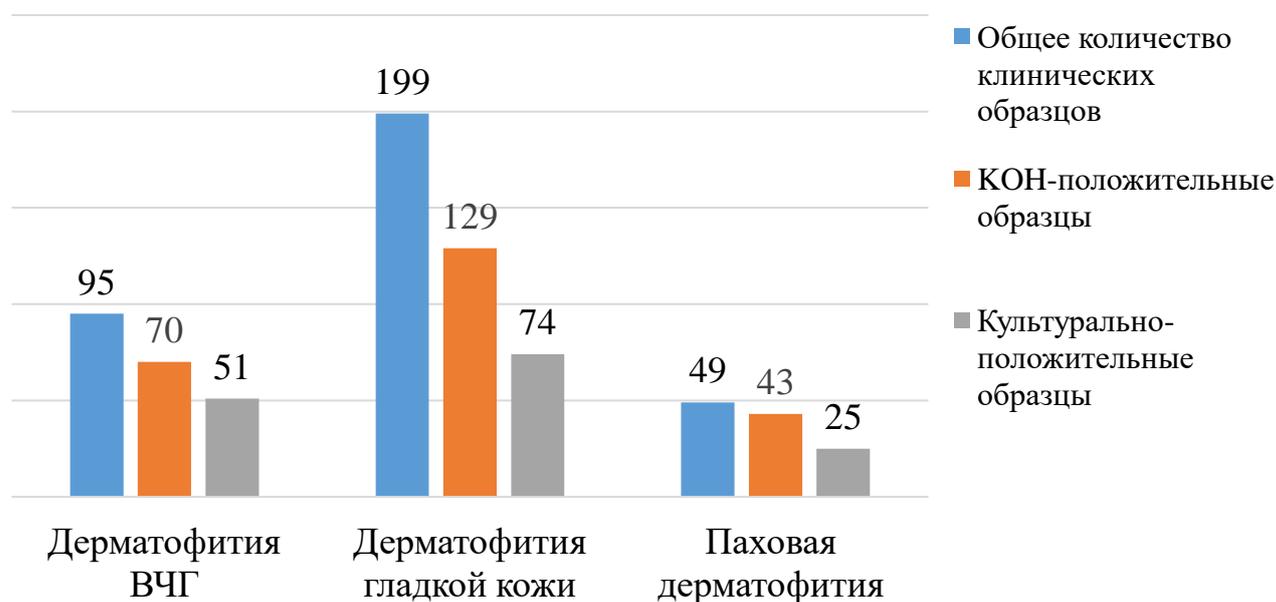
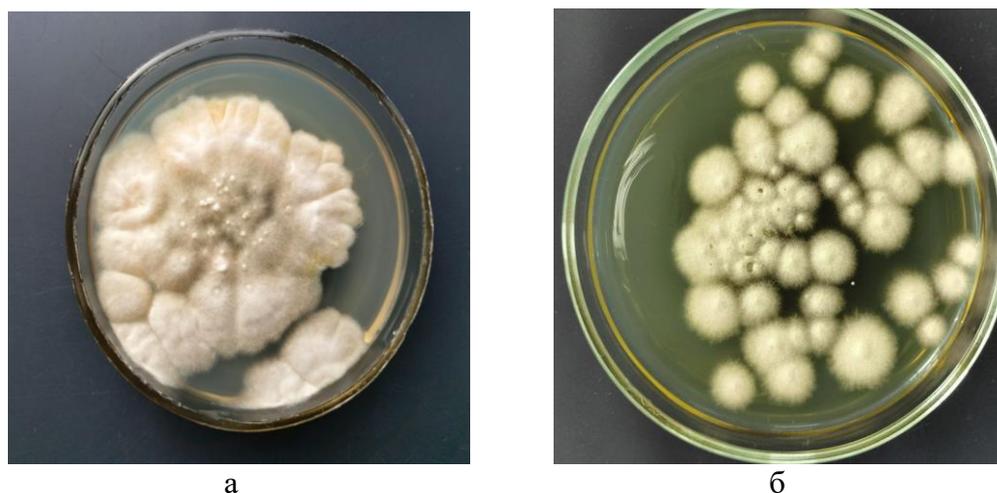


Рисунок 10 – Связь между клиническим подозрением и лабораторным подтверждением дерматофитии

Несоответствие между лабораторным и клиническим диагнозом дерматофитии обусловлено рядом факторов. Клинические проявления заболевания включают эритему, шелушение и зуд, что позволяет заподозрить грибковую инфекцию. Однако подтверждение диагноза требует лабораторных методов, таких как микроскопическое исследование или посев. В отдельных случаях посев дает отрицательный результат, несмотря на выявление

грибковых элементов при микроскопии, что может быть связано с низкой концентрацией грибковых клеток в образце, которой недостаточно для появления роста культуры. Помимо этого, самостоятельное лечение до забора материала способно значительно уменьшить грибковую нагрузку, что затрудняет рост культуры при посеве, даже если в образце присутствуют микроскопически обнаруживаемые грибковые структуры. Решение подобных диагностических затруднений требует комплексного подхода. В случаях, когда микроскопическое исследование выявляет наличие грибковых элементов, но посев дает отрицательный результат, врачам рекомендуется провести повторный забор образцов и обеспечить динамическое наблюдение за пациентом. Применение современных диагностических технологий, таких как ПЦР или выявление грибковых антигенов, может значительно повысить точность диагностики. Помимо этого, важнейшую роль в интерпретации лабораторных данных и выборе оптимальной тактики лечения играет детальный сбор анамнеза, особенно в отношении ранее проводившейся противогрибковой терапии [220].

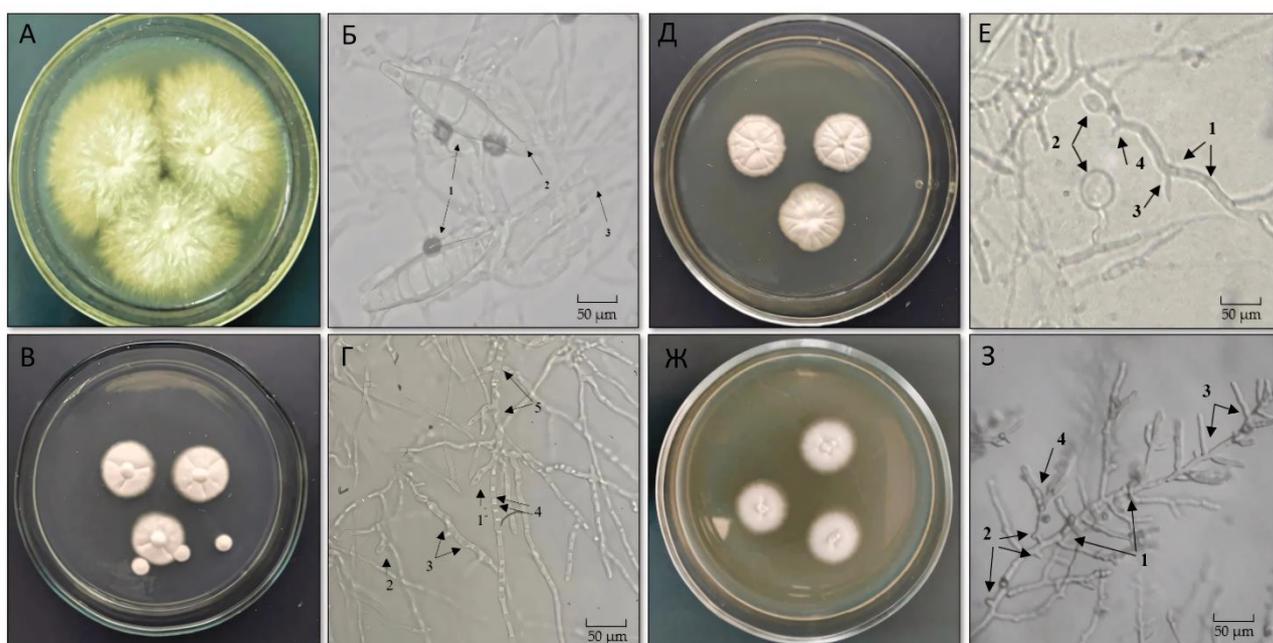
Из 166 изолятов дерматофитов 90 (54,2%) составил *Microsporum canis*, а следующим по распространённости оказался род *Trichophyton* (рисунок 11).



а – *Microsporum canis*; б – *Trichophyton* spp.

Рисунок 11 – Рост патогенных грибов на агаре Сабуро:

Для углублённого анализа морфологии возбудителей были выполнены микроскопические исследования выращенных культур. Изображения на рисунке 12 демонстрируют специфические макро- и микроскопические признаки различных видов дерматофитов, включая форму и расположение макроконидий, микроконидий, а также особенности мицелия.



А – Колонии *M. canis* на агаре Сабуро; Б – Микроскопические структуры *M. canis*: 1 – веретенообразные макроконидии; 2 – конидиеносец; 3 – септированный мицелий; В – Колонии *T. mentagrophytes* на агаре Сабуро; Г – Микроскопические структуры *T. mentagrophytes*: 1 – макроконидии; 2 – микроконидии; 3 – септированный мицелий; 4 – образование артроспор; 5 – образование хламидоспор; Д – Колонии *T. verrucosum* на агаре Сабуро; Е – Микроскопические структуры *T. verrucosum*: 1 – септированный мицелий; 2 – хламидоспоры; 3 – макроконидии; 4 – микроконидии; Ж – Колонии *T. tonsurans* на агаре Сабуро; З – Микроскопические структуры *T. tonsurans*: 1 – септированный мицелий; 2 – микроконидии; 3 – макроконидии; 4 – образование артроспор

Рисунок 12 – Колонии дерматофитов на декстрозном агаре Сабуро и их микроскопические структуры

По результатам посева установлено, что наибольшая распространенность наблюдалась у мужчин (68,7%), возрастной группы от 1 до 10 лет (54,9%), сельских жителей (58,3%) и школьников (52,7%). Микоз гладкой кожи был наиболее частыми клиническим проявлением, как среди мужчин (45,8%), так и женщин (66,7%) (таблица 8).

Таким образом, прямая микроскопия выявляет грибковые структуры в 70,6% случаев, а культуральное исследование подтвердило диагноз в 43,7%. Полученные нами результаты подчеркивают важность обоих методов диагностики: в то время как прямая микроскопия неспецифически обнаруживает все грибы, культуральное исследование обеспечивает идентификацию вида. Наиболее часто среди выделенных культур встречался *Microsporum canis*, за которым следовали представители рода *Trichophyton*. Такие результаты согласуются с данными мировых исследований [221], однако имеются также сведения о преобладании рода *Trichophyton* в других работах [222]. Такие различия могут быть связаны с региональными особенностями распространенности дерматофитий, экологическими и климатическими условиями, а также разницей в диагностических методах.

Таблица 8 – Клинико-микологический профиль пациентов с подозрением на дерматофитию в зависимости от социально-демографических характеристик (n=343)

Характеристика		Микроскопия		Культура		Клинические проявления		
		положительная	отрицательная	положительная	отрицательная	микоз ВЧГ	микоз гладкой кожи	паховая дерматофития
Пол	Мужской	155	42	103	94	52	71	32
	Женский	87	59	47	99	18	58	11
Возраст	1–10	70	12	45	37	33	37	0
	11–20	66	24	40	50	25	37	4
	21–30	66	27	41	52	7	35	24
	>30	40	38	24	54	5	20	15
Место жительства	Город	194	89	115	168	56	103	35
	Село	48	12	35	25	14	26	8
Род деятельности	Посетитель детсада	34	11	20	25	22	12	0
	Школьник	92	20	59	53	38	53	1
	Студент	32	10	21	21	5	18	9
	Ведение домашнего хозяйства	19	17	12	24	1	10	8
	Офисный работник	43	27	24	46	2	23	18
	Другие	22	16	14	24	2	13	7

Кроме того, установлено, что заболеваемость была выше среди мужчин, детей в возрасте 1-10 лет, сельских жителей и школьников, что требует усиленного эпидемиологического контроля. Эти данные служат основанием для проведения анализа социальных и эпидемиологических характеристик пациентов, что позволит глубже понять факторы, способствующие распространению дерматофитий.

### 3.3 Анализ социальных и эпидемиологических факторов у пациентов

Нами проведена оценка контактных ситуаций и преобладающих форм поведения среди участников исследования в течение последнего месяца на основании их ответов на структурированные вопросы анкеты. В соответствии с методологией, пациенты были разделены на две группы: дети (до 18 лет включительно) и взрослые. Разделение проведено для выявления возрастных различий факторов риска дерматофитии.

#### 3.3.1 Анализ факторов риска дерматофитии у детей и построение прогностической модели

У детей до 18 лет в качестве предикторов дерматофитии были рассмотрены следующие факторы: пол, возрастная категория, место жительства (город/село), контакт с больным дерматофитией родственником, контакт с кошкой, контакт с КРС или мелким рогатым скотом (МРС), посещение бани, занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и пр.).

Среди детей с подозрением на дерматофитию преобладали мальчики (65%) и младшие дети в возрасте до 10 лет (51,3%). Подавляющее большинство пациентов проживали в городской местности (82,5%), что связано с проведением исследования на базе городской больницы. По результатам анкетирования, почти каждый четвёртый ребёнок (24,4%) имел контакт с больным дерматофитией родственником. Почти половина детей (45%) имели контакт с кошками – потенциальным зоонозным источником. Почти треть посещала спортивные секции (30%), тогда как контакт с сельскохозяйственными животными и посещение бань встречались реже – 14,4 и 17,5% соответственно (таблица 9).

Таблица 9 – Частота потенциальных факторов риска среди детей с подозрением на дерматофитию (n=160)

Фактор риска		Частота (n)	%
1		2	3
Пол	Женский	56	35,0
	Мужской	104	65,0
Возрастная категория (лет)	0-10	82	51,3
	11-17	78	48,8
Место жительства	Город	132	82,5
	Село	28	17,5
Контакт с больным дерматофитией родственником	Да	39	24,4
	Нет	121	75,6

Продолжение таблицы 9

1		2	3
Контакт с кошкой	Да	72	45,0
	Нет	88	55,0
Контакт с КРС или МРС	Да	23	14,4
	Нет	137	85,6
Занятие контактными видами спорта	Да	48	30,0
	Нет	112	70,0
Посещение бани	Да	28	17,5
	Нет	132	82,5

Таблица 10 демонстрирует связь основных потенциальных эпидемиологических факторов риска с частотой лабораторно подтвержденных микозов (n=129), а также их клиническими проявлениями. В столбцах с результатами микроскопии проценты рассчитаны от общего числа пациентов с соответствующим фактором риска (по строке). В столбцах, отражающих клинические формы дерматофитии, проценты рассчитаны от общего числа пациентов с данной формой (по столбцу).

Таблица 10 – Связь факторов риска с клинической формой дерматофитии у детей

Фактор риска		Микроскопия (n=160)		Клиническая форма (n=129)		
		положительная, n (%)	отрицательная, n (%)	дерматофития ВЧГ, n (%)	дерматофития гладкой кожи, n (%)	паховая дерматофития, n (%)
Пол	Женский	38 (67,9)	18 (32,1)	11 (19,0)	25 (36,2)	2 (100)
	Мужской	91 (87,5)	13 (12,5)	47 (81,0)	44 (63,8)	0 (0)
Возрастная категория (лет)	0-10	70 (14,6)	12 (85,4)	33 (56,9)	37 (53,6)	0 (0)
	11-17	59 (75,6)	19 (24,4)	25 (43,1)	32 (46,4)	2 (100)
Место жительства	Город	107 (81,1)	25 (18,9)	48 (82,8)	57 (82,6)	2 (100)
	Село	22 (78,6)	6 (21,4)	10 (17,2)	12 (17,4)	0 (0)
Контакт с ближайшим родственником	Да	34 (87,2)	5 (12,8)	15 (25,9)	18 (26,1)	1 (50,0)
	Нет	95 (78,5)	26 (21,5)	43 (74,1)	51 (73,9)	1 (50,0)
Контакт с кошкой	Да	62 (86,1)	10 (13,9)	37 (63,8)	25 (36,2)	0 (0)
	Нет	67 (76,1)	21 (23,9)	21 (36,2)	44 (63,8)	2 (100)
Контакт с КРС или МРС	Да	18 (78,3)	5 (21,7)	9 (15,5)	9 (13,0)	0 (0)
	Нет	111 (81,0)	26 (19,0)	49 (84,5)	60 (87,0)	2 (100)
Занятие контактными видами спорта	Да	43 (89,6)	5 (10,4)	10 (17,2)	32 (46,4)	1 (50,0)
	Нет	86 (76,8)	26 (23,2)	48 (82,8)	37 (53,6)	1 (50,0)
Посещение бани	Да	25 (89,3)	3 (10,7)	6 (10,3)	19 (27,5)	0 (0)
	Нет	104 (78,8)	28 (21,2)	52 (89,7)	50 (72,5)	2 (100)

Анализ связи между эпидемиологическими факторами и клинической формой дерматофитии у детей и подростков (исключая паховую форму в связи

с малым числом случаев) показал наличие статистически значимой ассоциации для трёх факторов: занятие контактными видами спорта ( $\chi^2=10,805$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ ), контакт с кошкой ( $\chi^2=8,509$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ ), и посещение бани ( $\chi^2=4,853$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ). Занятие контактными видами спорта и посещение бань было чаще связано с поражением гладкой кожи, что, вероятно, связано с прямым контактом кожи с кожей (в контактных видах спорта), а также с загрязнёнными поверхностями и повышенной влажностью среды. Контакт с кошками, напротив, чаще наблюдался у пациентов с поражением волосистой части головы, что соответствует типичной зоонозной этиологии, в частности, при заражении *Microsporium canis*. Связь клинической формы с полом оказалась на границе статистической значимости ( $\chi^2=3,814$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0508$ ): у мальчиков преобладали поражения волосистой части головы, у девочек – гладкой кожи. Другие факторы статистически значимой связи с формой дерматофитии не показали ( $p>0,05$ ).

Анализ методом однофакторной логистической регрессии показал, что мужской пол статистически значимо ассоциирован с повышенным риском дерматофитии у детей ( $p<0,01$ ) (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты однофакторного логистического анализа факторов риска дерматофитии у детей (n=160)

Фактор риска	COR	95% ДИ	p-значение
Пол (мужской)	3,32	1,48-7,44	0,004
Возрастная категория (лет)	1,88	0,84-4,19	0,123
Место жительства (село)	0,86	0,31-2,33	0,762
Контакт с больным родственником	1,86	0,66-5,24	0,239
Контакт с кошкой	1,94	0,85-4,45	0,116
Контакт с КРС или МРС	0,84	0,29-2,48	0,757
Занятие контактными видами спорта	2,60	0,93-7,24	0,068
Посещение бани	2,244	0,63-7,98	0,212

Пол, возрастная категория, контакт с больным дерматофитией родственником, контакт с кошкой, занятие контактными видами спорта и посещение бани имели значение P менее 0,25 в однофакторном регрессионном анализе и были рассмотрены в качестве кандидатов для многомерного логистического регрессионного анализа.

Для оценки мультиколлинеарности независимых переменных использовались коэффициенты Tolerance и VIF. Для всех переменных VIF оказался менее 1,5, а Tolerance – выше 0,66, что свидетельствует об отсутствии выраженной мультиколлинеарности между предикторами.

При многофакторном анализе такие характеристики пациентов, как пол, возраст, контакт с больным родственником, контакт с кошкой, занятия контактными видами спорта и посещение бани оказались статистически значимыми при значении P менее 0,05 (таблица 12).

Таблица 12 – Многовариантный логистический регрессионный анализ социальных и эпидемиологических факторов дерматофитии у детей

Переменные	Категории	AOR 95% CI	P-значение
Пол	Мужской	2,84 (1,15–7,03)	0,024
	Женский	1	-
Возраст	1–10	2,52 (1,02–6,42)	0,049
	11–17	1	-
Контакт с больным родственником	Да	5,26 (1,51–8,34)	0,009
	Нет	1	-
Контакт с кошкой	Да	5,35 (1,84–11,53)	0,002
	Нет	1	-
Занятия контактными видами спорта	Да	4,91 (1,34–7,97)	0,016
	Нет	1	-
Посещение бани	Да	3,93 (1,08–12,45)	0,039
	Нет	1	-

Согласно данным нашего исследования, наличие контакта с кошками (домашними или бродячими) увеличивает риск заражения в 5,35 раза (AOR=5,35; 95% ДИ: 1,84–11,53). Это обусловлено тем, что дети чаще вступают в тесный физический контакт с животными и, как правило, менее строго соблюдают правила личной гигиены. Эти данные подчёркивают необходимость ветеринарного контроля домашних животных и гигиенического просвещения детей и их родителей для снижения риска заражения. Аналогичный фактор риска отмечен и в зарубежных исследованиях. Так, в исследовании, проведённом в Бразилии (N.S. Correia et al., 2022), в качестве возможных источников дерматофитов у детей рассматривались как кошки, так и собаки, что подтверждает значимость контакта с домашними животными в распространении дерматофитий [223].

Контакт с больным родственником значительно повышает риск дерматофитии у детей. В нашем исследовании показано, что такой контакт увеличивает риск заражения в 5,26 раза (AOR = 5,26; 95% ДИ: 1,51–8,34). У детей риск особенно высок из-за тесного бытового контакта и общей среды обитания. В зарубежных работах также отмечается роль внутрисемейного распространения, особенно при использовании общих предметов гигиены [224, 225].

Занятия контактными видами спорта повышают риск дерматофитии у детей. В исследовании установлено, что участие детей в контактных видах спорта увеличивает риск заражения дерматофитией в 4,91 раза (AOR = 4,91; 95% ДИ: 1,34–7,97). Это связано с тесным физическим контактом, микротравмами кожи и использованием общих спортивных принадлежностей. В ряде зарубежных исследований также показано, что спортсмены в целом подвержены более высокому риску дерматофитий, особенно при занятиях борьбой, дзюдо и другими контактными дисциплинами [226, 227].

Одним из факторов, способствующих заражению дерматофитиями у детей, является посещение бань и саун. Согласно результатам исследования, риск инфицирования в таких условиях возрастает в 3,93 раза (AOR = 3,93; 95%

ДИ: 1,08–12,45). Контакт с потенциально заражёнными поверхностями, высокая влажность и температура создают благоприятные условия для передачи грибковой инфекции. В литературе также подчёркивается роль общественных бань в распространении дерматофитий [228, 229].

В нашем исследовании AOR для мальчиков составил 2,84 (95 % ДИ 1,15–7,03), что свидетельствует о значимо более высоком риске дерматофитии у мальчиков по сравнению с девочками. Эти результаты сопоставимы с данными исследования, проведённого в Эритрее среди детей в возрасте 5–13 лет, где у мальчиков риск развития дерматофитии волосистой части головы был выше в 1,14 раза по сравнению с девочками. Более высокий риск дерматофитии у мальчиков может быть связан с особенностями их поведения: чаще отмечаются травмы кожи, недостаточное соблюдение гигиены, а также более тесные контакты в коллективных играх и спортивных секциях, что способствует распространению грибковой инфекции [230].

У участников в возрасте от 1 до 10 лет вероятность инфицирования была в 2,52 раза выше по сравнению с лицами в возрасте старше 30 лет (AOR=2,52; 95% ДИ: 1,02-6,42). Аналогичные наблюдения были зарегистрированы в исследованиях из Пакистана [219, р. 484-487], Великобритании [5, р. 87-92] и Португалии [231]. Это может быть обусловлено с высокой активностью, особенностями иммунной системы, недостаточной гигиеной и частыми контактами с внешней средой у маленьких детей, что создаёт условия для развития грибковых инфекций.

С целью определения объясняющей и предсказательной способности модели логистической регрессии была проведена оценка её качества. Критерий Хосмера–Лемешоу показал значение  $\chi^2=8,225$  и  $p=0,303$ , что свидетельствует о хорошем соответствии модели реальным данным ( $p>0,05$ ). Показатель  $R^2$  Нагелькерке составил 0,327, что указывает на объяснение моделью 32,7% изменчивости зависимой переменной. Полученные результаты соответствуют ожидаемому уровню при моделировании сложных биомедицинских явлений. Анализ дискриминативной способности с использованием ROC-кривой продемонстрировал значение  $AUC=0,755$  (95%ДИ: 0,702–0,808), что свидетельствует о приемлемой точности классификации. Это означает, что модель обладает достаточной способностью к различению между сравниваемыми группами (рисунок 13).

Также была проведена оценка чувствительности и специфичности модели при различных значениях порога классификации. При стандартном пороге 0,5 чувствительность составила 80,5%, а специфичность – 57,1%. Повышение порога до 0,6 привело к снижению чувствительности до 77,9%, при одновременном увеличении специфичности до 62,4%, что обеспечило более сбалансированное соотношение между корректным выявлением случаев дерматофитии и уменьшением числа ложноположительных результатов. Это имеет особую клиническую значимость в диагностике грибковых заболеваний, где критически важно своевременно выявлять инфицированных пациентов с одновременным снижением частоты ложноположительных диагнозов. При

дальнейшем повышении порога до 0,7 специфичность повысилась до 75,7%, однако чувствительность уменьшилась до 66,4%.

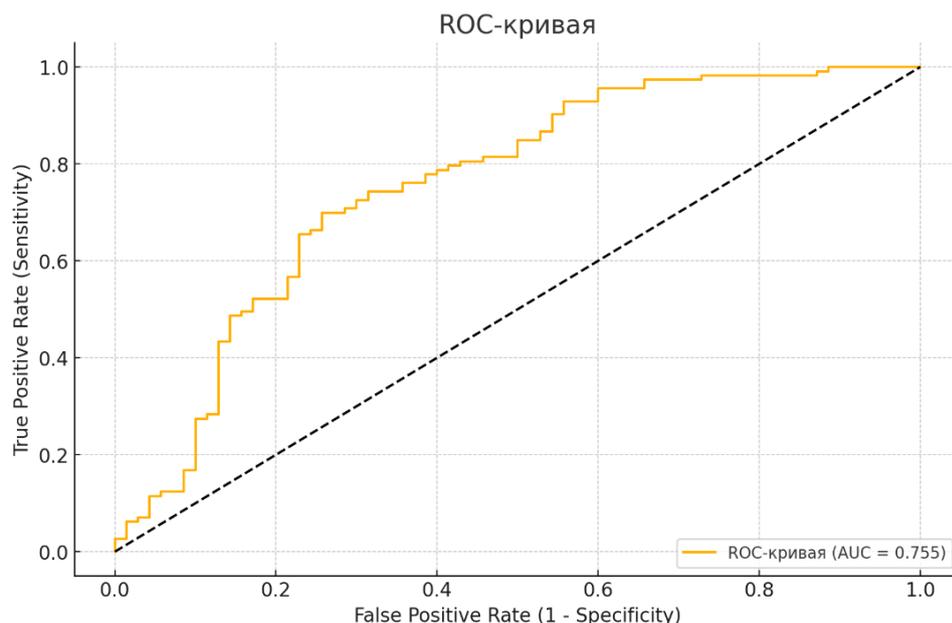


Рисунок 13 – ROC-кривая для оценки дискриминативной способности модели у детей (AUC = 0,755; 95% ДИ: 0,702–0,808)

По результатам проведённого анализа в качестве оптимального был выбран порог 0,6, обеспечивающий наилучший баланс между чувствительностью (77,9%) и специфичностью (62,4%). Учитывая приемлемые диагностические характеристики модели, а также диагностические параметры, достигнутые при этом пороге, значение 0,6 было использовано как ориентир при формировании балльной шкалы для клинического применения, основанной на многофакторной модели. Каждому статистически значимому фактору риска была присвоена числовая оценка в баллах, рассчитанная методом нормализации  $\beta$ -коэффициентов многофакторной логистической регрессии относительно наиболее выраженного предиктора – контакта с кошкой. Методика нормализации подробно изложена в разделе «Методы». В итоговую шкалу были включены шесть значимых факторов риска, представленных в таблице 13. Помимо баллов, в таблицу включены соответствующие  $\beta$ -коэффициенты, отражающие вклад каждого предиктора в модель.

Таблица 13 – Шкала оценки вероятности дерматофитии у детей на основе факторов риска

Фактор риска	$\beta$ -коэффициент	Баллы
Контакт с кошкой (домашней или бродячей)	1,676	10
Контакт с больным дерматофитией родственником	1,660	10
Занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и пр.)	1,592	9
Посещение бани, сауны	1,369	8
Пол – мужской	1,044	6
Возраст 0–10 лет	0,924	6

Минимально возможный суммарный балл по шкале составляет 0, максимально – 49. Чем выше итоговый балл, тем выше вероятность наличия дерматофитии.

Для оценки дискриминационной способности шкалы была построена ROC-кривая (рисунок 14), рассчитанная на той же выборке из 160 детей. ROC-анализ выполнялся на основе суммарного балла по шкале, до выделения градаций риска. AUC составила 0,705 (95% ДИ: 0,661–0,749).

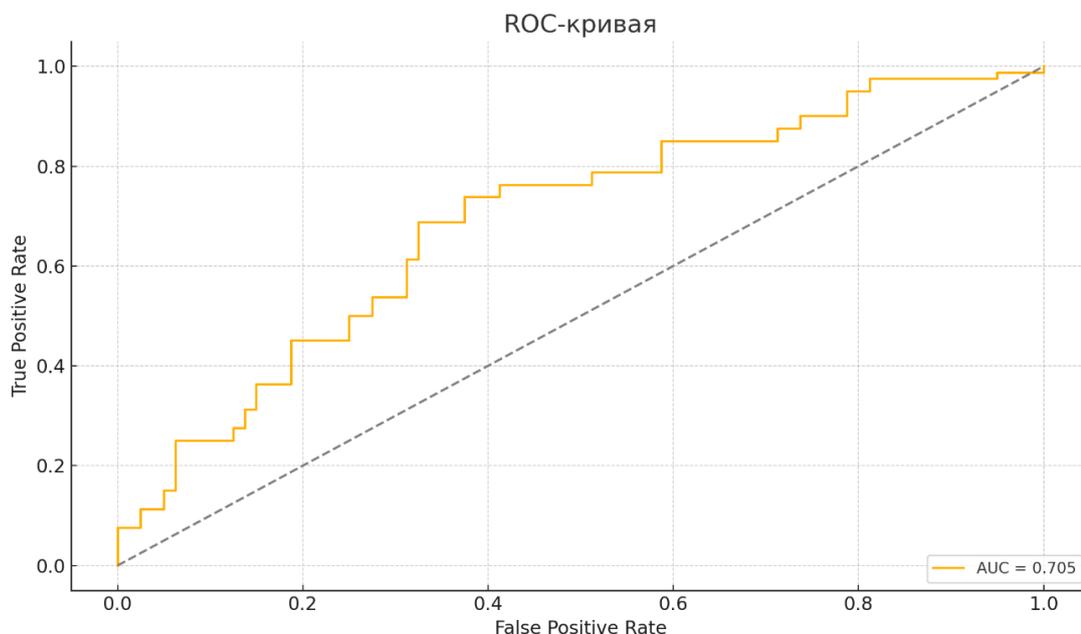


Рисунок 14 – ROC-кривая для оценки дискриминационной способности шкалы у детей (AUC = 0,705; 95% ДИ: 0,661–0,749)

Сравнение логистической модели и балльной шкалы показало, что упрощённый инструмент сохраняет приемлемую диагностическую точность. Площадь под ROC-кривой для шкалы (AUC = 0,705; 95% ДИ: 0,661–0,749) лишь незначительно уступает AUC исходной логистической модели (AUC=0,755; 95% ДИ: 0,702–0,808).

Учитывая приемлемую дискриминационную способность шкалы, была выполнена стратификация риска дерматофитии на основе итогового балла. Границы интервалов определены с учетом анализа чувствительности и специфичности при различных значениях итогового балла (по результатам ROC-анализа). Порог высокого риска определен по максимальному значению индекса Юдена, отражающего оптимальное соотношение чувствительности и специфичности.

Была определена следующая градация уровней риска:

- 0-19 баллов – низкий риск дерматофитии;
- 20-30 баллов – умеренный риск;
- 31 баллов и выше – высокий риск.

Порог низкого риска дерматофитии на уровне  $\leq 19$  баллов обеспечивал чувствительность 91,2% при специфичности 48,5%, что соответствует

требованиям скрининговых инструментов. Порог высокого риска ( $\geq 31$  балл) демонстрировал чувствительность 76,4% и специфичность 61,2%, что сопоставимо с характеристиками логистической модели при пороге вероятности 0,6 (чувствительность 77,9%, специфичность 62,4%).

В таблице 14 приведены диагностические характеристики для различных типов оценки риска: логистической регрессионной модели и прогностической шкалы при двух пороговых значениях (низкий и высокий риск). Относительно низкие значения NPV обусловлены высокой долей пациентов с дерматофитией в исследуемой выборке (80,6%), что ограничивает возможности шкалы и модели для надёжного исключения диагноза в данной когорте. Подобное снижение NPV является ожидаемым явлением при высокой распространённости заболевания в выборке и не отражает реальной эффективности шкалы в популяции с иной структурой пациентов.

Таблица 14 – Диагностические характеристики логистической модели и прогностической шкалы при оценке риска дерматофитии у детей

Тип оценки	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
Модель	0,6	77,9	62,4	89,3	39,6
Шкала	31	76,4	61,2	89,2	38,8
Шкала	19	91,2	48,5	88,1	57,7

Эти показатели подтверждают, что шкала сохраняет диагностическую ценность модели и может использоваться как её практический аналог. Разработанная градация балльной шкалы обеспечивает возможность её применения для начальной стратификации пациентов детского возраста (до 18 лет) с целью оперативного выявления групп повышенного риска дерматофитии. Полная версия анкеты-шкалы с инструкцией для врача представлена в (Приложении Д).

Таким образом, на основе данных анализа социальных и эпидемиологических факторов была построена диагностическая логистическая модель для оценки вероятности дерматофитии у детей. К числу наиболее значимых факторов риска отнесены: возраст 0–10 лет, мужской пол, контакт с кошками (домашними или бродячими), контакт с инфицированным родственником, посещение общественных бань и участие в контактных видах спорта. Следует отметить, что полученные высокие значения отношения шансов (AOR >4) для отдельных факторов могут быть связаны с ограниченным числом отрицательных случаев в подгруппах. Однако модель соответствовала критерию устойчивости (не менее 10 событий на переменную), а доверительные интервалы находились в пределах допустимых значений.

Учитывая достаточную статистическую надёжность модели, на её основе была разработана шкала для оценки вероятности дерматофитии у детей. Включённые переменные имеют эпидемиологическое и биологическое обоснование, что подтверждает надёжность результатов и обоснованность их использования при построении прогностической шкалы. Разработанная шкала

может применяться в амбулаторной практике в качестве вспомогательного инструмента для предварительного отбора детей с подозрением на заболевание, оценки степени риска и принятия решения о целесообразности дальнейшего обследования или начала лечения.

### 3.3.2 Анализ факторов риска дерматофитии у взрослых и построение прогностической модели

У взрослых пациентов в качестве предикторов дерматофитии были рассмотрены следующие факторы: пол, место жительства (город/село), контакт с больным дерматофитией родственником, половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером, контакт с кошкой, контакт с КРС или МРС, занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и пр.), посещение бани и посещение массажных салонов.

Среди 183 пациентов с подозрением на дерматофитию мужчины и женщины представлены почти поровну (50,8 и 49,2% соответственно), большинство проживали в городе (82,5%). Чаще всего отмечались половые контакты с инфицированным или неизвестным партнёром (28,4%) и контакт с кошками (23,5%), что указывает на возможную роль зоонозной передачи и прямого контакта «кожа к коже». Реже отмечались посещение бань (20,2%) и массажных салонов (17,5%). Контакт с больным дерматофитией родственником зафиксирован у 13,1% пациентов, с сельскохозяйственными животными – у 14,2%. Контактные виды спорта оказались наименее распространённым фактором (9,8%) (таблица 15).

Таблица 15 – Частота потенциальных факторов риска среди взрослых пациентов с подозрением на дерматофитию (n=183)

Фактор риска		Частота (n)	%
Пол	Женский	90	49,2
	Мужской	93	50,8
Место жительства	Город	151	82,5
	Село	32	17,5
Контакт с больным дерматофитией родственником	Да	24	13,1
	Нет	159	86,9
Половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером	Да	52	28,4
	Нет	131	71,6
Контакт с кошкой	Да	43	23,5
	Нет	140	76,5
Контакт с КРС или МРС	Да	26	14,2
	Нет	157	85,8
Занятие контактными видами спорта	Да	18	9,8
	Нет	165	90,2
Посещение массажного салона	Да	32	17,5
	Нет	151	82,5
Посещение бани	Да	37	20,2
	Нет	146	79,8

Таблица 16 демонстрирует связь различных факторов риска с частотой лабораторно подтвержденных микозов, а также их клиническими проявлениями.

В столбцах с результатами микроскопии проценты рассчитаны от общего числа пациентов с соответствующим фактором риска (по строке). В столбцах, отражающих клинические формы дерматофитии, проценты рассчитаны от общего числа пациентов с данной формой (по столбцу).

Таблица 16 – Связь факторов риска с клинической формой дерматофитии у взрослых

Фактор риска		Микроскопия (n=183)		Клиническая форма (n=113)		
		положительная, n (%)	отрицательная, n (%)	дерматофития ВЧГ, n (%)	дерматофития гладкой кожи, n (%)	паховая дерматофития, n (%)
Пол	Женский	49 (54,4)	41 (45,6)	7 (58,3)	33 (55,0)	9 (22,0)
	Мужской	64 (68,8)	29 (31,2)	5 (41,7)	27 (45,0)	32 (78,0)
Место жительства	Город	87 (57,6)	64 (42,4)	8 (66,7)	46 (76,7)	33 (80,5)
	Село	26 (81,2)	6 (18,8)	4 (33,3)	14 (23,3)	8 (19,5)
Контакт с больным родственником	Да	17 (70,8)	7 (29,2)	4 (33,3)	12 (20,0)	1 (2,4)
	Нет	96 (60,4)	63 (39,6)	8 (66,7)	48 (80,0)	40 (97,6)
Половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером	Да	40 (76,9)	12 (23,1)	2 (16,7)	6 (10,0)	32 (78,0)
	Нет	73 (55,7)	58 (44,3)	10 (83,3)	54 (90,0)	9 (22,0)
Контакт с кошкой	Да	30 (69,8)	13 (30,2)	9 (75,0)	21 (35,0)	0 (0,0)
	Нет	83 (59,3)	57 (40,7)	3 (25,0)	39 (65,0)	41 (100,0)
Контакт с КРС или МРС	Да	20 (76,9)	6 (23,1)	3 (25,0)	10 (16,7)	7 (17,1)
	Нет	93 (59,2)	64 (40,8)	9 (75,0)	50 (83,3)	34 (82,9)
Занятие контактными видами спорта	Да	14 (77,8)	4 (22,2)	1 (8,3)	10 (16,7)	3 (7,3)
	Нет	99 (60,0)	66 (40,0)	11 (91,7)	50 (83,3)	38 (92,7)
Посещение массажного салона	Да	25 (78,1)	7 (21,9)	0 (0,0)	15 (25,0)	10 (24,4)
	Нет	88 (58,3)	63 (41,7)	12 (100,0)	45 (75,0)	31 (75,6)
Посещение бани	Да	26 (70,3)	11 (29,7)	2 (16,7)	18 (30,0)	6 (14,6)
	Нет	87 (59,6)	59 (40,4)	10 (83,3)	42 (70,0)	35 (85,4)

Была выявлена статистически значимая связь между полом и клинической формой дерматофитии ( $\chi^2=12,057$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0024$ ): мужчины значительно чаще страдали паховой формой заболевания, тогда как у женщин

преобладали дерматофития волосистой части головы и гладкой кожи. Также установлена связь между наличием контакта с больным родственником и формой дерматофитии ( $p=0,0091$ ; точный критерий Фишера) – при наличии такого контакта чаще регистрировались случаи дерматофитии волосистой части головы и гладкой кожи, а паховая форма почти не встречалась. Существенная ассоциация обнаружена и между половым контактом с инфицированным или неизвестным партнёром и клинической формой заболевания ( $\chi^2=50,99$ ;  $df=2$ ;  $p<0,0001$ ): при наличии этого фактора резко возрастала доля паховой дерматофитии. Кроме того, достоверной оказалась связь между контактом с кошкой и формой дерматофитии ( $\chi^2=31,46$ ;  $df=2$ ;  $p<0,0001$ ) – у контактировавших с животными чаще выявлялась дерматофития волосистой части головы. Остальные изученные факторы статистически значимой связи с клинической формой дерматофитии не продемонстрировали ( $p>0,05$ ). Такие результаты подтверждают важность учёта путей передачи и социально-бытовых условий в клинической практике, а также могут использоваться для разработки более точных профилактических рекомендаций.

Анализ методом однофакторной логистической регрессии показал, что такие факторы, как мужской пол, проживание в селе, половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером, контакт с КРС или МРС и занятие контактными видами спорта и посещение бани являются факторами, статистически значимо влияют на риск возникновения дерматофитии ( $p<0,05$ ) (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты однофакторного логистического анализа факторов риска дерматофитии у взрослых ( $n=183$ )

Фактор риска	COR	95% ДИ	p-значение
Пол (мужской)	1,85	1,01-3,38	0,046
Место жительства (село)	3,19	1,24-8,20	0,016
Контакт с больным родственником	1,82	0,72-4,58	0,204
Половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером	2,65	1,27-5,50	0,009
Контакт с кошкой	1,59	0,76-3,30	0,218
Контакт с КРС или МРС	2,29	0,87-6,03	0,092
Занятие контактными видами спорта	2,33	0,74-7,40	0,150
Посещение массажного салона	2,56	1,04-6,28	0,041
Посещение бани	1,60	0,74-3,49	0,235

Все рассмотренные факторы имели  $p<0,25$  в однофакторном логистическом анализе и были включены в многофакторную модель в качестве кандидатов.

Проведен анализ мультиколлинеарности независимых переменных с использованием коэффициента Tolerance и VIF. Все значения VIF находились в диапазоне от 1,07 до 1,41, что значительно ниже критического порога (10). Значения Tolerance составили от 0,71 до 0,93, что выше минимального порога 0,2. Таким образом, результаты проверки показали отсутствие значимой

мультиколлинеарности между переменными.

При многофакторном анализе такие характеристики пациентов, как контакт с больным дерматофитией родственником, половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером, контакт с кошкой, занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и пр.), посещение бани и посещение массажных салонов, были статистически значимыми при значении  $P$  менее 0,05 (таблица 18).

Таблица 18 – Многовариантный логистический регрессионный анализ социальных и эпидемиологических факторов дерматофитии у взрослых

Переменные	Категории	AOR 95% CI	P-значение
Пол	Мужской	1,70 (0,86-3,37)	0,127
	Женский	1	-
Место жительства	Село	2,70 (0,94-7,78)	0,066
	Город	1	-
Контакт с больным родственником	Да	3,26 (1,14-9,32)	0,028
	Нет	1	-
Половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером	Да	4,01 (1,70-9,46)	0,002
	Нет	1	-
Контакт с кошкой	Да	3,00 (1,28-7,05)	0,012
	Нет	1	-
Контакт с КРС или МРС	Да	1,97 (0,68-5,72)	0,211
	Нет	1	-
Занятие контактными видами спорта	Да	3,71 (1,04-13,29)	0,044
	Нет	1	-
Посещение массажного салона	Да	3,54 (1,33-9,48)	0,012
	Нет	1	-
Посещение бани	Да	2,45 (1,02-6,06)	0,049
	Нет	1	-

По результатам мультифакторного анализа установлено, что у людей, посещающих спортивные секции (дзюдо, вольная борьба), вероятность инфицирования была в 3,71 раза выше, чем у не посещающих (AOR = 3,71; 95% ДИ: 1,04-13,29). Интенсивный физический контакт между участниками, частые механические травмы, а также недостаточное соблюдение гигиенических норм и неблагоприятные условия в спортивных залах создают благоприятную среду для распространения дерматофитий. Аналогичные результаты были получены в исследовании из Китая, документирующем вспышку дерматофитии волосистой части головы среди борцов [227, р. 537-543], и в метаанализе F. Kermani и др., сосредоточенном на *Tinea gladiatorum* [226, р. 602-610]. Это подчеркивает важность соблюдения санитарно-гигиенических стандартов в спортивных учреждениях и своевременного лечения дерматомикозов для предотвращения их распространения и возможных осложнений.

При наличии полового контакта с инфицированным или неизвестным партнером риск заражения увеличивался в 4,01 раза (AOR = 4,01; 95% ДИ: 1,70-9,46). Эти данные указывают на вероятность передачи дерматофитии через

кожу при половом контакте, что подтверждается исследованиями, проведенными в Германии [232], США [233] и Австрии [234]. Однако, хотя такой контакт может быть важным фактором риска, основным путем передачи дерматофитии является контакт с зараженными поверхностями, такими как полотенца, обувь или предметы в общественных местах (бассейны, душевые) [235].

Бытовой контакт с больным дерматофитией родственником в нашем исследовании повышал риск заболевания в 3,26 раза (AOR = 3,26; 95% ДИ: 1,14-9,32), что согласуется с результатами исследований в Индии [224, р. 747-751; 225, р. F1-F4; 236]. В данном случае увеличение риска дерматофитии можно объяснить тем, что частые близкие контакты среди родственников способствуют передаче заболевания. Кроме того, совместное использование таких бытовых предметов, как полотенца, подушки, расчески и шапки повышают вероятность распространения инфекции внутри семьи.

У участников, имевших в анамнезе контакт с кошкой, вероятность заражения была в 3,00 раза выше, чем у не имеющих такого контакта (AOR=3,00; 95% ДИ: 1,28-7,05). Это согласуется с результатами исследований в Израиле [237], Алжире [238] и Польше [239] и может быть объяснено тем, что кошки могут быть бессимптомными носителями дерматофитных грибков. Заражению животных способствуют такие факторы, как низкий уровень гигиенических условий, ослабленный иммунитет и содержание в больших группах, например, на племенных фермах или в приютах. Инфекция передается как при прямом контакте с зараженным животным, так и через инфицированные предметы в окружающей среде.

У людей, которые посещали бани и массажные салоны, вероятность развития дерматофитии была выше в 2,45 раза (AOR = 2,45; 95% ДИ: 1,02-6,06) и 3,54 раза (AOR = 3,54; 95% ДИ: 1,33-9,48) соответственно. Очевидно, что ключевыми факторами, способствующими росту грибков в таких помещениях, как хаммамы, бассейны и сауны являются высокая температура, влажность и несоблюдение гигиенических норм. В случае, если гигиенические требования не выполняются должным образом, инфицированный материал может распространяться по поверхности, становясь источником питания для патогенных грибков. Предположительно, повышенная влажность, тесный контакт с потенциально зараженными поверхностями и людьми создают условия для распространения дерматофитий в массажных салонах. Полученные результаты косвенно подтверждаются результатами других исследований [228, р. e70138; 229, р. 60-63], описывающих наличие патогенных грибков в подобных условиях. Это подчеркивают необходимость соблюдения личной гигиены и важность регулярной дезинфекции интерьера таких помещений.

Нами была проведена оценка качества модели логистической регрессии с целью определения её объясняющей и предсказательной способности. Критерий Хосмера–Лемешоу показал значение  $\chi^2=9,321$ , а p-value составило 0,316, что свидетельствует о хорошем соответствии модели данным ( $p>0,05$ ). Показатель  $R^2$  Нагелькерке составляет 0,378, что указывает на объяснение 37,8% изменчивости целевой переменной. Такой результат ожидаем для

прогнозирования сложных биомедицинских процессов. Оценка дискриминативной способности модели с использованием ROC-анализа показала  $AUC=0,772$  (95%ДИ: 0,722–0,822), что соответствует приемлемому качеству классификации. Это означает, что модель способна достаточно точно различать классы (рисунок 15).

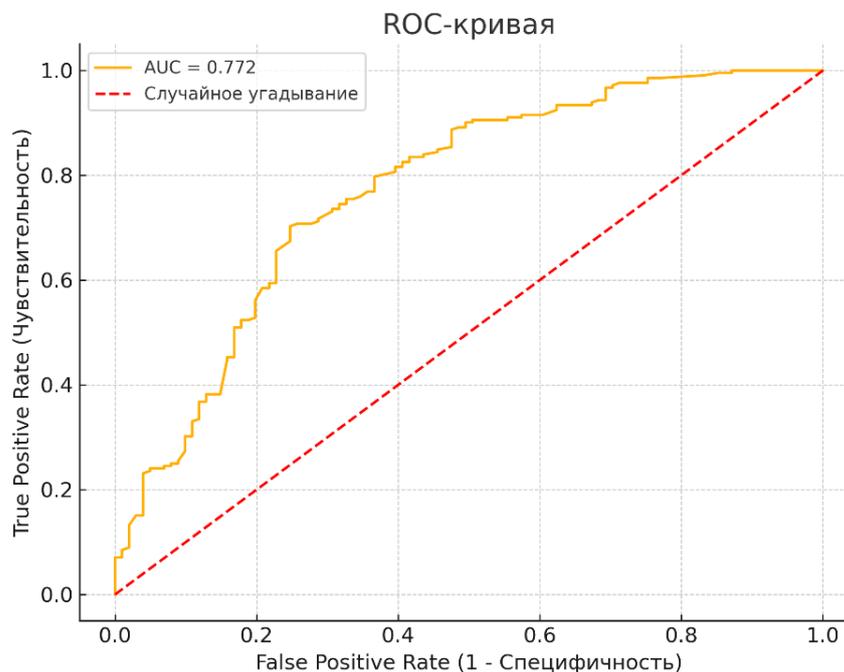


Рисунок 15 – ROC-кривая для оценки дискриминативной способности модели у взрослых ( $AUC = 0,772$ ; 95%ДИ: 0,722–0,822)

Дополнительно были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности при разных порогах классификации. При стандартном пороге 0,5 чувствительность составила 91,0%, а специфичность 43,6%. При увеличении порога до 0,6 чувствительность снизилась до 78,8%, однако специфичность повысилась до 63,4%, что позволило достичь лучшего баланса между корректным выявлением больных дерматофитией и снижением ложных положительных результатов. Это особенно важно для клинической диагностики грибковых заболеваний, где приоритет отдается выявлению больных пациентов, но при этом необходимо минимизировать ложноположительные диагнозы. При пороге 0,7 специфичность увеличилась до 75,2%, однако чувствительность снизилась до 69,3%.

На основании проведенного анализа был выбран порог классификации 0,6, так как он обеспечивает оптимальный баланс между чувствительностью (78,8%) и специфичностью (63,4%). Учитывая удовлетворительные диагностические характеристики модели и значения диагностических показателей, достигнутые при данном пороговом значении, величина 0,6 была выбрана в качестве ориентира при разработке балльной шкалы для клинического применения на основе многофакторной модели. Каждому статистически значимому фактору риска была присвоена числовая оценка (в

баллах), рассчитанная методом нормализации  $\beta$ -коэффициентов многофакторной логистической регрессии по отношению к наиболее выраженному предиктору – занятию контактными видами спорта. В шкалу включены 6 статистически значимых факторов риска, отражённых в таблице 19. С учетом особенностей передачи дерматофитий и клинической целесообразности, половой контакт с инфицированным или неизвестным партнером был оценён в 8 баллов, несмотря на его наибольший коэффициент в логистической модели. Кроме балльных значений, в таблицу внесены соответствующие  $\beta$ -коэффициенты, характеризующие степень вклада каждого фактора риска в модель.

Максимально возможная сумма баллов составляет 52, что было учтено при определении уровней риска.

Таблица 19 – Шкала оценки вероятности дерматофитии у взрослых на основе факторов риска

Фактор риска	$\beta$ -коэффициент	Баллы
Занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и пр.)	1,311	10
Посещение массажного салона	1,264	10
Контакт с больным дерматофитией родственником	1,183	9
Контакт с кошкой (домашней или бродячей)	1,099	8
Половой контакт с партнёром, имеющим признаки грибкового поражения кожи	1,389	8
Посещение бани, сауны	0,895	7

С целью оценки дискриминационной способности разработанной шкалы построена ROC-кривая (рисунок 16), основанная на анализе той же выборки из 183 пациентов. ROC-анализ проводился с использованием суммарного балла по шкале. Значение AUC составило 0,749 (95% ДИ: 0,705–0,793).

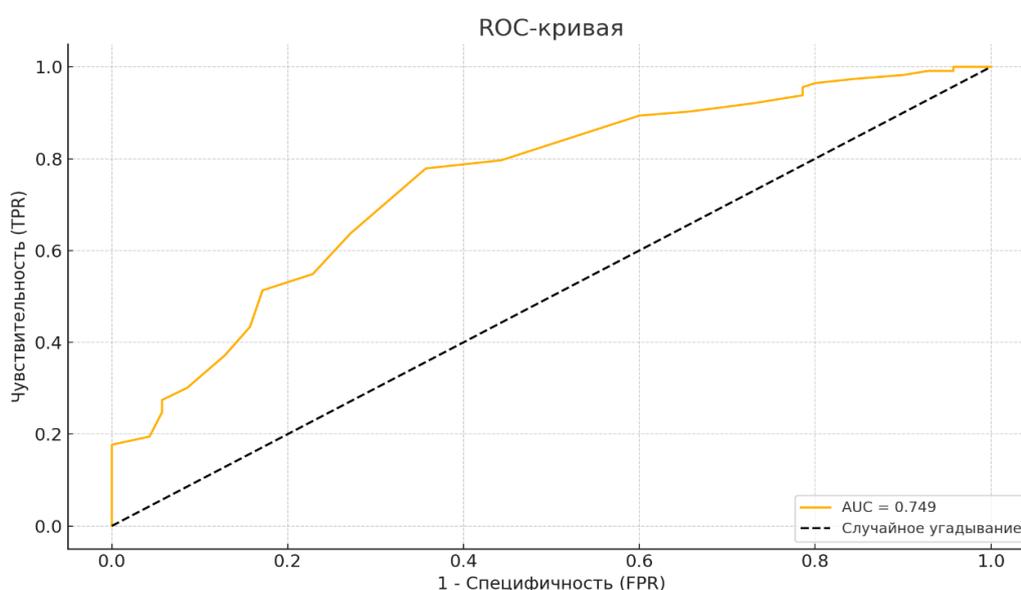


Рисунок 16 – ROC-кривая для оценки дискриминативной способности шкалы у взрослых (AUC = 0,749; 95% ДИ: 0,705–0,793)

При сравнении балльной шкалы с логистической регрессионной моделью установлено, что упрощённый диагностический инструмент демонстрирует сопоставимую точность. Значение площади под ROC-кривой для шкалы (AUC=0,749; 95% ДИ: 0,705–0,793) лишь незначительно ниже, чем у исходной логистической модели (AUC = 0,772; 95%ДИ: 0,722–0,822).

С учётом удовлетворительной дискриминационной способности взрослой шкалы, градация риска также проведена на основании итогового балла. Стратификация риска дерматофитии у взрослых выполнена аналогично описанной для шкалы у детей, с использованием ROC-анализа и максимального значения индекса Юдена для определения порога высокого риска. Были выделены следующие категории риска:

- 0-20 баллов – низкий риск дерматофитии;
- 21-35 баллов – умеренный риск;
- 36 баллов и выше – высокий риск.

Значение  $\leq 20$  баллов было определено в качестве порога низкого риска: при этом чувствительность составила 90,8%, а специфичность – 49,7%, что отвечает требованиям, предъявляемым к скрининговым методам. Порог  $\geq 36$  баллов отражал высокий риск и обеспечивал чувствительность 76,1% при специфичности 62,3%, что близко к характеристикам логистической модели при пороге вероятности 0,6 (чувствительность – 78,8%, специфичность – 63,4%). Таблица 20 содержит диагностические параметры логистической регрессии и прогностической шкалы при низком и высоком уровнях риска.

Таблица 20 – Диагностические характеристики логистической модели и прогностической шкалы при оценке риска дерматофитии у взрослых

Тип оценки	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
Модель	0,6	78,8	63,4	77,6	65,0
Шкала	36	76,1	62,3	76,5	61,8
Шкала	20	90,8	49,7	74,5	77,0

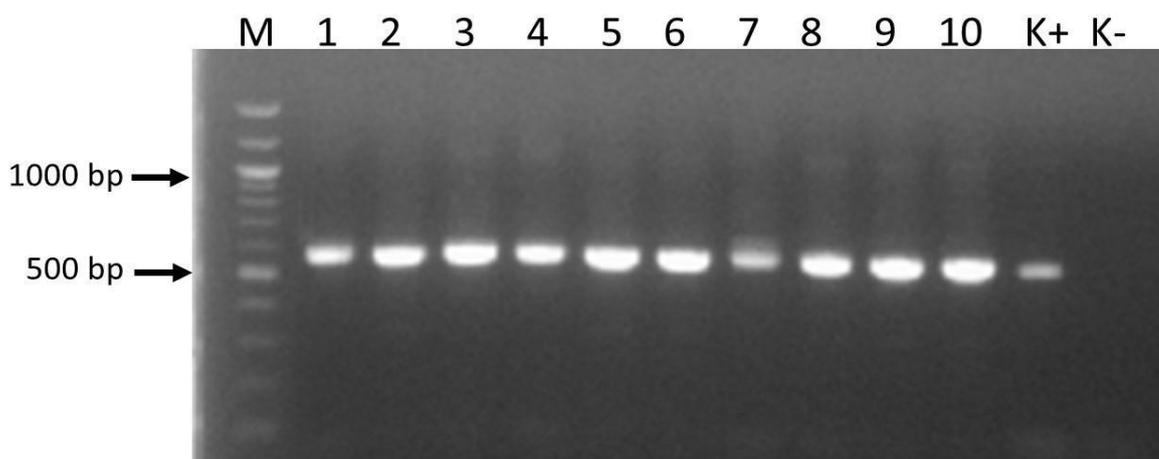
Данные результаты подтверждают, что шкала сопоставима с исходной моделью по диагностической эффективности и может служить её упрощённым практическим аналогом. Предложенная градация позволяет использовать шкалу как инструмент для первичной стратификации пациентов и выявления групп повышенного риска. Полная форма анкеты-шкалы с инструкцией для врача приведена в (Приложении Е).

Таким образом, проведённый анализ социальных и эпидемиологических факторов позволил выделить совокупность признаков, достоверно связанных с риском развития дерматофитии у взрослых. К числу статистически значимых факторов риска относятся: контакт с кошкой, контакт инфицированным родственником, половой контакт с заражённым или неизвестным партнёром, а также посещение бань, массажных салонов и контактных спортивных секций. Полученные данные легли в основу разработки диагностической модели и клинической шкалы оценки вероятности дерматофитии. Данная шкала может

использоваться в амбулаторной практике как вспомогательный инструмент для стратификации пациентов с подозрением на дерматофитию, предварительной оценки вероятности заболевания и принятия решения о дальнейшей диагностике или начале лечения.

### 3.4 Результаты молекулярной идентификации возбудителей дерматофитий

Идентификация дерматофитов проводилась методом ПЦР с последующим секвенированием ITS-региона. Эффективность амплификации ITS-регионов подтверждена результатами электрофореза ПЦР-продуктов в 2% агарозном геле (рисунок 17).



М – маркер молекулярной массы; 1-10 – амплификаты дерматофитных изолятов; К+ – положительный контроль, К – отрицательный контроль

Рисунок 17 – Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации ITS-региона ДНК дерматофитов

Для подтверждения результатов секвенирования и точной видовой идентификации изолятов использовались данные хроматограмм. В качестве примера на рисунке 18 представлены фрагменты хроматограммы, соответствующей штамму *Trichophyton indotineae*, идентифицированному по результатам секвенирования. Цветовая кодировка нуклеотидов соответствует принятому стандарту: А – зелёный, Т – красный, G – чёрный, С – синий.

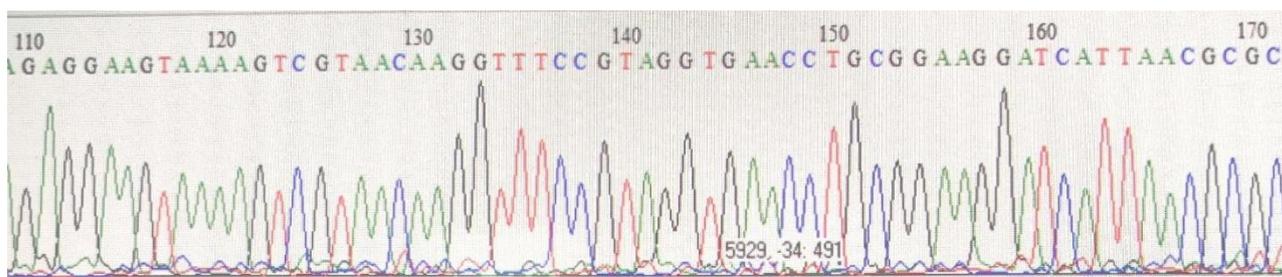


Рисунок 18 – Фрагменты хроматограмм ITS-региона дерматофита (*Trichophyton indotineae*)

На основе анализа ITS-региона рДНК было установлено, что все исследованные клинические изоляты (n = 166) относятся к следующим видам: *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton verrucosum* и *Trichophyton indotineae*. Регистрационные номера 20 отобранных репрезентативных штаммов, загруженных в базу данных GenBank, представлены в таблице 21. В таблице приведены актуальные наименования видов в соответствии с современной таксономией дерматофитов [240]. Следует учитывать, что некоторые последовательности были загружены в GenBank под другими названиями согласно прежним таксономическим подходам (*Trichophyton mentagrophytes*, тип 8 → *Trichophyton indotineae*) для обеспечения сопоставимости с ранее опубликованными данными.

Таблица 21 – Основные характеристики штаммов дерматофитов, загруженных в GenBank

Вид возбудителя	Идентичность с референсными штаммами, %	Идентификатор в базе GenBank
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844756.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844807.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844808.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844810.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844811.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844828.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844827.1
<i>Microsporum canis</i>	99,43	PQ844831.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844832.1
<i>Microsporum canis</i>	99,43	PQ844833.1
<i>Microsporum canis</i>	100,00	PQ844834.1
<i>Trichophyton tonsurans</i>	100,00	PQ844689.1
<i>Trichophyton tonsurans</i>	100,00	PQ844692.1
<i>Trichophyton tonsurans</i>	100,00	PQ844695.1
<i>Trichophyton tonsurans</i>	100,00	PQ844699.1
<i>Trichophyton indotineae</i>	99,69	PQ844693.1
<i>Trichophyton indotineae</i>	99,60	PQ844702.1
<i>Trichophyton verrucosum</i>	100,00	PQ844679.1
<i>Trichophyton verrucosum</i>	100,00	PQ844696.1
<i>Trichophyton interdigitale</i>	99,55	PX057099.1

Примеры паспортов выделенных штаммов в базе данных GenBank приведены в (Приложении Ж) в иллюстративных целях, как образцы их генетической характеристики. Полные нуклеотидные последовательности 20 штаммов приведены в (Приложении И).

На деревьях клинические штаммы формируют чёткие кластеры с соответствующими референсными последовательностями, что подтверждает их видовую идентичность. Уровень нуклеотидного сходства составлял 99–100%.

На первом филогенетическом дереве (рисунок 19) клинические штаммы, обозначенные красными маркерами, образуют общий кластер с референсными

последовательностями *Microsporum canis*, что подтверждает их видовую идентичность.

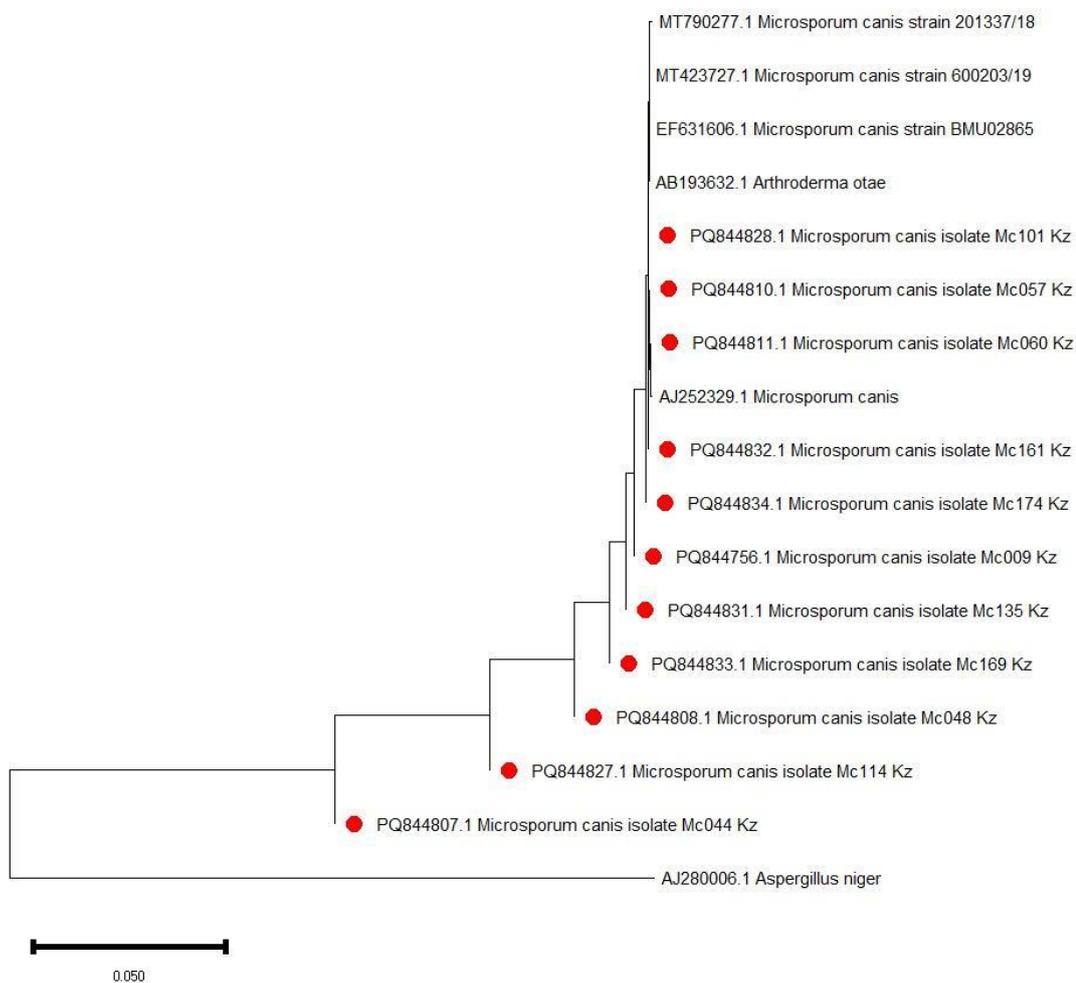


Рисунок 19 – Филогенетическое дерево для штаммов *Microsporum canis*

На втором дереве (рисунок 20) представлены штаммы *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton indotineae* и *Trichophyton verrucosum*, сгруппированные в соответствии с референсными штаммами из GenBank. Каждая группа штаммов, исследованных в данной работе, визуально выделена цветом: зелёным – *Trichophyton tonsurans*, голубым – *Trichophyton indotineae*, оранжевым – *Trichophyton verrucosum*.

Таким образом, молекулярный и филогенетический анализ подтвердил видовую принадлежность всех 166 клинических изолятов. Поскольку у каждого пациента при повторных выделениях определялся один и тот же вид дерматофита, для последующего эпидемиологического анализа использовался один изолят на пациента (n = 150), что позволило исключить дублирование данных. Среди этих 150 изолятов распределение по видам было следующим: *Microsporum canis* – 81, *Trichophyton verrucosum* – 20, *Trichophyton tonsurans* – 24, *Trichophyton interdigitale* – 18, *Trichophyton indotineae* – 7.

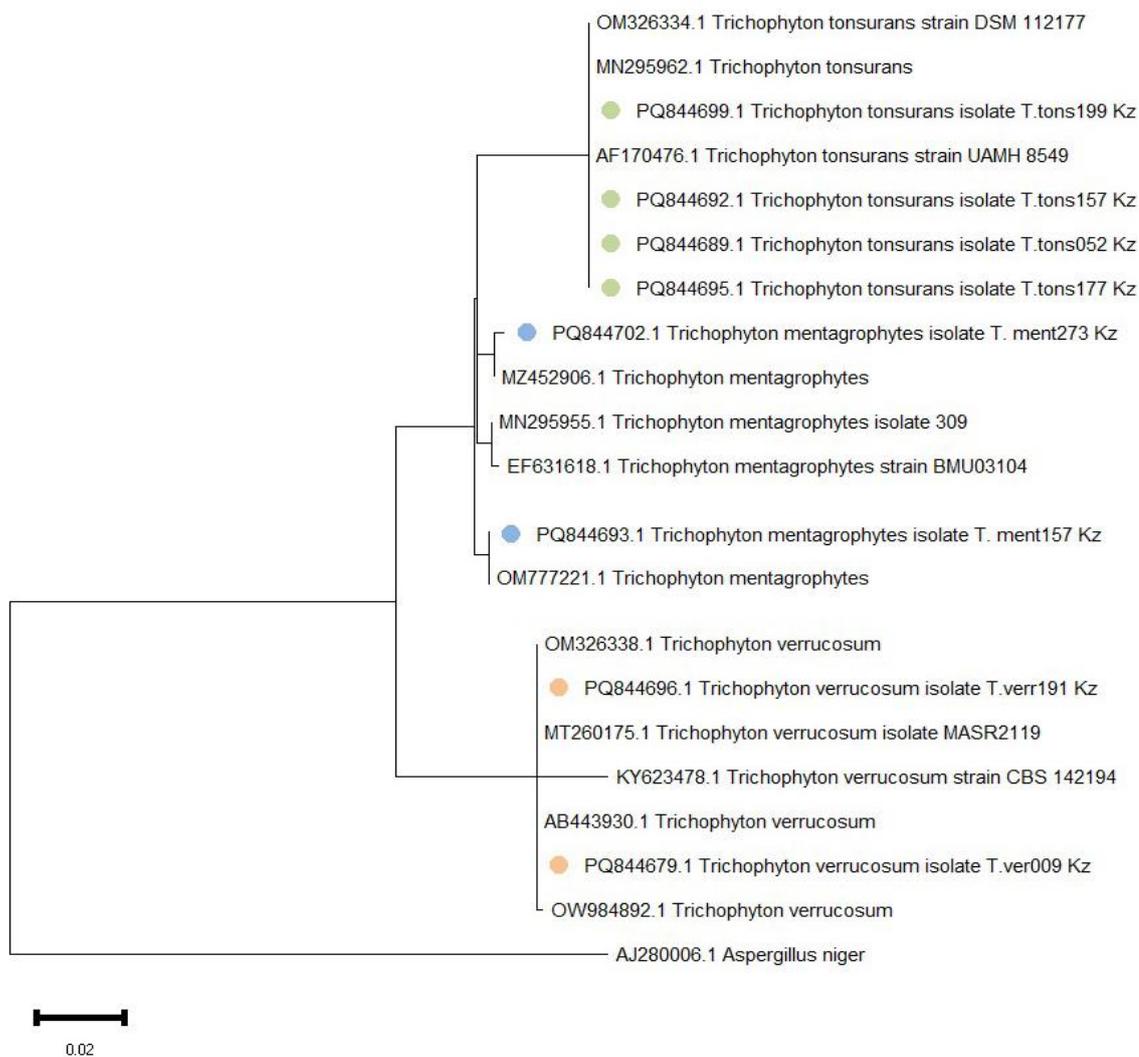


Рисунок 20 – Филогенетическое дерево для штаммов *Trichophyton*

В соответствии с современной классификацией дерматофитов [69, р. 957-1-957-22], *Microsporum canis* и *Trichophyton verrucosum* относятся к зоофильным, а *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton interdigitale* и *Trichophyton indotineae* – к антропофильным видам. Таким образом, среди 150 проанализированных случаев 101 (67,3%) были вызваны зоофильными и 49 (32,7%) – антропофильными дерматофитами. Полученные нами данные подтверждают доминирование зоофильных видов дерматофитов: *Microsporum canis* (54,0%) и *Trichophyton verrucosum* (13,3%). Существенную долю также составил антропофильный вид *Trichophyton tonsurans* (16,0%). Эти результаты в целом соответствуют эпидемиологическим данным, представленным в российской литературе. В частности, в работе И. В. Курбатовой (2017) также зафиксировано преобладание *Microsporum canis* (87,3%) при меньшей доле *Trichophyton tonsurans* (7,5%) [241]. Таким образом, выявленная нами большая распространённость *Trichophyton tonsurans* может свидетельствовать о возрастающей значимости данного антропофильного вида в современных условиях.

Отличительной особенностью нашего исследования является высокая частота выделения *Trichophyton verrucosum* (13,3%), в то время как в упомянутом исследовании И. В. Курбатовой данный вид отмечался как казуистический. Кроме того, в отличие от ее данных, в нашем исследовании зарегистрирован *Trichophyton interdigitale* (12,0%). Подобное распределение, вероятно, отражает региональные особенности эпидемиологической ситуации, включая возможное увеличение числа дерматофитий, связанных с сельскохозяйственными животными, а также локальные вариации в структуре возбудителей антропофильного и зоофильного происхождения.

Частичное совпадение обнаружено и с результатами исследования, проведённого в северо-западном Иране (Diba K., 2022), где также преобладали зоофильные виды, в том числе *Microsporum canis* – 68% [242]. В то же время, в странах Западной Европы (например, Испания) отмечается доминирование *T. rubrum*, доля которого, по данным А. Antuori (2019), достигает 76,1 % от всех зарегистрированных случаев дерматофитий [10, р. 642-646]. В нашей выборке этот возбудитель обнаружен не был, что подчёркивает региональные различия в видовой структуре возбудителей, и актуализирует необходимость локального эпидемиологического анализа, представленного ниже.

После описания эпидемиологических характеристик идентифицированных дерматофитов важно также рассмотреть их клиническое значение. С учётом выявленных видов возбудителей представляется целесообразным перейти к более детальному анализу полученных нами данных, включая распределение патогенов по клиническим формам дерматофитий.

Таблица 22 – Соотношение видов возбудителей и клинических форм дерматофитии (n=150)

Вид возбудителя	Дерматофития ВЧГ		Дерматофития гладкой кожи		Паховая дерматофития		Всего (n)
	n	%	n	%	n	%	
Зоофильные:							
<i>M. canis</i>	35	68,6	46	62,1	0	0	81
<i>T. verrucosum</i>	5	9,8	13	17,6	2	8,0	20
Антропофильные:							
<i>T. tonsurans</i>	11	21,6	13	17,6	0	0	24
<i>T. interdigitale</i>	0	0	0	0	18	72,0	18
<i>T. indotineae</i>	0	0	2	2,7	5	20,0	7

В таблице 22 представлено распределение результатов молекулярной идентификации возбудителей дерматофитий в зависимости от клинической формы инфекции. В данной и последующих таблицах каждый пациент учитывался однократно, независимо от количества полученных от него положительных изолятов. *Microsporum canis* оказался наиболее частым возбудителем при дерматофитии ВЧГ и гладкой кожи, составив 68,6% (35 из 51) и 62,1% (46 из 74) всех случаев соответственно. При паховой дерматофитии

*Microsporum canis* не встречался. *Trichophyton tonsurans* занимал второе место по частоте выявления при дерматофитии ВЧГ (21,6%) и дерматофитии гладкой кожи (17,6%), однако не выявлялся при паховой форме. Зоофильный *Trichophyton verrucosum*, хоть и демонстрировал аналогичную частоту выявления при поражении гладкой кожи (17,6%), при других клинических формах встречался редко – 9,8% при дерматофитии ВЧГ и 8,0% при паховой дерматофитии. *Trichophyton interdigitale* и *Trichophyton indotineae* преобладали преимущественно при паховой локализации – в 72,0% (18 из 25) и 20,0% (5 из 25) случаев соответственно. При дерматофитии ВЧГ они не регистрировались, а при поражении гладкой кожи *Trichophyton indotineae* отмечен лишь в 2,7% случаев (2 пациента).

Таким образом, можно отметить, что *Microsporum canis* преимущественно выявлялся при дерматофитии волосистой части головы и гладкой кожи, тогда как *Trichophyton interdigitale* и *Trichophyton indotineae* преобладали при паховой локализации, что указывает на их значимую роль в структуре возбудителей этих клинических форм. Преобладание зоофильных возбудителей среди обнаруженных дерматофитов было наиболее очевидным в группах дерматофитии волосистой части головы (40 пациентов против 11) и дерматофитии гладкой кожи (59 пациентов против 15), что имеет важное значение для уточнения локальной эпидемиологической картины в г. Астане и принятия профилактических мер.

Из статистического анализа данной и последующих таблиц был исключён вид *Trichophyton indotineae* в связи с крайне малым числом наблюдений в общей выборке (n=7), что нарушало условия применимости критерия  $\chi^2$ . Тем не менее, данный возбудитель сохранён в описательной части в силу клинической значимости и потенциальной лекарственной устойчивости, рассматриваемой в отдельном разделе. Подробная характеристика выявленных клинических случаев представлена далее в этом разделе. В результате проведенного анализа установлена статистически значимая связь между клинической формой дерматофитии и видом возбудителя ( $\chi^2=129,83$ ; df=6; p<0,001). Альтернативная проверка с использованием критерия отношения правдоподобий ( $G^2=104,49$ ; df=6; p<0,001) также подтвердила наличие данной ассоциации.

Таблица 23 – Видовой состав дерматофитов у пациентов различных возрастных групп (n=150)

Вид возбудителя	Возраст пациентов (лет)			
	0–10	11–20	21–30	30+
Зоофильные:				
<i>Microsporum canis</i>	33	21	19	8
<i>Trichophyton verrucosum</i>	6	5	4	5
Антропофильные:				
<i>Trichophyton tonsurans</i>	5	12	5	2
<i>Trichophyton interdigitale</i>	0	1	10	7
<i>Trichophyton indotineae</i>	1	1	3	2

В таблице 23 представлено распределение видов дерматофитов в зависимости от возраста пациентов, что позволяет проследить характерные тенденции их встречаемости в различных возрастных группах. В возрастной группе 0–10 лет доминирующим возбудителем был *Microsporum canis* (33 из 45 случаев, 73,3%), в то время как *Trichophyton tonsurans* и *Trichophyton verrucosum* выявлялись значительно реже (по 5 и 6 случаев соответственно). Среди подростков (11–20 лет) также преобладал *Microsporum canis* (21), однако наблюдалось большее число изоляций *Trichophyton tonsurans* (12). В возрастной группе 21–30 лет отмечалось видовое разнообразие с преобладанием *Microsporum canis* (19) и *Trichophyton interdigitale* (10 случаев). У пациентов старше 30 лет *Microsporum canis* оставался наиболее частым возбудителем (8), однако с близкими показателями также выявлялись *Trichophyton interdigitale* (7) и *Trichophyton verrucosum* (5), что указывает на более равномерное распределение видов дерматофитов в данной возрастной группе.

Наибольшее число случаев *Microsporum canis* зарегистрировано в возрастной группе 0–10 лет (33 случая), что отражает типичную детскую заболеваемость при зоофильной дерматофитии. В то время как *Trichophyton interdigitale* преимущественно выявлялся у взрослых пациентов (21–30 лет – 10 случаев; старше 30 лет – 7 случаев), что соответствует локализации поражения в паховой области и характерным путям передачи у взрослых пациентов. *Trichophyton tonsurans* чаще диагностировался у подростков и молодых взрослых, что характерно для антропофильной формы инфекции. *Trichophyton verrucosum* выявлялся во всех возрастных группах, однако в ограниченном числе случаев (от 4 до 6), что, вероятно, отражает невысокую распространённость инфекции среди пациентов, не имеющих профессионального контакта с животными. Наибольшее число изоляций этого вида зарегистрировано у детей (6 случаев), что может быть связано с внепрофессиональными контактами с животными, в том числе при посещении сельской местности.

Результаты анализа показали наличие статистически значимой связи между возрастными группами пациентов и выявленными возбудителями ( $\chi^2=33,33$ ;  $df=9$ ;  $p<0,001$ ; оценка значимости выполнена методом Монте-Карло).

В таблице 24 представлены данные микологического анализа, классифицированные в соответствии с возрастом пациентов и типом выявленной инфекции. Зоофильные дерматофиты преобладали при дерматофитии ВЧГ во всех возрастных группах: у детей 0–10 лет они составили 95,5% случаев, у подростков 11–20 лет – 60,0%. У взрослых также чаще встречались зоофильные возбудители (7 из 9), однако малое число наблюдений не позволяет судить о достоверной тенденции. При дерматофитии гладкой кожи также доминировали зоофильные виды – от 78,3% у детей до 85,7% у лиц старше 30 лет. В отличие от этого, при паховой форме в 92,0% случаев (23 из 25), преимущественно у пациентов в возрасте от 21 года и старше, были выявлены антропофильные дерматофиты, тогда как зоофильные виды встречались лишь единично.

Таблица 24 – Возбудители дерматофитии, сгруппированные по возрасту пациентов и клинической форме (n=150)

Вид возбудителя	Дерматофития ВЧГ (лет)				Дерматофития гладкой кожи (лет)				Паховая дерматофития (лет)			
	0-10	11-20	21-30	30+	0-10	11-20	21-30	30+	0-10	11-20	21-30	30+
Зоофильные:												
<i>M. canis</i>	18	10	5	2	15	11	14	6	0	0	0	0
<i>T. verrucosum</i>	3	2	0	0	3	3	3	4	0	0	1	1
Антропофильные:												
<i>T. tonsurans</i>	1	8	1	1	4	4	4	1	0	0	0	0
<i>T. interdigitale</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	7
<i>T. indotineae</i>	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	2	2

При дерматофитии ВЧГ медианный возраст при зоофильной этиологии составил 9,5 лет (IQR: 5–14), при антропофильной – 15 лет (IQR: 11–20). При дерматофитии гладкой кожи медианный возраст пациентов составлял 18 лет (IQR: 10–25) при антропофильной этиологии и 17 лет (IQR: 10–28) при зоофильной. Паховая дерматофития отмечалась преимущественно у взрослых пациентов с антропофильной этиологией, медианный возраст составил 28,5 лет (IQR: 23–37).

При анализе распределения возбудителей дерматофитий в зависимости от пола пациента установлено, что статистически значимой зависимости между половой принадлежностью и видом возбудителя выявлено не было ( $\chi^2 = 4,22$ ;  $df=3$ ;  $p=0,24$ ). Тем не менее, отмечается численное преобладание антропофильных видов (*Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton interdigitale*) у мужчин, что может отражать особенности путей передачи и требует дальнейшего изучения на расширенной выборке.

Таблица 25 – Доля зоофильных и антропофильных дерматофитов в зависимости от пола и формы заболевания (n=150)

Группа дерматофитов	Клиническая форма	Мужчины,		Женщины,	
		n	%	n	%
Дерматофития ВЧГ	Антропофильные	7	18,9	4	28,6
	Зоофильные	30	81,1	10	71,4
Дерматофития гладкой кожи	Антропофильные	10	22,2	5	17,2
	Зоофильные	35	77,8	24	82,8
Паховая дерматофития	Антропофильные	20	95,2	3	75,0
	Зоофильные	1	4,8	1	25,0

В соответствии с таблицей 25, представляет интерес распределение зоофильных и антропофильных дерматофитов в зависимости от пола и клинической формы заболевания. Проценты рассчитаны относительно общего числа случаев каждой формы среди пациентов соответствующего пола. Отмечалась тенденция к более высокой частоте зоофильных дерматофитов у женщин по сравнению с мужчинами, однако различие не достигло

статистической значимости ( $\chi^2=1,58$ ;  $df=2$ ;  $p=0,21$ ).

Для оценки сезонных колебаний в выявлении дерматофитов в исследуемой выборке календарный год был условно разделён на два периода: весенне-летний (март–август) и осенне-зимний (сентябрь–февраль). Такое деление основано на климатических особенностях г. Астаны и отражает факторы, потенциально влияющие на эпидемиологию дерматофитий – температуру, влажность, образ жизни населения и частоту контакта с источниками инфекции. Данные о сезонном распределении случаев дерматофитии, ассоциированных с различными видами дерматофитов, приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Сезонное распределение случаев дерматофитии по видам возбудителя (n=150)

Вид возбудителя	Весенне-летний сезон (n)	Осенне-зимний сезон (n)
<i>Microsporum canis</i>	50	31
<i>Trichophyton tonsurans</i>	10	14
<i>Trichophyton verrucosum</i>	5	15
<i>Trichophyton interdigitale</i>	12	6
<i>Trichophyton indotineae</i>	4	3
Всего	81	69

Анализ сезонного распределения показал, что *Microsporum canis* значительно чаще выявлялся в весенне-летний период, что может быть связано с увеличением контактов с животными и активными формами досуга на открытом воздухе. *Trichophyton interdigitale* также преобладал в тёплый сезон, вероятно из-за повышенного посещения бань и бассейнов. В свою очередь, *Trichophyton verrucosum* чаще регистрировался осенью и зимой, что соответствует периоду более тесного контакта с сельскохозяйственными животными. Интересно, что *Trichophyton tonsurans*, несмотря на антропофильную природу и предполагаемую круглогодичную циркуляцию, также чаще встречался в осенне-зимний сезон, возможно вследствие сезонного увеличения передачи в коллективах и закрытых помещениях. Выявленные различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=11,34$ ;  $df=3$ ;  $p=0,01$ ).

Клинический анализ показал, что дерматомикозы, обусловленные *Microsporum canis*, как правило, характеризовались наличием единичных округлых эритематозно-сквамозных очагов с чёткими границами и умеренным воспалением на туловище и волосистой части головы. В отличие от них, инфекции, вызванные *Trichophyton spp.*, чаще проявлялись множественными, но более мелкими эритемато-сквамозными элементами, нередко неправильной формы, преимущественно локализованными на туловище, с более выраженными признаками воспалительной реакции.

Особого внимания заслуживает выявление в ходе настоящего исследования случаев дерматофитий, вызванных *Trichophyton indotineae*. Согласно данным доступной научной литературы и официальных источников, ранее случаи выделения этого вида на территории Республики Казахстан не

описаны, что позволяет рассматривать его идентификацию как эпидемиологически значимое наблюдение.

Среди пациентов, у которых был выделен *Trichophyton indotineae* (n=7), были 5 мужчин и 2 женщины в возрасте от 10 до 69 лет (средний возраст –  $28,4 \pm 19,2$  года). В одном случае очаги поражения располагались на коже шеи, плечей и конечностей, в одном – на коже туловища и конечностей, и в пяти случаях – в паховой области (рисунок 21). У большинства (6 из 7) наблюдалось либо длительное течение (более 6 месяцев), либо повторные обострения. Во всех случаях клиническая картина характеризовалась умеренной воспалительной реакцией. По данным медицинской документации, пациентам проводилась терапия тербинафином, однако в большинстве случаев эффект был слабым (неполным или временным).



А – кожа шеи; Б – паховая область; В – кожа туловища

Рисунок 21 – Клинические проявления дерматофитии (*T. indotineae*)

Эти наблюдения были выделены отдельно в связи с их клинической значимостью и возможными терапевтическими трудностями. Несмотря на ограниченное количество случаев (7 из 150, что составляет 4,7%), само присутствие данного вида на территории г. Астаны может указывать на расширение его географического ареала. Для уточнения возможного источника инфицирования был собран миграционный анамнез, который уточнялся в ходе первичного опроса и охватывал период, соответствующий ориентировочному сроку начала заболевания, установленному на основании субъективных данных пациента. Все пациенты не выезжали за пределы региона и не сообщали о контактах с приезжими, что может свидетельствовать о локальной циркуляции данного вида. Учитывая тенденции, описанные в мировой литературе – в том числе рост числа случаев в странах Европы и на Ближнем Востоке – полученные данные следует рассматривать как возможное проявление изменений в структуре возбудителей дерматомикозов. Это подчёркивает необходимость молекулярной идентификации дерматофитов и рационального подбора антимикотической терапии, особенно в условиях изменяющейся этиологической структуры микозов. Важно также учитывать возможность появления новых, потенциально резистентных видов дерматофитов, в том числе при неэффективности стандартной терапии тербинафином.

Обобщая, следует отметить, что результаты молекулярной идентификации дерматофитов, проведённой в рамках настоящего исследования, не только подтвердили известные эпидемиологические закономерности, но и позволили уточнить их проявления в конкретных условиях городской популяции. Установленная связь между видом возбудителя, клинической формой, возрастом и сезоном инфицирования обеспечивает более полное понимание структуры дерматофитий в регионе. Подтверждение циркуляции *Trichophyton indotineae*, ранее не описанного на территории Казахстана, подчёркивает необходимость постоянного молекулярного мониторинга и учёта возможной лекарственной устойчивости. Полученные результаты послужили основой для последующего анализа чувствительности выявленных дерматофитов к системным антимикотическим препаратам.

### 3.5 Анализ *in vitro* чувствительности к системным противогрибковым препаратам

В ходе исследования была проведена оценка *in vitro* чувствительности клинических изолятов дерматофитов к двум системным противогрибковым препаратам: тербинафину и итраконазолу. Определение МИК выполнялось методом микродилуции в соответствии с протоколом EUCAST E.Def 11.0. В таблице 27 представлены значения МИК, полученные для каждого изолята по отношению к исследуемым препаратам. Показатели МИК<sub>50</sub> и GM-МИК были рассчитаны для 7 изолятов *Trichophyton indotineae*. Расчёт MIC<sub>90</sub> не проводился в связи с малым объёмом выборки, поскольку результат не мог бы отражать достоверную эпидемиологическую тенденцию. Полученные значения применительно к данному виду требуют осторожной интерпретации.

Таблица 27 – Показатели МИК (мг/л) антимикотиков в отношении клинических изолятов дерматофитов

Вид возбудителя	Показатель	Тербинафин	Итраконазол
1	2	3	4
<i>M. canis</i> (n=81)	Диапазон	0,016-0,125	0,063-1,000
	МИК <sub>50</sub>	0,031	0,250
	МИК <sub>90</sub>	0,063	0,500
	GM-МИК	0,044	0,259
<i>T. verrucosum</i> (n=20)	Диапазон	0,016-0,125	0,125-1,000
	МИК <sub>50</sub>	0,031	0,500
	МИК <sub>90</sub>	0,125	1,000
	GM-МИК	0,042	0,354
<i>T. tonsurans</i> (n=24)	Диапазон	0,016-0,063	0,031-0,125
	МИК <sub>50</sub>	0,031	0,063
	МИК <sub>90</sub>	0,063	0,125
	GM-МИК	0,030	0,064
<i>T. interdigitale</i> (n=18)	Диапазон	0,008-0,125	0,031-0,125
	МИК <sub>50</sub>	0,016	0,063
	МИК <sub>90</sub>	0,125	0,125
	GM-МИК	0,017	0,063

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
<i>T. indotineae</i> (n=7)	Диапазон	0,063-2,000	0,008-0,125
	МИК <sub>50</sub>	0,500	0,063
	МИК <sub>90</sub>	Нет значения	Нет значения
	GM-МИК	0,411	0,042
Всего	Диапазон	0,008-2,000	0,008-1,000
	МИК <sub>50</sub>	0,031	0,125
	МИК <sub>90</sub>	0,125	0,500
	GM-МИК	0,041	0,167

Значения МИК тербинафина для клинических изолятов дерматофитов варьировали в широких пределах – от 0,008 до 2,000 мг/л. Наименьшие значения наблюдались у *Trichophyton interdigitale* (диапазон 0,008–0,125 мг/л, МИК<sub>50</sub> – 0,016 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 0,125 мг/л), *Trichophyton tonsurans* (0,016-0,063 мг/л, МИК<sub>50</sub> – 0,031 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 0,063 мг/л) и *Microsporum canis* (0,016-0,125 мг/л, МИК<sub>50</sub> – 0,031 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 0,063 мг/л). У *Trichophyton verrucosum* диапазон значений МИК составил 0,016–0,125 мг/л, МИК<sub>50</sub> – 0,031 мг/л и МИК<sub>90</sub> – 0,125 мг/л. Наиболее высокие значения отмечены у *Trichophyton indotineae* (0,063–2,000 мг/л), с МИК<sub>50</sub> = 0,500 мг/л. В целом по совокупной выборке (n=150), МИК<sub>50</sub> составил 0,031 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 0,125 мг/л, что указывает на преобладание изолятов с низкими концентрациями ингибирования.

Значения МИК итраконазола находились в диапазоне от 0,008 до 1,000 мг/л. У *Trichophyton interdigitale* и *Trichophyton tonsurans* регистрировались наиболее низкие значения – в пределах 0,031–0,125 мг/л. В обоих случаях МИК<sub>50</sub> составлял 0,063 мг/л, а МИК<sub>90</sub> – 0,125 мг/л. Для *Trichophyton indotineae* диапазон составил 0,008–0,125 мг/л, МИК<sub>50</sub> – 0,063 мг/л. У *Trichophyton verrucosum* отмечался более широкий диапазон (0,125–1,000 мг/л), МИК<sub>50</sub> – 0,500 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 1,000 мг/л. У *Microsporum canis* значения варьировали от 0,063 до 1,000 мг/л, МИК<sub>50</sub> составил 0,250 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 0,500 мг/л. В совокупности по всем видам МИК<sub>50</sub> был равен 0,125 мг/л, МИК<sub>90</sub> – 0,500 мг/л, что отражает наличие более высоких МИК у отдельных видов, таких как *Trichophyton verrucosum* и *Microsporum canis*.

Для сопоставления чувствительности к тербинафину и итраконазолу у разных видов дерматофитов построено сравнительное распределение значений МИК в формате «ящичков с усами» (рисунок 22), позволяющее наглядно сравнить диапазоны и разброс значений между видами.

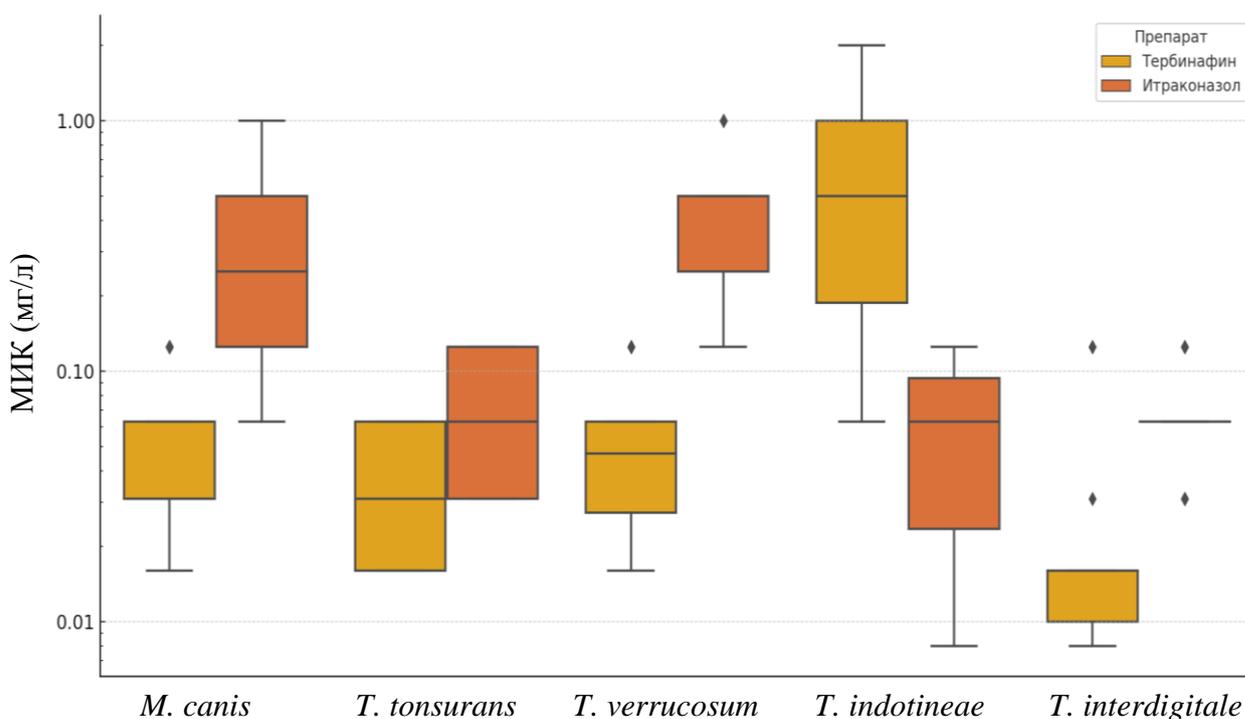


Рисунок 22 – Сравнительное распределение МИК тербинафина и итраконазола у дерматофитов по видам (ящики с усами, n = 150)

Также была проанализирована частота встречаемости значений МИК тербинафина среди клинических изолятов дерматофитов (рисунок 23).

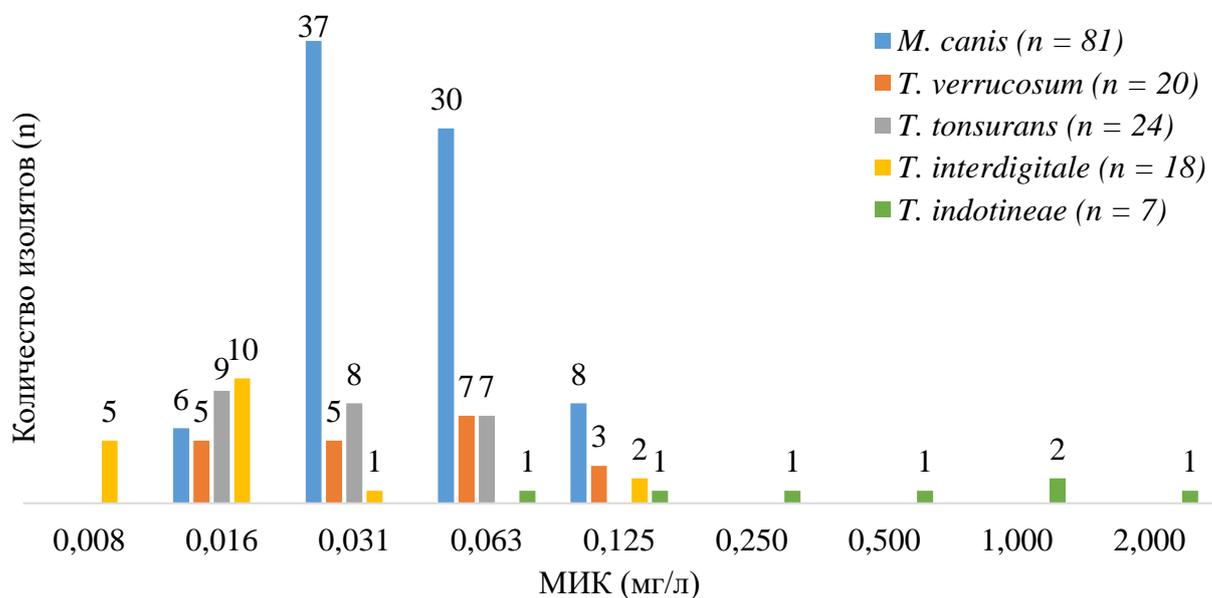


Рисунок 23 – Распределение частот значений МИК тербинафина у клинических изолятов дерматофитов (n = 150)

Для сопоставления чувствительности к итраконазолу у тех же изолятов представлен рисунок 24.

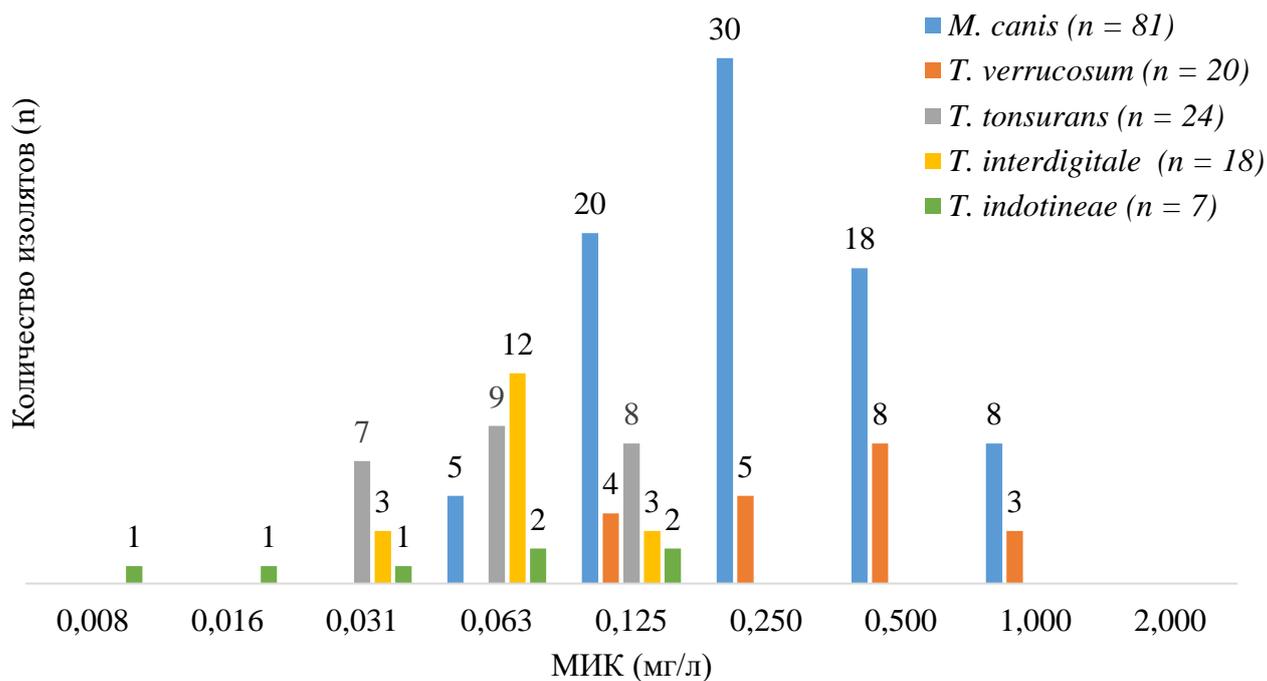


Рисунок 24 – Распределение частот значений МИК итраконазола у клинических изолятов дерматофитов (n = 150)

Как видно из рисунков 23 и 24, большинство изолятов демонстрируют низкие значения МИК, что свидетельствует о высокой вероятности чувствительности к исследуемым антимикотическим препаратам. Однако, у 5 из 7 (71,4%) изолятов *Trichophyton indotineae* значения МИК тербинафина превышали ориентировочный порог (ЕСOFF = 0,125 мг/л), что свидетельствует о возможном наличии штаммов с пониженной чувствительностью к этому препарату. При этом во всех изолятах *Trichophyton indotineae* значения МИК итраконазола находились в пределах допустимого порогового значения ( $\leq 0,250$  мг/л), что указывает на сохранение чувствительности к данному азольному антимикотику.

Интерпретация результатов для *Trichophyton interdigitale* в отсутствие утверждённых ЕСOFF, проводилась с осторожностью; в качестве предварительных ориентиров использовались значения, предложенные для *Trichophyton indotineae* (0,125 мг/л для тербинафина и 0,250 мг/л для итраконазола) в работе М. С. Arendrup и др. (2020) [215, р. 1807-1818]. Большинство полученных значений МИК находились ниже указанных порогов, что может свидетельствовать о сохранённой чувствительности изолятов и принадлежности их к популяции дикого типа. В то же время, в силу таксономических различий, данные оценки следует рассматривать как предварительные.

В нашем исследовании значения МИК тербинафина и итраконазола для *Trichophyton tonsurans* были сопоставимы с данными из работы иранских исследователей N. Pashootan и др. (2022), где методом микродилуции по протоколу CLSI M38-A2 были получены значения МИК тербинафина в

диапазоне 0,003–0,125 мг/л, а итраконазола – 0,06–8 мг/л [243]. Несмотря на то что в настоящем исследовании применялась методика EUCAST, сравнение с результатами, полученными по CLSI, возможно в ориентировочных целях. Для тербинафина полученные данные свидетельствуют об отсутствии признаков снижения чувствительности и об однородности исследованных изолятов. Для итраконазола диапазон МИК оказался существенно уже, чем в литературных данных, что может указывать на меньшую вариабельность популяции в нашей выборке. В то же время, ввиду отсутствия утверждённых ECOFF и клинических брейкпоинтов для *Trichophyton tonsurans*, интерпретация этих результатов должна оставаться осторожной.

Для видов *Trichophyton verrucosum* и *Microsporum canis*, в связи с отсутствием официальных значений ECOFF, интерпретация МИК проводилась в описательной форме, без категоризации по чувствительности. Полученные значения сопоставлялись с опубликованными данными, однако большинство из них получены с использованием отличающихся методик (например, CLSI или более ранней версии метода EUCAST – v9.3.1), что не позволяет проводить прямое сравнение с результатами, полученными по протоколу EUCAST E.Def 11.0.

В исследовании А. М. Markantonatou и др. (2020), выполненном с использованием методики микродиффузии EUCAST версии 9.3.1, были протестированы шесть изолятов *Microsporum canis*. Тербинафин продемонстрировал наименьшие значения МИК среди исследованных препаратов – <0,031–0,063 мг/л, при MIC<sub>50</sub> <0,031 мг/л. Значения МИК для итраконазола составили 0,125–1 мг/л (MIC<sub>50</sub> = 0,125 мг/л) [244]. Несмотря на ограниченное число протестированных изолятов и использование промежуточной версии методики EUCAST, эти данные сопоставимы с результатами настоящего исследования, выполненного по протоколу EUCAST E.Def 11.0, и могут быть использованы для ориентировочной оценки антимикотической активности.

В литературе представлены ограниченные данные по чувствительности *Trichophyton verrucosum*. Полученные значения МИК тербинафина для данного вида в настоящем исследовании не превышали 0,125 мг/л. В исследовании N. Pashootan и др. (2022), выполненном по методике CLSI M38-A2 (n=7), большинство изолятов имели сходный диапазон значений (0,06–0,125 мг/л); однако один изолят демонстрировал повышенное значение МИК – 4 мг/л, что было интерпретировано авторами как возможное снижение чувствительности [243, p. 851769]. Несмотря на различие методик, в нашей выборке изолятов с повышенными значениями МИК тербинафина не выявлено. Что касается итраконазола, в исследовании N. Pashootan и др. (2022) значения МИК составляли 0,060–1,000 мг/л, а в работе D. Singh и др. (2021), где протестировано три изолята методом CLSI M38-A2, – от 0,250 до 0,500 мг/л [245]. Несмотря на использование различных методик (CLSI и EUCAST), полученные нами данные находятся в близком диапазоне и могут свидетельствовать о сохранённой чувствительности *Trichophyton verrucosum* к итраконазолу. Однако из-за отсутствия клинических порогов чувствительности

и ограниченности выборок доступных данных интерпретация должна быть сдержанной.

Для визуальной оценки профиля чувствительности каждого изолята к тербинафину и итраконазолу были построены парные графики по каждому виду дерматофитов (рисунки 25, 26, 27, 28, 29). Такой формат позволяет отразить индивидуальные особенности ответа на препараты с разным механизмом действия. При этом значения МИК анализируются отдельно для каждого антимикотика, с учётом различий в фармакодинамике и интерпретационных подходах.

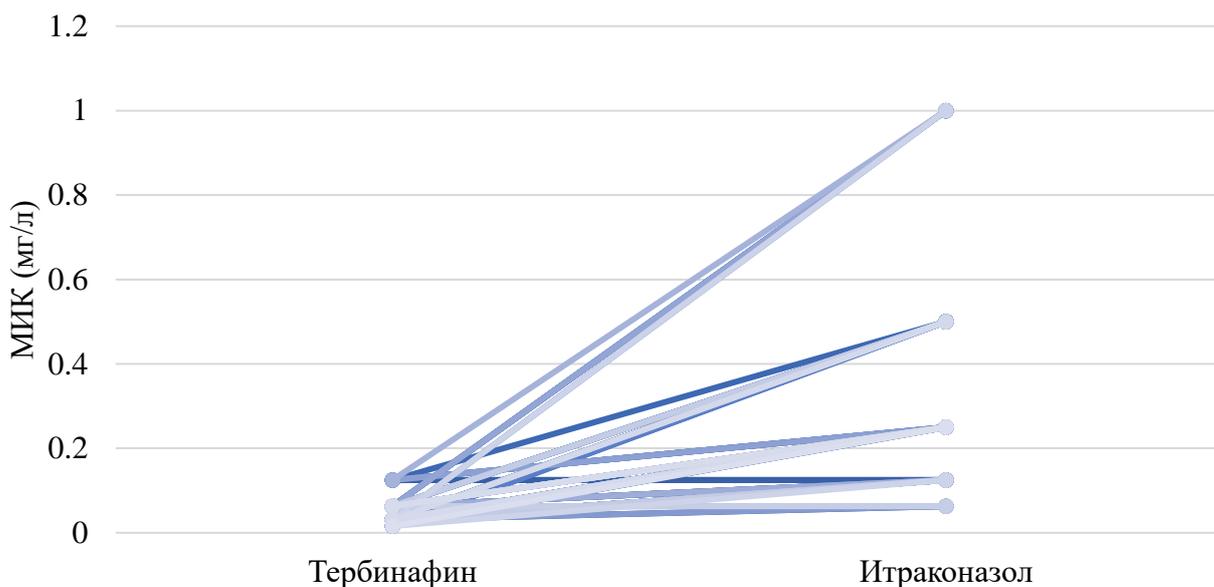


Рисунок 25 – Сравнение парных значений МИК тербинафина и итраконазола у *M. canis*

При сравнении парных значений МИК у изолятов *Microsporium canis* в большинстве случаев тербинафин демонстрировал более низкие показатели, чем итраконазол. Распределение значений для тербинафина было относительно узким, тогда как для итраконазола отмечалась большая вариабельность.

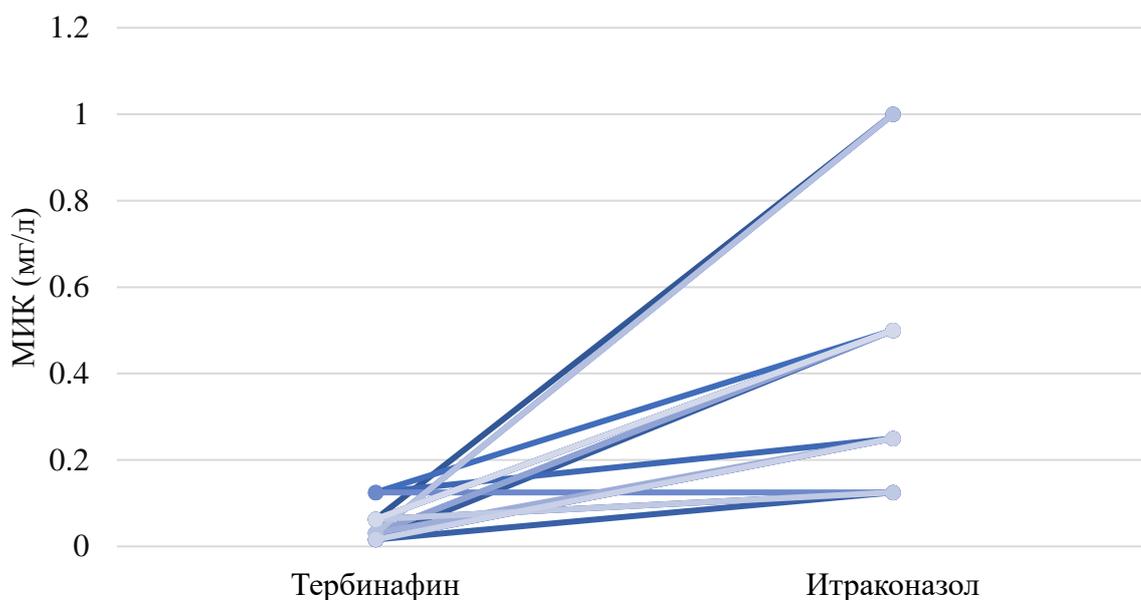


Рисунок 26 – Сравнение парных значений МИК тербинафина и итраконазола у *T. verrucosum*

При сопоставлении парных значений МИК у изолятов *Trichophyton verrucosum* выявлены отличия в чувствительности одного и того же штамма к тербинафину и итраконазолу. Распределение значений тербинафина оказалось более компактным, тогда как итраконазол демонстрировал заметную вариабельность. Это подчёркивает индивидуальные особенности взаимодействия штаммов с препаратами разного класса.

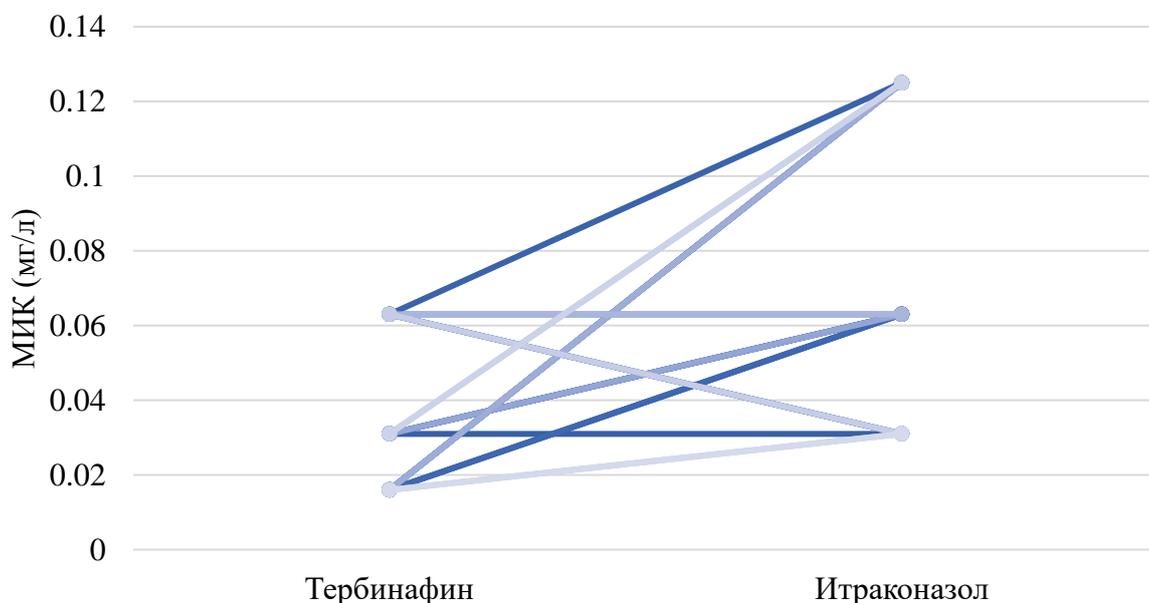


Рисунок 27 – Сравнение парных значений МИК тербинафина и итраконазола у *T. tonsurans*

При сравнении значений МИК тербинафина и итраконазола у одних и тех же изолятов *Trichophyton tonsurans* оба препарата демонстрировали сходные, преимущественно низкие показатели. Тербинафин отличался более узким диапазоном, тогда как итраконазол варьировал шире. В отдельных случаях значения итраконазола превышали МИК тербинафина, что подчёркивает необходимость отдельной оценки.

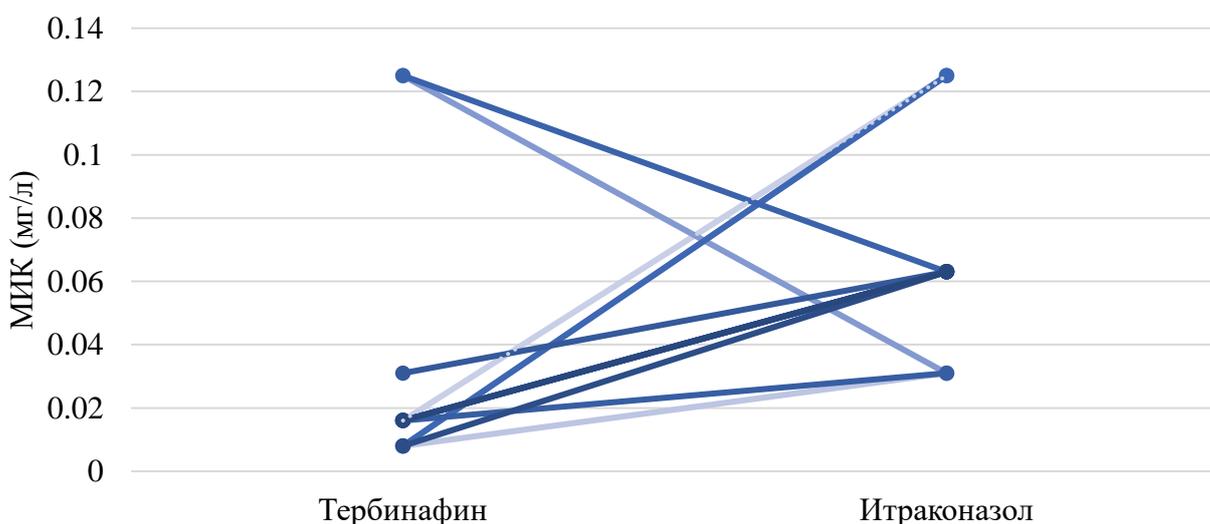


Рисунок 28 – Сравнение парных значений МИК тербинафина и итраконазола у *T. interdigitale*

При парном сопоставлении значений МИК у изолятов *Trichophyton interdigitale* тербинафин демонстрировал преимущественно низкие значения, за исключением отдельных изолятов с МИК до 0,125 мг/л. Данные по итраконазолу характеризовались более выраженной вариабельностью. У большинства штаммов значения тербинафина были ниже, чем итраконазола, однако выраженных различий между препаратами не наблюдалось.

У *Trichophyton indotineae* зафиксированы значимые внутриштаммовые различия: значения МИК тербинафина оказались существенно выше, чем итраконазола, что подчёркивает целесообразность сопоставления чувствительности к разным антимикотикам в рамках одного изолята.

Для статистической проверки визуально наблюдаемых внутривидовых различий между значениями МИК тербинафина и итраконазола был применён непараметрический критерий Уилкоксона для парных выборок. Анализ подтвердил статистически значимые различия у следующих видов: *Microsporum canis* ( $p < 0,0001$ ), *Trichophyton verrucosum* ( $p = 0,0001$ ), *Trichophyton tonsurans* ( $p = 0,0021$ ) и *Trichophyton interdigitale* ( $p = 0,0120$ ). У *Trichophyton indotineae* различия также оказались статистически значимыми ( $p = 0,0431$ ), однако ввиду ограниченного числа наблюдений ( $n=7$ ) данный результат требует осторожной интерпретации. Таким образом, большинство

изученных видов демонстрируют статистически значимые различия чувствительности к тербинафину и итраконазолу на внутривидовом уровне.

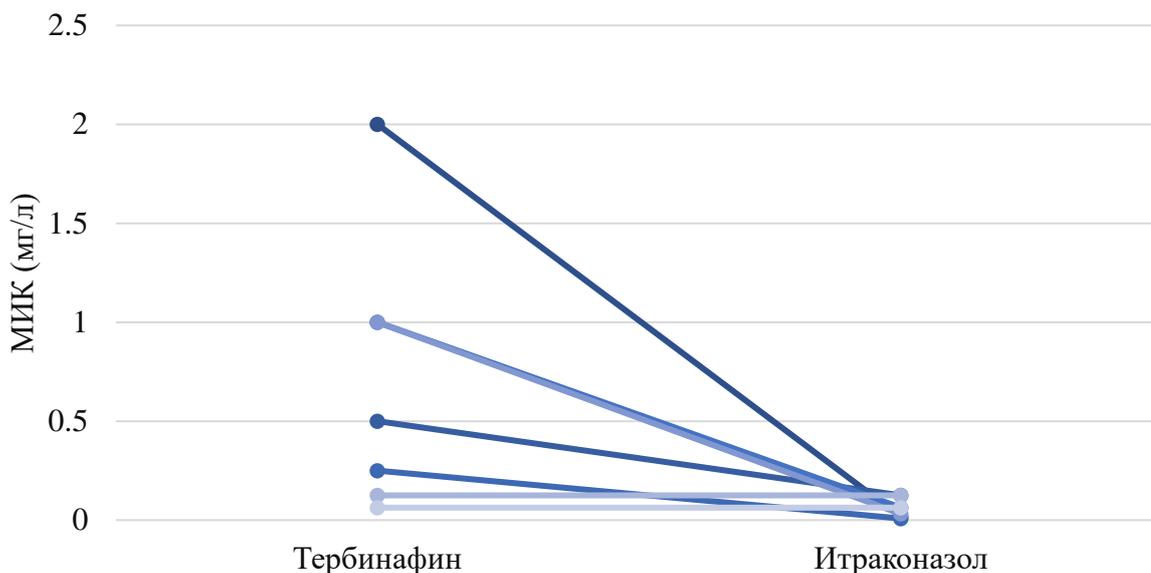


Рисунок 29 – Сравнение парных значений МИК тербинафина и итраконазола у *T. indotineae*

Межвидовое сравнение значений МИК проводилось отдельно для каждого препарата с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Для тербинафина были выявлены статистически значимые различия между группами ( $N = 51,48$ ;  $p < 0,00001$ ). Согласно пост-хок анализу Данна с поправкой Бонферрони, достоверные различия установлены между *Microsporium canis* и *Trichophyton indotineae* ( $p = 0,0003$ ), а также между *Microsporium canis* и *Trichophyton interdigitale* ( $p < 0,00001$ ). Для итраконазола различия между видами также оказались статистически значимыми ( $N = 40,98$ ;  $p < 0,00001$ ); достоверные различия наблюдались между *Microsporium canis* и *Trichophyton tonsurans* ( $p = 0,0002$ ), *Microsporium canis* и *Trichophyton interdigitale* ( $p = 0,0002$ ), а также между *Trichophyton verrucosum* и *Trichophyton interdigitale* ( $p = 0,0021$ ). Полученные различия указывают на видоспецифическую чувствительность дерматофитов к тербинафину и итраконазолу.

Корреляционный анализ МИК тербинафина и итраконазола с использованием коэффициента Спирмена не выявил статистически значимой взаимосвязи ( $p > 0,05$  для каждого вида дерматофитов), что указывает на отсутствие признаков перекрёстной устойчивости у исследованных штаммов (таблица 28).

Таблица 28 – Корреляционный анализ МИК тербинафина и итраконазола по видам дерматофитов

Вид дерматофита	Коэффициент Спирмена	р-значение
<i>Microsporum canis</i> (n=81)	0,084	0,455
<i>Trichophyton tonsurans</i> (n=24)	-0,382	0,066
<i>Trichophyton verrucosum</i> (n=20)	0,018	0,940
<i>Trichophyton interdigitale</i> (n=18)	-0,299	0,228
<i>Trichophyton indotineae</i> (n=7)	-0,376	0,406

Для наглядной оценки возможной взаимосвязи между чувствительностью дерматофитов к тербинафину и итраконазолу построена диаграмма рассеяния значений МИК с группировкой по видам (рисунок 30). График не демонстрирует выраженной визуальной корреляции между значениями МИК тербинафина и итраконазола, что соответствует результатам корреляционного анализа, и позволяет выявить потенциальные выбросы и скопления значений, характерные для отдельных видов дерматофитов.

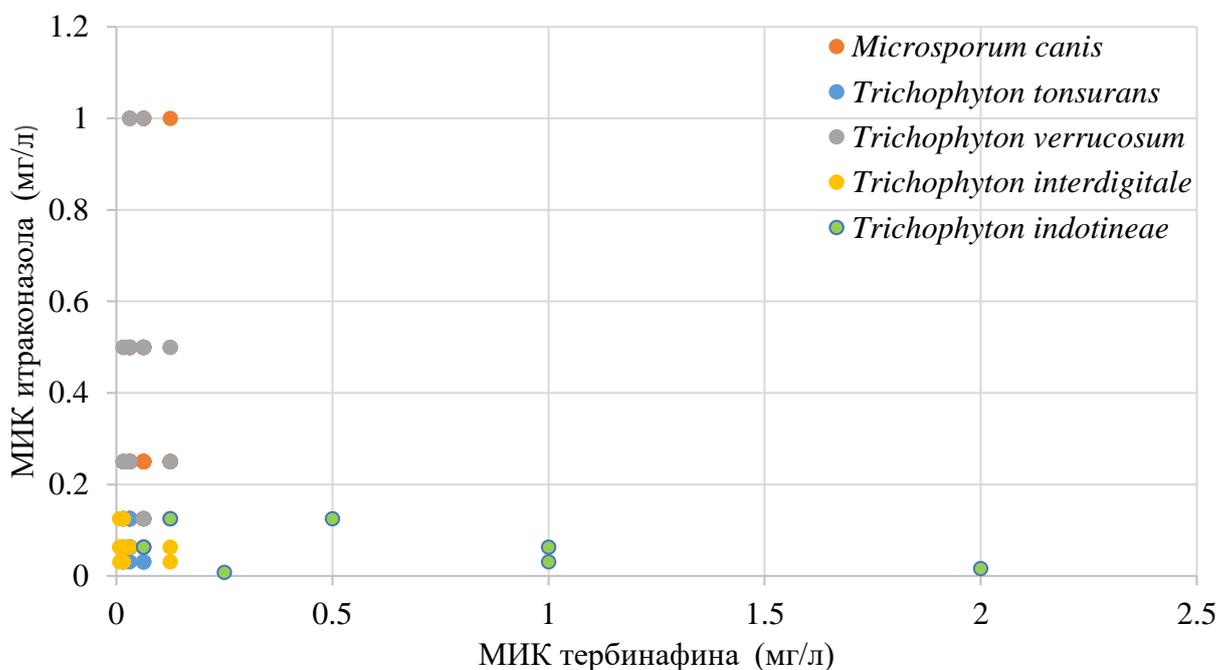


Рисунок 30 – Диаграмма рассеяния МИК тербинафина и итраконазола по видам дерматофитов

Таким образом, полученные *in vitro* данные указывают на преобладание клинических изолятов дерматофитов с низкими значениями МИК к тербинафину и итраконазолу, что может свидетельствовать о сохранённой чувствительности к данным препаратам, за исключением случаев возможного снижения чувствительности к тербинафину у *Trichophyton indotineae*. Обнаруженные различия между видами по распределению МИК подчеркивают необходимость видоспецифической интерпретации анализа антимикотической чувствительности. При интерпретации данных по *Trichophyton verrucosum* и

*Microsporium canis* следует учитывать отсутствие официальных ECOFF и ограниченное число публикаций, выполненных по методу EUCAST E.Def 11.0.

### **3.6 Алгоритм диагностики и ведения пациентов с дерматофитией с учетом рецидивирующих и персистирующих форм**

На основании данных, полученных в ходе исследования, разработан клиничко-диагностический алгоритм, направленный на оптимизацию ведения пациентов с дерматофитиями, включая рецидивирующие и персистирующие формы, а также случаи предполагаемой устойчивости к терапии. Алгоритм учитывает как особенности клинической картины, так и современные лабораторные методы, включая молекулярную идентификацию возбудителя и оценку чувствительности к антимикотикам. Он предназначен для практического применения, адаптирован к локальным условиям с учётом современных зарубежных рекомендаций (Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Dermatology) [246-248]. Структура алгоритма построена на принципах поэтапного клинического мышления и позволяет врачу принимать обоснованные решения на каждом этапе диагностики и лечения (рисунок 31).

Алгоритм начинается с первичной оценки пациента, которая включает сбор жалоб, анамнеза заболевания, визуальный осмотр поражённых участков гладкой кожи или волосистой части головы и документирование локального статуса. В рамках этого этапа проводится анкетирование с использованием разработанной авторской шкалы для оценки индивидуального риска дерматофитии (Приложения Д, Е). Анкета позволяет на раннем этапе оценить вероятность дерматофитии и определить обоснованность направления на лабораторную диагностику.

Решение о проведении лабораторной диагностики принимается на основе клинической картины и результатов анкетирования. При наличии типичной клинической картины даже при низком балле по анкете, а также при умеренном и высоком риске по шкале – проводится лабораторное подтверждение. Базовым методом является микроскопия препарата с гидроксидом калия. В случае отрицательного результата микроскопии, но сохранении клинического подозрения (типичная клиническая картина и/или высокий риск по анкете) рекомендуется повторная микроскопия через 3–7 дней (при сомнении в качестве первичного забора – не с активной зоны очага, недостаточный объём материала, наличие самолечения и др.), или культуральный посев на дерматофиты как уточняющий метод диагностики.



Рисунок 31 – Алгоритм диагностики и ведения пациентов с дерматофитией с учетом рецидивирующих и персистирующих форм

При выявлении грибковых элементов рекомендовано проведение ПЦР для уточнения видовой принадлежности дерматофита. Особое внимание уделяется возможности наличия *Trichophyton indotineae* – вида, ассоциированного со сниженной чувствительностью к тербинафину и частыми рецидивами. По данным Marbaniang Y.V. и др. (2025), инфекция, вызванная *Trichophyton indotineae*, может протекать тяжело, охватывая большие участки кожи. Типичны обширные, зудящие бляшки с минимальным воспалением, чаще всего локализующиеся на туловище, конечностях, в паху, а также на лице и в генитальной области. Характерно отсутствие центрального очищения, из-за чего поражения могут напоминать экзему. Часто сохраняется зуд даже после клинического излечения. Возможны атипичные формы: эритематозные, шелушащиеся концентрические бляшки с видом «псевдоимбриката» (тип «кольцо-на-кольце»), папулосквамозные, пустулёзные, а также стёртые стероидмодифицированные формы (*tinea incognita*). У пациентов с тёмной кожей может наблюдаться гиперпигментация. Часто в анамнезе – неэффективное лечение, включая тербинафин, и/или контакт с лицами из эндемичных регионов (Южная Азия – Индия, Пакистан, Бангладеш; Ближний Восток – Иран, Саудовская Аравия). При этом всё чаще документируются случаи у пациентов без зарубежных поездок [249].

На основании клинических и лабораторных данных принимается решение о лечебной тактике. При подтверждённом *Trichophyton indotineae* предпочтение отдаётся системной терапии итраконазолом 1 раз/сутки внутрь 1-12 недель: взрослым 200 мг, детям с 12 лет - 3-5 мг на 1 кг массы тела [250]. У детей до 12 лет итраконазол не применяется; лечение подбирается согласно действующему клиническому протоколу с учётом возраста, локализации и тяжести поражения. В остальных случаях лечение также проводится на основании действующих рекомендаций: местная терапия – при ограниченных формах, системная – при более обширных поражениях.

Эффективность терапии оценивается в среднем через 4-6 недель. При наличии выраженного клинического улучшения лечение считается завершённым, и пациент переходит на этап диспансерного наблюдения. В зависимости от локализации применяются рекомендованные сроки контроля: при поражении гладкой кожи – в течение 1 месяца, волосистой части головы – до 3 месяцев. Также на этом этапе реализуются профилактические мероприятия, включая повторную санацию очагов и предметов, предоставление гигиенических рекомендаций, а также при необходимости – лечение контактных лиц.

При отсутствии клинического эффекта либо при рецидиве заболевания в указанные сроки пациент переводится на следующий этап алгоритма – расширенную диагностику. Она включает повторную микроскопию, посев с определением вида возбудителя, при необходимости – повторное проведение ПЦР с целью подтверждения сохраняющейся грибковой инфекции и уточнения диагноза. В ряде случаев, при наличии лабораторных условий, может проводиться определение МИК системных антимикотиков у выделенных штаммов методом бульонного микроразведения по протоколу EUCAST (E.Def

11.0). Хотя клинические брейкпоинты для дерматофитов по данному методу официально не установлены, полученные данные позволяют ориентировочно оценить уровень чувствительности и использовать эту информацию при коррекции терапии. Дополнительно проводится повторная оценка факторов риска, включая соблюдение режима терапии, наличие эпидемиологических контактов, фоновые заболевания (в частности, сахарный диабет), а также возможное применение пациентом наружных глюкокортикостероидов, что может приводить к атипичной клинической картине (*tinea incognita*).

На основании расширенной диагностики осуществляется анализ возможных причин неэффективности терапии. Особое внимание уделяется случаям самолечения, нарушению режима приёма препаратов, повторному инфицированию или сохранению факторов риска в окружающей среде. На этом этапе также выявляются случаи, когда изначально не проводилась или была неполной санация обуви, одежды, предметов личного пользования.

Следующий этап – коррекция терапии. Тактика на этом этапе определяется с учётом результатов расширенной диагностики и анализа причин неэффективности. В первую очередь устраняются выявленные факторы риска, в том числе проводится повторная санация очагов и окружающей среды. При наличии сопутствующей патологии, особенно сахарного диабета и иммунодефицитных состояний, рекомендована консультация смежных специалистов (эндокринолог, иммунолог и др.). В случаях, когда исходная терапия была недостаточной по длительности, проводится её продление: тербинафин может применяться до 6 недель и более при наличии клинических показаний [251], итраконазол – до 6–8 недель [252]. При отсутствии эффекта от тербинафина, в том числе при предполагаемой или подтверждённой резистентности возбудителя, рассматривается замена на итраконазол. Назначение итраконазола осуществляется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Республики Казахстан (2018). При недостаточном эффекте монотерапии, особенно при обширных или хронических формах, возможно применение комбинированного подхода: системная терапия сочетается с местной, например, итраконазол внутрь в сочетании с наружным антимикотиком (например, кетоконазол). Конкретные комбинации подбираются индивидуально в рамках клинического протокола.

В случае подтверждения *Trichophyton indotinae* методом ПЦР, терапия проводится итраконазолом по схеме, указанной при первичном выявлении возбудителя. У пациентов младше 12 лет при выявлении *Trichophyton indotinae* системная терапия итраконазолом может рассматриваться индивидуально, с учётом off-label статуса препарата и только при наличии информированного согласия родителей (законных представителей) [253]. Решение о назначении принимается после оценки клинической необходимости, возможной альтернативы и оценки переносимости [254].

Завершающий этап алгоритма – контроль эффективности терапии после проведённой коррекции. По завершении курса терапии у пациентов с ранее персистирующим или рецидивирующим течением проводится повторный контроль, включающий клиническую оценку и лабораторное подтверждение

излеченности (микроскопия и/или ПЦР-исследование). При достижении клинического эффекта пациент подлежит диспансерному наблюдению. При отсутствии положительной динамики проводится повторное углублённое обследование с возможной коррекцией лечебной тактики.

Таким образом, предложенный алгоритм создан как модель клинической рационализации терапии, совместим с текущими возможностями, но ориентирован на развитие лабораторной базы и повышение точности лечения. Он позволяет систематизировать подход к ведению пациентов с дерматофитией, своевременно выявлять формы, ассоциированные с рецидивами и сниженной чувствительностью к терапии, и обеспечивать гибкую, клинически обоснованную тактику лечения на всех этапах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дерматофитии остаются одной из наиболее распространённых групп микозов, представляющих значимую медико-социальную проблему. Учитывая рост антимикотической резистентности, расширение спектра возбудителей и особенности эпидемиологии, комплексный подход к оценке факторов риска, диагностике и терапии дерматофитий приобретает особую актуальность.

Проведённый анализ социальных и эпидемиологических факторов методом многофакторной логистической регрессии позволил выделить комплекс признаков, достоверно ассоциированных с риском развития дерматофитии. У взрослых к статистически значимым факторам риска отнесены: контакт с кошками (домашними или бродячими), контакт с инфицированными членами семьи, половые контакты с заражённым или неизвестным партнёром, а также посещение бань, массажных салонов и контактных спортивных секций. У детей факторами риска являются: возраст до 10 лет, мужской пол, контакт с кошками, наличие инфицированных родственников, посещение общественных бань и участие в контактных видах спорта. Разработанные шкалы оценки риска дерматофитии для взрослых и детей на основе регрессионного анализа позволяют выделять группы пациентов с высокой вероятностью заболевания ещё до получения микологических результатов, что расширяет возможности ранней диагностики и профилактики, особенно в условиях ограниченного доступа к лабораторной диагностике.

Молекулярная идентификация 150 изолятов дерматофитов выявила пять видов: *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton verrucosum* и *Trichophyton indotineae*. Полученные данные уточняют региональные особенности видового разнообразия дерматофитов в г. Астана и формируют основу для целенаправленного эпидемиологического надзора и оптимизации противогрибковой терапии. Установлена статистически значимая связь между видом дерматофита и клинической формой дерматофитии, а также между видом возбудителя и возрастом пациентов. При дерматофитии волосистой части головы и гладкой кожи преобладал *Microsporum canis*, тогда как паховая форма чаще ассоциировалась с *Trichophyton interdigitale* и *Trichophyton indotineae*. У детей преимущественно выявлялись зоофильные дерматофиты, в то время как у взрослых отмечалось увеличение доли антропофильных видов и видовое разнообразие возбудителей. Паховая форма почти исключительно регистрировалась у взрослых, преимущественно мужчин, тогда как дерматофития ВЧГ отмечалась у детей, чаще у мальчиков. Установлены сезонные особенности распространения возбудителей: *Microsporum canis* и *Trichophyton interdigitale* чаще выявлялись в весенне-летний период, *Trichophyton verrucosum* и *Trichophyton tonsurans* – в осенне-зимний.

В условиях роста антимикотической резистентности важным направлением совершенствования диагностики является внедрение стандартизированного метода определения чувствительности дерматофитов к системным антимикотикам *in vitro*. Метод EUCAST E.Def 11.0 может

применяться в специализированных лабораториях и требует дальнейшей адаптации к клинической практике с учётом локальных условий, а также разработки валидированных брейкопунктов для дерматофитов. Полученные значения МИК тербинафина для *Trichophyton indotineae* превышали ориентировочный эпидемиологический порог у 71,4% штаммов, что может свидетельствовать о снижении их чувствительности к данному препарату.

Разработанный алгоритм ведения пациентов с дерматофитией, включающий авторские шкалы оценки риска и схему действий при выявлении *Trichophyton indotineae*, отвечает актуальным клиническим потребностям и задачам здравоохранения. Его эффективность требует последующей клинической оценки и валидации в широкомасштабных исследованиях.

Полученные результаты подчёркивают необходимость разработки национальных и региональных алгоритмов диагностики и терапии дерматофитий, учитывающих актуальный видовой спектр возбудителей, циркулирующих в конкретном регионе. Особое внимание следует уделить контролю потенциальной устойчивости отдельных видов, в частности *Trichophyton indotineae*, что имеет значение для формирования локальных схем лечения и оценки эффективности антимикотиков.

На основании проведенного исследования, сделанные следующие **выводы:**

1. В структуре дерматофитий у пациентов г. Астаны выявлены дерматофитии гладкой кожи (53,3%), волосистой части головы (28,9%) и паховой области (17,8%). Дерматофития волосистой части головы выявлялась чаще у мальчиков, паховая форма – у взрослых мужчин ( $p < 0,01$ ). У детей поражение гладкой кожи ассоциировалось с контактным спортом и посещением бани, волосистой части головы – с контактом с кошками ( $p < 0,01$ ). У взрослых паховая форма ассоциировалась с половым контактом с инфицированным партнёром ( $p < 0,0001$ ), дерматофития волосистой части головы – с контактом с больным родственником ( $p = 0,009$ ) и кошками ( $p < 0,0001$ ). Наиболее значимые предикторы дерматофитии у детей – контакт с кошками, с больным родственником и занятия контактным спортом; у взрослых – контакт с больным родственником, посещение массажного салона и половой контакт с инфицированным партнёром. Разработаны шкалы индивидуального риска (AUC = 0,749 – взрослые; 0,705 – дети).

2. При молекулярной идентификации дерматофитов (150 изолятов) выявлены виды *M. canis*, *T. tonsurans*, *T. interdigitale*, *T. verrucosum* и *T. indotineae*. Доминировали зоофильные формы (67,3%), преимущественно при поражении волосистой части головы и гладкой кожи. Антропофильные виды преобладали при паховой локализации, где в 92% случаев выявлялись *T. interdigitale* и *T. indotineae*. Установлена связь между видом возбудителя и клинической формой ( $p < 0,001$ ), а также возрастом пациентов ( $p < 0,001$ ). *M. canis* и *T. interdigitale* чаще регистрировались в весенне-летний период, *T. verrucosum* и *T. tonsurans* – в осенне-зимний ( $p < 0,05$ ). Особое внимание вызывает выявление *T. indotineae*, ранее не описанного в Казахстане.

3. Чувствительность к тербинафину и итраконазолу определена для 150 дерматофитных изолятов методом микродилуции (EUCAST E.Def 11.0). У большинства штаммов сохранялась чувствительность к тербинафину, однако превышение ЕСOFF выявлено у 71,4% изолятов *T. indotineae*, что может указывать на снижение чувствительности. Для итраконазола значения МИК оставались в пределах предполагаемого ЕСOFF у всех видов. Межвидовые различия по чувствительности к обоим препаратам были статистически значимыми, при этом корреляция между чувствительностью к тербинафину и итраконазолу отсутствовала.

4. Разработан клинико-диагностический алгоритм ведения дерматофитии, включающий первичную оценку (возрастные шкалы стратификации риска), лабораторную диагностику, выбор терапии и ведение персистирующих и рецидивирующих форм. Алгоритм учитывает данные микроскопии, ПЦР-идентификации и чувствительности к системным антимикотикам (при наличии условий) и ориентирован на раннее выявление случаев, связанных с *T. indotineae* и другими возбудителями со сниженной чувствительностью к тербинафину. Он может быть использован для систематизации подхода и индивидуализации терапии дерматофитии.

*Практические рекомендации:*

1. Для раннего выявления пациентов с повышенным риском дерматофитии рекомендуется использование предложенных шкал (отдельно для детей и взрослых), основанных на логистических регрессионных моделях и включающих ключевые клинико-эпидемиологические факторы (Приложения Д, Е). Шкалы могут применяться на этапе предварительной оценки, однако не заменяют лабораторного подтверждения диагноза.

2. У пациентов с совокупностью факторов риска дерматофитии рекомендовано проведение лабораторной диагностики, включая случаи с невыраженной клинической картиной. К числу общих для детей и взрослых факторов относятся: контакт с больным дерматофитией родственником, контакт с кошками (домашними или бродячими), занятия контактными видами спорта, посещение общественных мест с повышенной влажностью (бани, сауны и др.). У детей дополнительными факторами являются возраст до 10 лет и мужской пол; у взрослых – половой контакт с партнёром с признаками грибкового поражения и посещение массажных салонов.

3. При дерматофитиях, особенно в случаях хронического, рецидивирующего или атипичного течения, рекомендуется проводить не только микроскопическое и культуральное исследование, но и видовую идентификацию возбудителя, желательно с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР-диагностики).

4. Ведение пациентов с дерматофитией рекомендуется осуществлять в соответствии с поэтапным клинико-диагностическим алгоритмом (рисунок 31), разработанным с учётом типичных, рецидивирующих и персистирующих форм заболевания.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Sharma V., Kumawat T.K., Sharma A. et al. Dermatophytes: Diagnosis of dermatophytosis and its treatment // *Afr. J. Microbiol. Res.* – 2015. – Vol. 9, №19. – P. 1286-1293.
- 2 Teklebirhan G., Bitew A. Prevalence of Dermatophytic Infection and the Spectrum of Dermatophytes in Patients Attending a Tertiary Hospital in Addis Ababa, Ethiopia // *International J of Microbiology.* – 2015. – Vol. 1. – P. 653419.
- 3 Baumgardner D.J. Fungal Infections from Human and Animal Contact // *J. Patient-Centered Res. Rev.* – 2017. Vol. 4, №2. – P. 78-89.
- 4 Abd Elmegeed A.S.M., Ouf S.A., Moussa T.A. et al. Dermatophytes and other associated fungi in patients attending to some hospitals in Egypt // *Braz. J. Microbiol. Sociedade Brasileira de Microbiologia.* – 2015. – Vol. 46. – P. 799-805.
- 5 Hay R.J. Tinea Capitis: Current Status // *Mycopathologia.* – 2017. – Vol. 182, №1. – P. 87-93.
- 6 Alshehri B.A. et al. Epidemiology of Dermatophytes Isolated from Clinical Samples in a Hospital in Eastern Saudi Arabia: A 20-Year Survey // *J. Epidemiol. Glob. Health.* – 2021. – Vol. 11, №4. – P. 405-412.
- 7 Sigurgeirsson B., Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population – a literature study. – *JEADV.* – 2014. – Vol. 28, №11. – P. 1480-1491.
- 8 De Oliveira Pereira F., Gomes S.M., Lima da Silva S. et al. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review // *Journal of medical microbiology.* – 2021. – Vol. 70, №3. – P. 001321.
- 9 Oke O.O., Onayemi O., Olasode O.A. et al. The Prevalence and Pattern of Superficial Fungal Infections among School Children in Ile-Ife, South-Western Nigeria // *Dermatol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 2014, №1. – P. 842917.
- 10 Antuori A., Fernández G., Fernández A. et al. Epidemiology of dermatophytic infections between 2008 and 2017 in Barcelona, Spain // *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica.* – 2019. – Vol. 37, №10. – P. 642-647.
- 11 Bhavsar H.K., Modi D.J., Sood N.K. et al. A study of superficial mycoses with clinical mycological profile in tertiary care hospital in Ahmedabad, Gujarat. // *Natl. J. Med. Res.* – 2012. – Vol. 2, №02. – P. 160-164.
- 12 Leung A.K., Lam J.M., Leong K.F. et al. Tinea corporis: an updated review // *Drugs in Context.* – 2020. Vol. 9. – P. 2020-5–6.
- 13 Woo T.E., Somayaji R., Haber R.M. et al. Diagnosis and Management of Cutaneous Tinea Infections // *Adv. Skin Wound Care.* – 2019. – Vol. 32, №8. – P. 350-357.
- 14 Grigoryan K.V., Tollefson M.M., Olson M.A. et al. Pediatric tinea capitis caused by *Trichophyton violaceum* and *Trichophyton soudanense* in Rochester, Minnesota, United States // *International journal of dermatology.* – 2019. – Vol. 58, №8. – P. 912-915.
- 15 Bishnoi A., Mahajan R. Tinea cruris // In book: *Diagnostics to Pathogenomics of Sexual Transmitted Infections.* – NY., 2018. – P. 329-340.
- 16 Asz-Sigall D., Tosti A., Arenas R. Tinea Unguium: Diagnosis and Treatment in Practice // *Mycopathologia.* – 2017. – Vol. 182, №1. – P. 95-100.

- 17 Pires C.A.A., Cruz N.F.S.D., Lobato A.M. et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis // An. Bras. Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2014. – Vol. 89, №2. – P. 259-264.
- 18 Sai B.S., Tejashree A., Veeranna S. et al. Speciation and In vitro Activity of Four Antifungal Drugs against Clinical Isolates of Dermatophytes by E-Test Method // Int. J. Sci. Res. – Vol. 8, №6. – P. 16-18.
- 19 Gupta A.K., Stec N. Emerging drugs for the treatment of onychomycosis // Expert Opin. Emerg. Drugs. – 2019. – Vol. 24, №4. – P. 213-220.
- 20 Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. – 2017. – Vol. 21, №6. – P. 525-539.
- 21 Rafat Z., Hashemi S.J., Saboor-Yaraghi A.A. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, casual agents and demographic characteristics of onychomycosis in Iran // J. Mycol. Medicales. – 2019. Vol. 29, №3. – P. 265-272.
- 22 Dalla Lana D.F., Batista B.G., Alves S.H. et al. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento // Clin. Biomed. Res. – 2016. – Vol. 36, №4. – P. 230-241.
- 23 Petrucelli M.F., Abreu M.H.D., Cantelli B.A.M. et al. Epidemiology and Diagnostic Perspectives of Dermatophytoses: // Journal of Fungi. – 2020. – Vol. 6, №4. – P. 310-1-310-15.
- 24 Lee W.J., Kim S.L., Jang Y.H. et al. Increasing prevalence of *Trichophyton rubrum* identified through an analysis of 115,846 cases over the last 37 years // J. Korean Med. Sci. Korean Academy of Medical Sciences. – 2015. – Vol. 30, №5. – P. 639-643.
- 25 Jha B., Bhattarai S., Sapkota J. et al. Dermatophytes in Skin, Nail and Hair among the Patients Attending Out Patient Department // Journal of Nepal Health Research Council. – 2018. – Vol. 16, №4. – P. 434-437.
- 26 De Albuquerque Maranhão F.C. et al. Mycoses in northeastern Brazil: epidemiology and prevalence of fungal species in 8 years of retrospective analysis in Alagoas // Braz. J. Microbiol. – 2019. – Vol. 50, №4. – P. 969-978.
- 27 Araya S., Tesfaye B., Fente D. Epidemiology of Dermatophyte and Non-Dermatophyte Fungi Infection in Ethiopia // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2020. – Vol. 13. – P. 291-297.
- 28 Das S., De A., Saha R. et al. The Current Indian Epidemic of Dermatophytosis: A Study on Causative Agents and Sensitivity Patterns // Indian J. Dermatol. – 2020. Vol. 65, №2. – P. 118-122.
- 29 Coulibaly O., Kone A.K., Niaré-Doumbo S. et al. Dermatophytosis among Schoolchildren in Three Eco-climatic Zones of Mali // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2016. – Vol. 10, №4. – P. e0004675.
- 30 Benmezdad A., Moulahem T., Benyazzar M. et al. Tinea capitis in the university hospital of Constantine (Algeria) // Journal de Mycologie Médicale. – 2012. – Vol. 22, №4. – P. 354-356.
- 31 Coulibaly O. et al. Epidemiology of human dermatophytoses in Africa // Medical Mycology. – 2018. – Vol. 56, №2. – P. 145-161.

- 32 Hogewoning A.A., Adegnika A.A., Bouwes Bavinck J.N. et al. Prevalence and causative fungal species of tinea capitis among schoolchildren in Gabon // *Mycoses*. – 2011. – Vol. 54, №5. – P. e354-e359.
- 33 Thakur R. Tinea capitis in Botswana // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2013. – Vol. 6. – P. 37-41.
- 34 Contet-Audonneau N., Grosjean P., Razanakolona L.R. et al. Tinea capitis in Madagascar: a survey in a primary school in Antsirabe // *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. – 2006. – Vol. 133, №1. – P. 22-25.
- 35 Mahmoud Aboueisha A., El-Mahallawy H. Public Health Significance of Dermatophytes in Ismailia and Port Said Provinces, Egypt // *Medical mycology journal*. – 2013. – Vol. 54, №2. – P. 123-129.
- 36 El-Khalawany M., Shaaban D., Hassan H. et al. A multicenter clinicomycological study evaluating the spectrum of adult tinea capitis in Egypt // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. – 2013. – Vol. 22, №4. – P. 77-82.
- 37 Verma S., Verma G., Sharma V. et al. Current spectrum of dermatophytosis in a tertiary care hospital of North India – A 6-year clinico-mycological study // *J Med Sci Clin Res*. – 2017. – Vol. 5, №3. – P. 19488-19494.
- 38 Heidrich D., Garcia M.R., Stopiglia C.D.O. et al. Dermatophytosis: a 16-year retrospective study in a metropolitan area in southern Brazil // *The Journal of Infection in Developing Countries*. – 2015. – Vol. 9, №08. – P. 865-871.
- 39 Bhagra S., Ganju S.A., Kanga A. et al. Mycological pattern of dermatophytosis in and around Shimla hills // *Indian Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 59, №3. — P. 268-270.
- 40 Heidrich D., Garcia M.R., Stopiglia C.D.O. et al. Dermatophytosis: a 16-year retrospective study in a metropolitan area in southern Brazil // *The Journal of Infection in Developing Countries*. – 2015. – Vol. 9, №8. – P. 865-871.
- 41 Сундеева Е.А. Некоторые аспекты эпидемиологии, клинические проявления и терапия микроспории, трихофитии в Восточно-Казахстанской области: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.11. – Семей, 2008. – 26 с.
- 42 Nussipov Y., Markabayeva A., Gianfaldoni S. et al. Clinical and epidemiological features of dermatophyte infections in Almaty, Kazakhstan // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 5, №4. – P. 409-413.
- 43 Urban K., Chu S., Scheufele C. et al. The global, regional, and national burden of fungal skin diseases in 195 countries and territories: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2017 // *JAAD International*. – 2021. – Vol. 2. – P. 22-27.
- 44 Findings from the Global Burden of Disease Study 2017 / Institute for Health Metrics and Evaluation. – Seattle, WA: IHME, 2018. – 28 p.
- 45 Жангарашева Г.К., Жаксалыкова Г.Б., Кенесова А. и др. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022-2023 гг.: стат. сб. – Астана, 2024. – 332 с.
- 46 AL-Khikani F.H.O. Dermatophytosis a worldwide contiguous fungal infection: Growing challenge and few solutions // *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. – 2020. – Vol. 4, №2. – P. 117-122.
- 47 Almuzaini A.M., Osman S.A., Saeed E.M.A. An outbreak of

dermatophytosis in camels (*Camelus dromedarius*) at Qassim Region, Central of Saudi Arabia // *Journal of Applied Animal Research*. – 2016. – Vol. 44, №1. – P. 126-129.

48 Balakumar S., Rajan S., Thirunalasundari T. et al. Epidemiology of dermatophytosis in and around Tiruchirapalli, Tamilnadu, India // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. – 2012. – Vol. 2, №4. – P. 286-289.

49 Bitew A. Dermatophytosis: Prevalence of dermatophytes and non-dermatophyte fungi from patients attending Arsho Advanced Medical Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia // *Dermatology Research and Practice*. – 2018. – Vol. 2018, №1. – P. 8164757.

50 Kakande T., Batunge Y., Eilu E. et al. Prevalence of dermatophytosis and antifungal activity of ethanolic crude leaf extract of *Tetradenia riparia* against dermatophytes isolated from patients attending Kampala International University Teaching Hospital, Uganda // *Dermatology Research and Practice*. – 2019. – Vol. 2019, №1. – P. 9328621.

51 Eckhart L., Zeeuwen P.L. The skin barrier: Epidermis vs environment // *Experimental Dermatology*. – 2018. – Vol. 27, №8. – P. 805-806.

52 Persinoti G.F., Martinez D.A., Li W. et al. Whole-genome analysis illustrates global clonal population structure of the ubiquitous dermatophyte pathogen *Trichophyton rubrum* // *Genetics*. – 2018. – Vol. 208, №4. – P. 1657-1669.

53 Zhan P., Dukik K., Li D. et al. Phylogeny of dermatophytes with genomic character evaluation of clinically distinct *Trichophyton rubrum* and *T. violaceum* // *Studies in Mycology*. – 2018. – Vol. 89, №1. – P. 153-175.

54 Neves J.J.A., Paulino A.O., Vieira R.G. et al. The presence of dermatophytes in infected pets and their household environment // *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. – 2018. – Vol. 70. – P. 1747-1753.

55 Pasquetti M., Min A.R.M., Scacchetti S. et al. Infection by *Microsporum canis* in paediatric patients: A veterinary perspective // *Veterinary Sciences*. 2017 – Vol. 4, №3 – P. 46-1-46-6.

56 Hubka V., Nissen C.V., Jensen R.H. et al. Discovery of a sexual stage in *Trichophyton onychocola*, a presumed geophilic dermatophyte isolated from toenails of patients with a history of *T. rubrum* onychomycosis // *Medical Mycology*. – 2015. – Vol. 53, №8. – P. 798-809.

57 Gnat S., Nowakiewicz A., Łagowski D. et al. Host-and pathogen-dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis // *Journal of Medical Microbiology*. – 2019. – Vol. 68, №6 – P. 823-836.

58 Nenoff P., Krüger C., Ginter-Hanselmayer G. et al. Mycology—an update. Part 1: Dermatophytes: causative agents, epidemiology and pathogenesis // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2014. – Vol. 12, №3. – P. 188-210.

59 Zhan P., Liu W. The changing face of dermatophytic infections worldwide // *Mycopathologia*. – 2017. – Vol. 182, №1. – P. 77-86.

60 Pchelin I.M., Zlatogursky V.V., Rudneva M.V. et al. Reconstruction of phylogenetic relationships in dermatomycete genus *Trichophyton Malmsten* 1848 based on ribosomal internal transcribed spacer region, partial 28S rRNA and beta-

tubulin genes sequences // *Mycoses*. – 2016. – Vol. 59, №9. – P. 566-575.

61 Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A. et al. Tinea corporis by *Microsporum canis* in mycological laboratory staff: unexpected results of epidemiological investigation // *Mycoses*. – 2018. – Vol. 61, №12. – P. 945-953.

62 de Hoog G.S., Dukik K., Monod M. et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes // *Mycopathologia*. – 2017. – Vol. 182. – P. 5-31.

63 Moriello K.A., Coyner K., Paterson S. et al. Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats. Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology // *Veterinary dermatology*. – 2017. – Vol. 28, №3. – P. 266-268.

64 Kövics G. Let's talk about 'One fungus One name'. Changes in the fungal taxonomy // *Acta Agraria Debreceniensis*. – 2015. – №66. – P. 11-14.

65 Khan A.M., Bhaduria S., Yadav R. Keratinophilic fungi: Isolation, identification, pathogenicity, characterization, and treatment // In book: *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. – Amsterdam: Elsevier, 2020. – P. 29-37.

66 White T.C., Findley K., Dawson T.L. et al. Fungi on the skin: dermatophytes and *Malassezia* // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2014. – Vol. 4, №8. – P. a019802.

67 Begum J., Kumar R. Prevalence of dermatophytosis in animals and antifungal susceptibility testing of isolated *Trichophyton* and *Microsporum* species // *Tropical Animal Health and Production*. – 2021. – Vol. 53. – P. 3-1-3-8.

68 Kosanke S., Hamann L., Kupsch C. et al. Unequal distribution of the mating type (MAT) locus idiomorphs in dermatophyte species // *Fungal Genetics and Biology*. – 2018. – Vol. 118. – P. 45-53.

69 Moskaluk A.E. et al. Current topics in dermatophyte classification and clinical diagnosis // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11, №9. – P. 957-1-957-23.

70 Seyedmousavi S., Bosco S.D.M., De Hoog S. et al. Fungal infections in animals: a patchwork of different situations // *Medical mycology*. – 2018. – Vol. 56, suppl\_1. – P. S165-S187.

71 Pal M. Dermatophytosis in an adult cattle due to *Trichophyton verrucosum* // *Animal Husbandry, Dairy and Veterinary Science*. – 2017. – Vol. 1, №1. – P. 1-3.

72 Segal E., Elad D. Human and Zoonotic Dermatophytoses: Epidemiological Aspects // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 713532-1-713532-10.

73 Davidov I. et al. Trichophytosis in Beef Cattle // *Veterinary Journal of Republic of Srpska*. – 2019. – Vol. 18, №2. – P. 428-445.

74 Nair S.S., Abhishek S., Saini S. et al. Dermatophytosis caused by *Nannizzia nana* (*Microsporum nanum*): a comprehensive review on a novel pathogen // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2023. – Vol. 54, №1. – P. 509-521.

75 Veraldi S., Genovese G., Peano A. Tinea corporis caused by *Trichophyton equinum* in a rider and review of the literature // *Infection*. – 2018. – Vol. 46, №1. – P. 135-137.

76 Krzyściak P., Al-Hatmi A.M., Ahmed S.A. et al. Rare zoonotic infection with *Microsporum persicolor* with literature review // *Mycoses*. – 2015. – Vol. 58,

№9. – P. 511-515.

77 Fehr M. Zoonotic potential of dermatophytosis in small mammals // Journal of Exotic Pet Medicine. – 2015. – Vol. 24, №3. – P. 308-316.

78 Paryuni A.D. et al. Dermatophytosis in companion animals: A review // Veterinary World. – 2020. – Vol. 13, №6. – P. 1174-1181.

79 Burstein V.L., Beccacece I., Guasconi L. et al. Skin immunity to dermatophytes: From experimental infection models to human disease // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 605644.

80 Naranjo-Ortiz M.A., Gabaldón T. Fungal evolution: cellular, genomic and metabolic complexity // Biological Reviews. – 2020. – Vol. 95, №5. – P. 1198-1232.

81 Makola N.F., Magongwa N.M., Matsaung B. et al. Managing athlete's foot // South African Family Practice. – 2018. – Vol. 60, №5. – P. 37-41.

82 Sahoo A.K., Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review // Indian Dermatology Online Journal. – 2016. – Vol. 7, №2. – P. 77-86.

83 Hayette M.P., Sacheli R. Dermatophytosis, trends in epidemiology and diagnostic approach // Current Fungal Infection Reports. – 2015. – Vol. 9. – P. 164-179.

84 Kidd S., Halliday C., Ellis D. The role of clinical mycology reference laboratories // Microbiology Australia. – 2015. – Vol. 36, №2. – P. 64-66.

85 Gits-Muselli M. et al. Continuous increase of *Trichophyton tonsurans* as a cause of tinea capitis in the urban area of Paris, France: a 5-year-long study // Medical Mycology. – 2017. – Vol. 55, №5. – P. 476-484.

86 Sadati M.S., Handjani F., Zomorodian K. et al. Tinea Favosa: Negligence and Misdiagnosis in Three Cases in Shiraz During 2021-2022 // Jundishapur Journal of Health Sciences. – 2023. – Vol. 15, №4. – P. e139896.

87 Sharma B., Nonzom S. Superficial mycoses, a matter of concern: Global and Indian scenario – an updated analysis // Mycoses. – 2021. – Vol. 64, №8. – P. 890-908.

88 Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019. – Vol. 80, №4. – P. 835-851.

89 Watanabe S., Ishida K. Molecular diagnostic techniques for onychomycosis: validity and potential application // American Journal of Clinical Dermatology. – 2017. – Vol. 18. – P. 281-286.

90 Veraldi S., Schianchi R., Benzecry V. et al. Tinea manuum: A report of 18 cases observed in the metropolitan area of Milan and review of the literature // Mycoses. – 2019. – Vol. 62, №7. – P. 604-608.

91 Leung A.K., Hon K.L., Leong K.F. et al. Tinea capitis: an updated review // Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. – 2020. – Vol. 14, №1. – P. 58-68.

92 Nokdhes Y.N., Leeyaphan C., Pongkittilar B. Epidemiologic study of tinea cruris and decremental trend of *Epidermophyton floccosum* infection: A 12-year retrospective review // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2022. – Vol. 87, №3. – P. AB55.

- 93 Carrascal-Correa D.F., Zuluaga A., González A. Species distribution of the main aetiologic agents causing skin dermatophytosis in Colombian patients: A 23-year experience at a Mycological Reference Center // *Mycoses*. – 2020. – Vol. 63, №5. – P. 494-499.
- 94 Uhrlaß S. et al. *Trichophyton indotineae* – emerging pathogen causing recalcitrant dermatophytoses in India and worldwide – a multidimensional perspective // *Journal of Fungi*. – 2022. – Vol. 8, №7. – P. 757-1-757-18.
- 95 Bishnoi A., Vinay K., Dogra S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18, №3. – P. 250-251.
- 96 Brasch J., Gräser Y., Beck-Jendroscheck V. et al. “Indian” strains of *Trichophyton mentagrophytes* with reduced itraconazole susceptibility in Germany // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2021. – Vol. 19, №12. – P. 1723-1727.
- 97 Dolenc-Voljč M., Gasparič J. Human Infections with *Microsporum gypseum* Complex (*Nannizzia gypsea*) in Slovenia // *Mycopathologia*. – 2017. – Vol. 182. – P. 1069-1075.
- 98 Jartarkar S.R. et al. Pathogenesis, immunology and management of dermatophytosis // *Journal of Fungi*. – 2021. – Vol. 8, №1. – P. 39-1-39-15.
- 99 Carrillo-Meléndrez H., Ortega-Hernández E., Granados J. et al. Role of HLA-DR alleles to increase genetic susceptibility to onychomycosis in nail psoriasis // *Skin Appendage Disorders*. – 2016. – Vol. 2, №1-2. – P. 22-25.
- 100 Sakkas H., Kittas C., Kapnisi G. et al. Onychomycosis in Northwestern Greece over a 7-year period // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9, №10. – P. 851-1-851-8.
- 101 Ahmed L.T., Darweesh Z.A., Hussain W.M. Prevalence of Dermatophytes Fungal Infection among Different Gender // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. – 2020. – Vol. 14, №2. – P. 1717-1722.
- 102 Hiruma J., Ogawa Y., Hiruma M. *Trichophyton tonsurans* infection in Japan: Epidemiology, clinical features, diagnosis and infection control // *The Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 42, №3. – P. 245-249.
- 103 Mashiah J., Kutz A., Ben Ami R. et al. Tinea capitis outbreak among paediatric refugee population, an evolving healthcare challenge // *Mycoses*. – 2016. – Vol. 59, №9. – P. 553-557.
- 104 Verma S.B., Panda S., Nenoff P. et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2021. – Vol. 87, №2. – P. 154-175.
- 105 Verma S., Madhu R. The Great Indian Epidemic of Superficial Dermatophytosis: An Appraisal // *Indian Journal Dermatol.* – 2017. – Vol. 62, №3. – P. 227-236.
- 106 Kaur R., Panda P.S., Sardana K. et al. Mycological pattern of dermatomycoses in a tertiary care hospital // *Journal of Tropical Medicine*. – 2015. – Vol. 2015, №1. – P. 157828.
- 107 Poluri L.V., Indugula J.P., Kondapaneni S.L. Clinicomycological study of dermatophytosis in South India // *Journal of Laboratory Physicians*. – 2015. – Vol. 7, №2. – P. 084-089.

- 108 Vineetha M., Sheeja S., Celine M.I. et al. Profile of dermatophytosis in a tertiary care center // *Indian J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 63. – P. 490-495.
- 109 Rudramurthy S.M., Shankarnarayan S.A., Dogra S. et al. Mutation in the squalene epoxidase gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* associated with allylamine resistance // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2018. – Vol. 62, №5. – P. e02522-17.
- 110 Mahajan S., Tilak R., Kaushal S.K. et al. Clinico-mycological study of dermatophytic infections and their sensitivity to antifungal drugs in a tertiary care center // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* – 2017. – Vol. 83, №4. – P. 436-440.
- 111 Brandão J., Gangneux J., Arikan-Akdagli S. et al. Mycosands: Fungal diversity and abundance in beach sand and recreational waters – Relevance to human health // *Science of the Total Environment.* – 2021. – Vol. 781. – P. 146598.
- 112 Frenkel M., Yunik Y., Fleker M. et al. Fungi in sands of Mediterranean Sea beaches of Israel – Potential relevance to human health and well-being // *Mycoses.* – 2020. – Vol. 63, №11. – P. 1255-1261.
- 113 Souza B.D.S., Sartori D.S., Andrade C.D. et al. Dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in infants: report of four cases and review of the literature // *Anais brasileiros de dermatologia.* – 2016. – Vol. 91, №6. – P. 823-825.
- 114 Murmu S., Debnath C., Pramanik A.K. et al. Detection and characterization of zoonotic dermatophytes from dogs and cats in and around Kolkata // *Veterinary World.* – 2015. – Vol. 8, №9. – P. 1078-1082.
- 115 Gnat S., Nowakiewicz A., Łagowski D. et al. Multiple-strain *Trichophyton mentagrophytes* infection in a silver fox (*Vulpes vulpes*) from a breeding farm // *Medical Mycology.* – 2019. – Vol. 57, №2. – P. 171-180.
- 116 Needle D.B. et al. Atypical dermatophytosis in 12 North American porcupines (*Erethizon dorsatum*) from the northeastern United States 2010–2017 // *Pathogens.* – 2019. – Vol. 8, №4. – P. 171-1-171-13.
- 117 Sieklucki U., Oh S.H., Hoyer L.L. Frequent isolation of *Arthroderma benhamiae* from dogs with dermatophytosis // *Veterinary Dermatology.* – 2014. – Vol. 25, №1. – P. 39-e14-1-39-e14-5.
- 118 Chollet A., Wespi B., Roosje P. et al. An outbreak of *Arthroderma vanbreuseghemii* dermatophytosis at a veterinary school associated with an infected horse // *Mycoses.* – 2015. – Vol. 58, №4. – P. 233-238.
- 119 Monod M., Fratti M., Mignon B. et al. Dermatophytes transmitted by pets and cattle // *Rev Med Suisse.* – 2014. – Vol. 10, №424. – P. 749-753.
- 120 Moretti A., Agnetti F., Mancianti F. et al. Epidemiological, clinical and zoonotic aspects // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 148, №6. – P. 563-572.
- 121 Yamada S., Anzawa K., Mochizuki T. An epidemiological study of feline and canine dermatophytoses in Japan // *Medical Mycology Journal.* – 2019. – Vol. 60, №2. – P. 39-44.
- 122 Courtellemont L., Chevrier S., Degeilh B. et al. Epidemiology of *Trichophyton verrucosum* infection in Rennes University Hospital, France: A 12-year retrospective study // *Medical Mycology.* – 2017. – Vol. 55, №7. – P. 720-724.
- 123 Porrás-López C., Martínez-Herrera E., Frías-De-León M.G. et al.

Dermatophytosis caused by *Nannizzia nana* // Journal of Medical Mycology. – 2021. – Vol. 31, №2. – P. 101047.

124 Overy D.P., Marron-Lopez F., Muckle A. et al. Dermatophytosis in farmed mink (*Mustela vison*) caused by *Trichophyton equinum* // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. – 2015. – Vol. 27, №5. – P. 621-626.

125 Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A. et al. Tinea corporis caused by *Trichophyton equinum* transmitted from asymptomatic dogs to two siblings // Brazilian Journal of Microbiology. – 2020. – Vol. 51. – P. 1433-1438.

126 Yamaguchi S. Endangered zoonotic fungal species from chicken (*Gallus gallus domesticus*) // Medical Mycology Journal. – 2019. – Vol. 60, №2. – P. 45-49.

127 Uhrlaß S., Schroedl W., Mehlhorn C. et al. Molecular epidemiology of *Trichophyton quinckeanum* – a zoophilic dermatophyte on the rise // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2018. – Vol. 16, №1. – P. 21-32.

128 Wiegand C., Burmester A., Tittelbach J. et al. Dermatophytosen, verursacht durch seltene anthropophile und zoophile Erreger // Hautarzt. – 2019. – Vol. 70, №8. – P. 561-574.

129 Metzner M., Schwarz T., Brasch J. Tinea faciei durch *Nannizzia persicolor*: Ein unterdiagnostizierter Dermatophyt? // Hautarzt. – 2018. – Vol. 69, №9. – P. 756-760.

130 Grob H., Wyss F., Wenker C. *Trichophyton mentagrophytes* – vom Schneeleoparden zum Menschen: Ein molekularer Ansatz zur Aufdeckung der Infektionskette // Hautarzt. – 2018. – Vol. 69, №12. – P. 1021-1032.

131 Beguin H. et al. Is *Trichophyton simii* endemic to the Indian subcontinent? // Medical Mycology. – 2013. – Vol. 51, №4. – P. 444-448.

132 Rouzaud C., Hay R., Chosidow O. et al. Severe dermatophytosis and acquired or innate immunodeficiency: a review // Journal of Fungi. – 2015. – Vol. 2, №1. – P. 4-1-4-13.

133 Santana A.E., Taborda C.P., Filgueira K.D. et al. Comparison of carpet and toothbrush techniques for the detection of *Microsporum canis* in cats // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2020. – Vol. 22, №8. – P. 805-808.

134 Klatte J.L., van der Beek N., Kemperman P. 100 years of Wood's lamp revised // JEADV. – 2015. – Vol. 29, №5. – P. 842-847.

135 Bhat Y.J., Keen A., Hassan I. et al. Can dermoscopy serve as a diagnostic tool in dermatophytosis? A pilot study // Indian Dermatology Online Journal. – 2019. – Vol. 10, №5. – P. 530-535.

136 Scarpella F., Zanna G., Peano A. et al. Dermoscopic features in 12 cats with dermatophytosis and in 12 cats with self-induced alopecia due to other causes: an observational descriptive study // Veterinary Dermatology. – 2015. – Vol. 26, №4. – P. 282-e63.

137 Dong C., Angus J., Scarpella F. et al. Evaluation of dermoscopy in the diagnosis of naturally occurring dermatophytosis in cats // Veterinary Dermatology. – 2016. – Vol. 27, №4. – P. 275-e65.

138 Moriello K. Feline dermatophytosis: aspects pertinent to disease management in single and multiple cat situations // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2014. – Vol. 16, №5. – P. 419-431.

139 Amin N., Shenoy M.M., Pai V. Clinical and mycological characterization of chronic and recurrent dermatophytes using various staining and microscopic methods // Journal of Pure & Applied Microbiology. – 2023. – Vol. 17, №4. – P. 2598.

140 Knoll M.A., Steixner S., Lass-Flörl C. How to use direct microscopy for diagnosing fungal infections // Clinical Microbiology and Infection. – 2023. – Vol. 29, №8. – P. 1031-1038.

141 Wang M.Z., Guo R., Lehman J.S. Correlation between histopathologic features and likelihood of identifying superficial dermatophytosis with periodic acid Schiff-diastase staining: a cohort study // Journal of Cutaneous Pathology. – 2017. – Vol. 44, №2. – P. 152-157.

142 Park Y.W. et al. “Clues” for the histological diagnosis of tinea: how reliable are they? // Annals of Dermatology. – 2014. – Vol. 26, №2. – P. 286-288.

143 Alzubaidy T.S.N., Mohammed A.J., Al-Gburi A.A.H. Comparison of two conventional methods for identification of dermatophyte fungi // Ibn Al-Haitham Journal for Pure and Applied Sciences. – 2018. – Vol. 31, №2. – P. 21-30.

144 Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA // Peptides. – 2015. – Vol. 72. – P. 4-15.

145 Lagousi T., Routsias J., Spoulou V. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for accurate and prompt coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis using the rational selection of serological biomarkers // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, №11. – P. 1970.

146 Santana A.E., Tabora C.P., Severo J.S. et al. Development of enzyme immunoassays (ELISA and Western blot) for the serological diagnosis of dermatophytosis in symptomatic and asymptomatic cats // Medical Mycology. – 2018. – Vol. 56, №1. – P. 95-102.

147 Jacobson L.S., McIntyre L., Mykusz J. Comparison of real-time PCR with fungal culture for the diagnosis of *Microsporum canis* dermatophytosis in shelter cats: a field study // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2018. – Vol. 20, №2. – P. 103-107.

148 Wickes B.L., Wiederhold N.P. Molecular diagnostics in medical mycology // Nature Communications. – 2018. – Vol. 9, №1. – P. 5135.

149 Lin B.B., Pattle N., Kelley P. et al. Multiplex RT-PCR provides improved diagnosis of skin and nail dermatophyte infections compared to microscopy and culture: a laboratory study and review of the literature // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2021. – Vol. 101, №3. – P. 115413.

150 Kabtani J., Diongue K., Dione J.N. et al. Real-time PCR assay for the detection of dermatophytes: comparison between an in-house method and a commercial kit for the diagnosis of dermatophytoses in patients from Dakar, Senegal // Journal of Fungi. – 2021. – Vol. 7, №11. – P. 949-1-949-13.

151 Patel R. A moldy application of MALDI: MALDI-ToF mass spectrometry for fungal identification // Journal of Fungi. – 2019. – Vol. 5, №1. – P. 4-1-4-16.

152 Tartor Y.H., Abo Hashem M.E., Enany S. Towards a rapid identification and a novel proteomic analysis for dermatophytes from human and animal

- dermatophytosis // *Mycoses*. – 2019. – Vol. 62, №12. – P. 1116-1126.
- 153 Moskaluk A., VandeWoude S. Two novel species of *Arthroderma* isolated from domestic cats with dermatophytosis in the United States // *Medical Mycology*. – 2022. – Vol. 60, №2. – P. myac001.
- 154 Mercer D.K., Stewart C.S. Keratin hydrolysis by dermatophytes // *Medical Mycology*. – 2019. – Vol. 57, №1. – P. 13-22.
- 155 Kasperova A., Cahlikova R., Kunert J. et al. Exposition of dermatophyte *Trichophyton mentagrophytes* to L-cystine induces expression and activation of cysteine dioxygenase // *Mycoses*. – 2014. – Vol. 57, №11. – P. 672-678.
- 156 Irwin S.V., Fisher P., Graham E. et al. Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, №10. – P. e0186629.
- 157 Rawlings N.D., Barrett A.J., Finn R. Twenty years of the MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors // *Nucleic Acids Research*. – 2016. – Vol. 44, D1. – P. D343-D350.
- 158 Basiri S., Hashemi Hazaveh S.J., Ghazvini R.D. et al. Investigation of subtilisin genes in dermatophytes isolated from human dermatophytosis in Ardabil, northwest of Iran // *Journal of Experimental Zoology India*. – 2022. – Vol. 25, №1. – P. 141-146.
- 159 Gräser Y., Monod M., Bouchara J.P. et al. New insights in dermatophyte research // *Medical Mycology*. – 2018. – Vol. 56, Suppl. 1. – P. S2-S9.
- 160 Moskaluk A.E., Darlington L., VandeWoude S. Subtilisin 3 production from *Microsporum canis* is independent of keratin substrate availability // *Journal of Basic Microbiology*. – 2024. – Vol. 64, №1. – P. 22-31.
- 161 Numan R.S., Farhan M.S., Abdullah B.A. et al. Review of the Clinical Types of Dermatophytes // *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*. – 2024. – Vol. 3, №3. – P. 104-112.
- 162 Ziegler W., Lempert S., Goebeler M. et al. Tinea capitis: temporal shift in pathogens and epidemiology // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2016. – Vol. 14, №8. – P. 818-825.
- 163 Meena S., Bhadauria S. Clinical Manifestations of Dermatophytoses and its Treatment: A Review: 7 // *Asian J of Biology*. – 2024. – Vol. 20, №7. – P. 78-89.
- 164 Surendran K.A.K., Bhat R.M., Bloor R. et al. A clinical and mycological study of dermatophytic infections // *Indian Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 59, №3. – P. 262-267.
- 165 Al-Ali S., Elledge R., Ilchyshyn A. et al. When the cows come home: occupational tinea barbae in a cattle farmer // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2017. – Vol. 55, №5. – P. e31-e32.
- 166 Khiewplueang K., Leeyaphan C., Bunyaratavej S. et al. Tinea faciei clinical characteristics, causative agents, treatments and outcomes; a retrospective study in Thailand // *Mycoses*. – 2024. – Vol. 67, №6. – P. e13754.
- 167 Chamorro M.J., House S.A. Tinea Manuum // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559048/>. 10.11.2024.
- 168 Song G., Zhang M., Liu W. et al. Changing face of epidemiology of dermatophytoses in Chinese Mainland: A 30 years nationwide retrospective study

from 1991 to 2020 // *Mycoses*. – 2022. – Vol. 65, №4. – P. 440-448.

169 Nowicka D., Nawrot U. Tinea pedis - An embarrassing problem for health and beauty - A narrative review // *Mycoses*. – 2021. – Vol. 64, №10. – P. 1140-1150.

170 To M.J., Brothers T.D., Van Zoost C. Foot conditions among homeless persons: a systematic review // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, №12. – P. e0167463.

171 Nakamura K., Fukuda T. 2021 Epidemiological survey of dermatomycoses in Japan // *Medical Mycology Journal*. – 2023. – Vol. 64, №4. – P. 85-94.

172 Gupta A.K., Stec N., Summerbell R.C. et al. Onychomycosis: a review // *JEADV*. – 2020. – Vol. 34, №9. – P. 1972-1990.

173 Mukherjee P.K., Leidich S.D., Isham N. et al. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 47, №1. – P. 82-86.

174 Jiang Y., Luo W., Verweij P.E. et al. Regional differences in antifungal susceptibility of the prevalent dermatophyte *Trichophyton rubrum* // *Mycopathologia*. – 2021. – Vol. 186. – P. 53-70.

175 Ghannoum M., Isham N. Fungal nail infections (onychomycosis): a never-ending story? // *PLoS Pathogens*. – 2014. – Vol. 10, №6. – P. e1004105.

176 Arendrup M.C., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C. et al. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. // *Drug Resistance Updates*. – 2013. – Vol. 16, №6. – P. 81-95.

177 Espinel-Ingroff A., Pfaller M.A., Bustamante B. et al. Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight *Candida* species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58, №4. – P. 2006-2012.

178 Espinel-Ingroff A., Arendrup M.C., Pfaller M.A. et al. Interlaboratory variability of caspofungin MICs for *Candida* spp. using CLSI and EUCAST methods: should the clinical laboratory be testing this agent? // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, №12. – P. 5836-5842.

179 Perlin D.S., Rautemaa-Richardson R., Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17, №12. – P. e383-e392.

180 Singh A., Masih A., Khurana A. et al. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene // *Mycoses*. – 2018. – Vol. 61, №7. – P. 477-484.

181 Santos H.L., Lang E.A., Segato F. et al. Terbinafine resistance conferred by multiple copies of the salicylate 1-monooxygenase gene in *Trichophyton rubrum* // *Medical Mycology*. – 2018. – Vol. 56, №3. – P. 378-381.

182 Singh A., Masih A., Monroy-Nieto J. et al. A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile // *Fungal Genetics and Biology*. – 2019. – Vol. 133. – P. 103266.

183 Kano R., Kimura U., Kakurai M. et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.:

a new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species // *Mycopathologia*. – 2020. – Vol. 185. – P. 947-958.

184 Ebert A., Monod M., Salamin K. et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: a multicentre study // *Mycoses*. – 2020. – Vol. 63, №7. – P. 717-728.

185 Salehi Z., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M. Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 37. – P. 1841-1846.

186 Nenoff P., Verma S.B., Ebert A. et al. Spread of terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes type VIII* (India) in Germany – “the tip of the iceberg?” // *Journal of Fungi*. – 2020. – Vol. 6, №4. – P. 207-1-207-20.

187 Mast N., Zheng W., Stout C.D. et al. Antifungal azoles: structural insights into undesired tight binding to cholesterol-metabolizing CYP46A1 // *Molecular Pharmacology*. – 2013. – Vol. 84, №1. – P. 86-94.

188 Pai V., Ganavalli A., Kikkeri N.N. Antifungal resistance in dermatology // *Indian Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 63, №5. – P. 361-368.

189 Martinez-Rossi N.M., Bitencourt T.A., Peres N.T. et al. Dermatophyte resistance to antifungal drugs: mechanisms and prospectus // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1108-1-1108-18.

190 Monod M., Feuermann M., Salamin K. et al. *Trichophyton rubrum* azole resistance mediated by a new ABC transporter, TruMDR3 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2019. – Vol. 63, №11. – P. e00863-19.

191 Xiang M.J., Liu J.Y., Ni P.H. et al. Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans* // *FEMS Yeast Research*. – 2013. – Vol. 13, №4. – P. 386-393.

192 Martinez-Rossi N.M., Peres N.T., Rossi A. Pathogenesis of dermatophytosis: sensing the host tissue // *Mycopathologia*. – 2017. – Vol. 182, №1. – P. 215-227.

193 Perlin D.S., Shor E., Zhao Y. Update on antifungal drug resistance // *Current Clinical Microbiology Reports*. – 2015. – Vol. 2. – P. 84-95.

194 Gu D., Hatch M., Ghannoum M. et al. Treatment-resistant dermatophytosis: A representative case highlighting an emerging public health threat // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6, №11. – P. 1153-1155.

195 Nofal A., Fawzy M.M., El-Hawary E.E. Successful treatment of resistant onychomycosis with voriconazole in a liver transplant patient // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol. 33, №6. – P. e14014.

196 Roundtree M.T., Juvvadi P.R., Shwab E.K. et al. *Aspergillus fumigatus* Cyp51A and Cyp51B proteins are compensatory in function and localize differentially in response to antifungals and cell wall inhibitors // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 64, №10. – P. e00735-20.

197 Yenişehirli G., Tunçoğlu E., Yenişehirli A. et al. In vitro activities of antifungal drugs against dermatophytes isolated in Tokat, Turkey // *International Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 52, №12. – P. 1557-1560.

198 Martins M.P. et al. Compensatory expression of multidrug-resistance

genes encoding ABC transporters in dermatophytes // Journal of Medical Microbiology. – 2016. – Vol. 65, №7. – P. 605-610.

199 Mazzantini D., Celandroni F., Calvigioni M. et al. In vitro resistance and evolution of resistance to tavaborole in *Trichophyton rubrum* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2021. – Vol. 65, №4. – P. e02324-20.

200 Abastabar M., Haghani I., Shokohi T. et al. Low in vitro antifungal activity of tavaborole against yeasts and molds from onychomycosis // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 62, №12. – P. e01632-18.

201 Monti D., Mazzantini D., Tampucci S. et al. Ciclopirox and efinaconazole transungual permeation, antifungal activity, and proficiency to induce resistance in *Trichophyton rubrum* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2019. – Vol. 63, №10. – P. e00442-19.

202 Gupta A.K., Venkataraman M. Antifungal resistance in superficial mycoses // J of Dermatological Treatment. – 2022. – Vol. 33, №4. – P. 1888-1895.

203 Baghi N. et al. In vitro activity of new azoles luliconazole and lanconazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates // Medical Mycology. – 2016. – Vol. 54, №7. – P. 757-763.

204 Sahni K., Singh S., Dogra S. Newer topical treatments in skin and nail dermatophyte infections // Indian Dermatology Online Journal. – 2018. – Vol. 9, №3. – P. 149-158.

205 Campoy S., Adrio J.L. Antifungals // Biochemical Pharmacology. – 2017. – Vol. 133. – P. 86-96.

206 Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A. et al. Potential of ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, №5. – P. 2825-2829.

207 Hryniewicz-Gwózdź A., Kalinowska K., Plomer-Niezdoda E. et al. Increase in resistance to fluconazole and itraconazole in *Trichophyton rubrum* clinical isolates by sequential passages in vitro under drug pressure // Mycopathologia. – 2013. – Vol. 176. – P. 49-55.

208 Fattahi A., Shirvani F., Ayatollahi A. et al. Multidrug-resistant *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature // International Journal of Dermatology. – 2021. – Vol. 60, №6. – P. 686-692.

209 Srinivasan A., Lopez-Ribot J.L., Ramasubramanian A.K. Overcoming antifungal resistance // Drug Discovery Today: Technologies. – 2014. – Vol. 11. – P. 65-71.

210 Day J.N., Chau T.T., Wolbers M. et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368, №14. – P. 1291-1302.

211 Mota Fernandes C., Dasilva D., Haranahalli K. et al. The future of antifungal drug therapy: novel compounds and targets // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2021. – Vol. 65, №2. – P. e01719-20-1-e01719-20-13.

212 Monk B.C., Sagatova A.A., Hosseini P. et al. Fungal Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase: A target for next-generation antifungal design // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics. – 2020. – Vol. 1868, №3. –

P. 140206.

213 White T.J., Bruns T., Lee S. et al. Amplification and Direct Sequencing of Fungal Ribosomal RNA Genes for Phylogenetics // In book: PCR Protocols. – San Diego, 1990. – P. 315-322.

214 Arendrup M.C., Kahlmeter G., Guinea J. et al. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E. Def 11.0, exemplified by *Trichophyton* // Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – Vol. 27, №1. – P. 55-60.

215 Arendrup M.C., Jørgensen K.M., Guinea J. et al. Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2020. – Vol. 75, №7. – P. 1807-1819.

216 Arendrup M.C., Jørgensen K.M., Guinea J. et al. Comment on: Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2022. – Vol. 77, №4. – P. 1209-1210.

217 Siopi M., Efsthathiou I., Theodoropoulos K. et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Trichophyton* isolates in Greece: emergence of terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* type VIII locally and globally // Journal of Fungi. – 2021. – №7(6). – P. 419-1-419-23.

218 Cohen J.F., Korevaar D.A., Altman D.G. et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration // BMJ open. – 2016. – Vol. 6, №11. – P. e012799.

219 Kashif S., Uddin F., Nasir F. et al. Prevalence of dermatophytes in superficial skin infections in a tertiary care hospital // Journal of Pakistan Association of Dermatologists. – 2021. – Vol. 31, №3. – P. 484-488.

220 Aimoldina A., Smagulova A., Batpenova G. et al. Mycological Profile and Associated Factors Among Patients with Dermatophytosis in Astana, Kazakhstan // Journal of Fungi. – 2025. – Vol. 11, №1. – P. 65-1-65-15.

221 Sacheli R., Harag S., Dehavay F. et al. Belgian National Survey on Tinea Capitis: Epidemiological Considerations and Highlight of Terbinafine-Resistant *T. mentagrophytes* with a Mutation on SQLE Gene. – Journal of Fungi. – 2020. – Vol. 6, №4. – P. 195-1-195-14.

222 Hoffmann L.C., Reinholz M., French L.E. et al. Epidemiological overview of mucocutaneous fungal infections in Munich // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft – 2024. – Vol. 22, №10. – P. 1371-1381.

223 Correia N.S., Balbinot R.T.S., Bonacorsi C. et al. Epidemiology of dermatomycoses in children in Northern Mato Grosso 2015-2020 // Mycoses. – 2022. – Vol. 65, №5. – P. 560-566.

224 Kalekhan F.M., Asfiya A., Shenoy M.M. et al. Role of tinea unguium and other factors in chronic and recurrent dermatophytosis: A case control study // Indian Dermatology Online Journal. – 2020. – Vol. 11, №5. – P. 747-752.

225 Sultan S., Shah A.A., Iqbal I. et al. Dermatophytosis: an Epidemiological

And Clinical Comparative Study in a Tertiary Care Centre // Int. J. Contemp. Med. Res. – 2020. – Vol. 7, №6. – F1-F5.

226 Kermani F., Moosazadeh M., Hosseini S.A. et al. Tinea gladiatorum and dermatophyte contamination among wrestlers and in wrestling halls: a systematic review and meta-analysis // Current microbiology. – 2020. – Vol. 77. – P. 602-611.

227 Wang Q., Chen W., Wan Z. et al. Clonal Outbreak of *Trichophyton tonsurans* Causing Tinea Capitis Among a Wrestling Team in Beijing, China // Mycopathologia. – 2023. – Vol. 188, №5. – P. 537-544.

228 Mäntyniemi T., Sääntti S., Kiviniemi E. et al. Superficial fungal infections in adults in Northern Finland between 2010 and 2021: A register-based study // Health Science Reports. – 2024. Vol. 7, №10. – P. e70138.

229 Tanış H. Pathogenic Fungal Flora of The Turkish Hammams (Bath) // Rev. Argent. Clínica Psicológica. – 2021. – Vol. 30, №2. – P. 60-64.

230 Okbasilasie S.B., Hailemichael S.T., Ghebriel T.M. et al. Assessing the prevalence of tinea capitis in primary school children and identification of etiologic agents, in sub zone Gala-Nefhi, Eritrea // Discover Medicine. – 2024. – Vol. 1. – P. 106-1-106-12.

231 Borges A. et al. Tinea faciei in a central Portuguese hospital: A 9-year survey // Mycoses. – 2018. – Vol. 61, №4. – P. 283-285.

232 Burmann S.N., Oellig F., Gräser Y. et al. Sexually acquired pubogenital dermatophytosis induced by *Trichophyton quinckeanum* // International journal of STD & AIDS. – 2022. – Vol. 33, №5. – P. 508-510.

233 Caplan A.S., Sikora M., Strome A. et al. Potential sexual transmission of tinea pubogenitalis from TMVII // JAMA dermatology. – 2024. – Vol. 160, №7. – P. 783-785.

234 Chromy D., Osmers A.M., Bauer W.M. et al. Sexually transmitted dermatophytes can cause severe infection among men who have sex with men as tinea genitalis // Open Forum Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 10, №11. – P. ofad519.

235 Smith H. Fighting fungal infections // SA Pharm. Assist. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 19-20.

236 Singh B.S., Tripathy T., Kar B.R. et al. Clinicomycological study of dermatophytosis in a tertiary care hospital in eastern India: A cross-sectional study // Indian dermatology online journal. – 2020. – Vol. 11, №1. – P. 46-50.

237 Brosh-Nissimov T., Ben-Ami R., Astman N. et al. An Outbreak of *Microsporum canis* infection at a military base associated with stray cat exposure and person-to-person transmission // Mycoses. – 2018. – Vol. 61, №7. – P. 472-476.

238 Belmiloud B., Shahar H.K., Abdulrahman H. Determinants of Risk Factors On Dermatophytes Infections on Patients' Knowledge, Attitude and Hygiene Practice Among Patients Attending Dermatology Department in A Government Hospital in Setif Province, Algeria // Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences. – 2022. – Vol. 18, №1. – P. 206-213.

239 Łagowski D., Gnat S., Dylağ M. et al. Laboratory Diagnosis and In Vitro Antifungal Susceptibility of *Trichophyton quinckeanum* from Human Zoonoses and Cats // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11, №6. – P. 739-1-739-11.

240 Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. О таксономическом положении видов комплекса *Trichophyton mentagrophytes* // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2022. – №1. – Р. 46-52.

241 Курбатова И.В., Кириллова Н.Н. Оценка спектра дерматофитов в соскобах с гладкой кожи и волосистой части головы в Московском регионе на базе лаборатории МНПЦДК ДЗМ // Матер. междунар. форума науч. совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды «Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения». – М., 2017. – Р. 243-244.

242 Diba K., Gheibi A., Hazrati K. et al. Dermatophyte Monitoring in an Iranian Training Dermatology Hospital // EMJ Dermatology. – 2022. – Vol. 10. – P. 21-00126.

243 Pashootan N., Shams-Ghahfarokhi M., Chaichi Nusrati A. et al. Phylogeny, antifungal susceptibility, and point mutations of SQLE gene in major pathogenic dermatophytes isolated from clinical dermatophytosis // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 12. – P. 851769.

244 Markantonatou A.M., Samaras K., Zachrou E. et al. Comparison of four methods for the in vitro susceptibility testing of dermatophytes // Frontiers in Microbiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1593-1-1593-11.

245 Singh D., Sharma A., Verma R. et al. Dermatophytic infection and in vitro activities of antifungal drugs against dermatophytes in rural India // Microbiologia Medica. – 2021. – Vol. 36, №3. – P. 9917.

246 Preventing and treating *Trichophyton indotineae* / American Academy of Dermatology // <https://www.aad.org/member/clinical-quality/clinical>. 03.05.2025.

247 Identifying Resistant Ringworm / Centers for Disease Control and Prevention // <https://www.cdc.gov/advanced-molecular-detection/php>. 03.05.2025.

248 Information for Healthcare Providers: Emerging Ringworm // <https://www.cdc.gov/ringworm/hcp/clinician-brief-resistant-infections>. 03.05.2025.

249 Marbaniang Y.V., Leto D., Almohri H. et al. Treatment and diagnostic challenges associated with the novel and rapidly emerging antifungal-resistant dermatophyte, *Trichophyton indotineae* // Journal of Clinical Microbiology. – 2025. – Vol. 63, №6. – P. e01407-24-1-e01407-24-18.

250 Sonogo B., Corio A., Mazzoletti V. et al. *Trichophyton indotineae*, an emerging drug-resistant dermatophyte: a review of the Treatment options // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, №12. – P. 3558-1-3558-21.

251 Descalzo V., Martín M.T., Álvarez-López P. et al. *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII and sexually transmitted tinea: an observational study in Spain // Mycoses. – 2025. – Vol. 68, №4. – P. e70049.

252 Shaw D., Dogra S., Singh S. et al. Prolonged treatment of dermatophytosis caused by *Trichophyton indotinea* with terbinafine or itraconazole impacts better outcomes irrespective of mutation in the squalene epoxidase gene // Mycoses. – 2024. – Vol. 67, №8. – P. e13778.

253 Bhat M.R., Satheesh D., Jayaraman J. Effectiveness, Safety, and

Tolerability of Itraconazole Oral Solution in Pediatric Dermatophytosis // Indian Journal of Paediatric Dermatology. – 2020. – Vol. 21, №4. – P. 259-263.

254 Gandhi G.R., Vasani R.J. Use of antifungals in pediatric superficial dermatophytosis // Indian Journal of Paediatric Dermatology. – 2020. – Vol. 21, №3. – P. 235-240.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Авторские свидетельства

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ**  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 36807 от «7» июня 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**АЙМОЛДИНА АЛМА АМАНЖОЛОВНА, Батпенова Гульнар Рыскельдыевна, Алпазина Тогжан**  
**Орымбаевна, Амантаев Дархан Мырзабекович**

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Анкета для выявления социальных и эпидемиологических факторов у пациентов с**  
**грибковыми заболеваниями кожи**

Дата создания объекта: **07.02.2023**





Құжат тұлғасынағын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО  
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР  
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 60473 от «2» июля 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
Аймолдина Алма Аманжоловна, Батпенова Гульнар Рыскельдыевна, Алгазина Тогжан Орымбаевна, Цой  
Наталья Олеговна, Амантаев Дархан Мырзабекович

Вид объекта авторского права: произведение литературы

Название объекта: Шкалы индивидуальной оценки риска дерматофитии для взрослых и детей

Дата создания объекта: 02.06.2025



Құжат тұлғасыналыңың <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" Бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО  
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР  
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 60489 от «2» июля 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
Аймолдина Алма Аманжоловна, Батпенова Гульнар Рыскельдыевна, Алгазина Тогжан Орымбаевна,  
Таркина Татьяна Викторовна, Амантаев Дархан Мырзабекович

Вид объекта авторского права: произведение литературы

Название объекта: Алгоритм диагностики и ведения пациентов с дерматофитией с учетом  
рецидивирующих и персистирующих форм

Дата создания объекта: 02.06.2025



Құжат тұлғасыналыңың <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" Бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

# ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Акты внедрения

Утверждаю  
Директор ГКП на ПХВ  
«Многопрофильная  
городская больница №3»  
акимата г.Астана  
Данбаева Ж.С.

«26» сентября 2023 г.



АКТ №3

Внедрения результатов научно-исследовательской работы  
Дерматологический блок ГКП на ПХВ «МГБ №3» акимата г.Астана

наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: анкета для выявления социальных и эпидемиологических факторов у пациентов с грибковыми заболеваниями кожи

Работа включена из:

союзного, республиканского, областного планов внедрения

внедрена в инициативном порядке

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций

диссертации

журнальных статей, диссертаций, монографий

Форма внедрения: использование анкеты-опросника у пациентов с грибковыми заболеваниями кожи, позволяющей быстро выявить и оценить социальные и эпидемиологические факторы заболевания, в лечебно-диагностической деятельности дерматологического блока МГБ №3.

Ответственный за внедрение и исполнитель:

1. д.м.н., профессор Батпеннова Г.Р.
2. PhD, доцент Алгазина Т.О.
3. асс. Аймолдина А.А.
4. асс. Амантаев Д.М.
5. зам.глав.врача Ксанова Ж.М.
6. зав. КГО №1 Мустафина А.А.
7. зав. КГО №2 Сарсекеева Н.А.
8. зав.дневным стационаром Шайдарова М.Г.
9. зав. поликлиникой Сушкова Е.А.

Эффективность внедрения: 91%

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет.

Срок внедрения: 4 квартал 2023 года

Председатель комиссии:

д.м.н., профессор Батпеннова Г.Р.

Члены (ответственные за внедрение):

д.м.н., профессор Батпеннова Г.Р.

Исполнители:

PhD, доцент Алгазина Т.О.

асс. Аймолдина А.А.

асс. Амантаев Д.М.

зам. глав. врача Ксанова Ж.М.  
зав. КГО №1 Мустафина А.А.  
зав. КГО №2 Сарсекеева Н.А.  
зав. дневным стац. Шайдарова М.Г.  
зав. поликлиникой Сушкова Е.А.

Утверждаю  
Директор ГКП на ПХВ  
«Многопрофильная  
городская больница №3»  
акимата г. Астана  
Данбаева Ж.С.

« 12 » 2025 г.

АКТ 47

Внедрения результатов научно-исследовательской работы  
Дерматологический блок ГКП на ПХВ «МГБ №3» акимата г. Астана

наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: шкала для клинической оценки риска дерматофитии у детей

Работа включена из:

союзного, республиканского, областного планов внедрения

внедрена в инициативном порядке

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций

диссертации

журнальных статей, диссертаций, монографий

Форма внедрения: использование шкалы для клинической оценки риска дерматофитии у детей в лечебно-диагностической практике дерматологического блока МГБ №3. Шкала применяется как вспомогательный инструмент для стратификации пациентов младше 18 лет с подозрением на дерматофитию, предварительной оценки вероятности заболевания и принятия решения о дальнейшей диагностике или начале лечения.

Ответственный за внедрение и исполнитель:

1. д.м.н., профессор Батпенова Г.Р.
2. асс. Аймолдина А.А.
3. PhD, доцент Алгазина Т.О.
4. д.м.н., профессор Таркина Т.В.
5. PhD, доцент Цой Н.О.
6. зам. глав. врача Ксанова Ж.М.
7. зав. дневным стационаром Акильжанова Г.Р.
8. зав. поликлиникой Шайдарова М.Г.

Эффективность внедрения: 77,9%

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет.

Срок внедрения: 2 квартал 2025 года

Председатель комиссии:

д.м.н., профессор Батпенова Г.Р.

Члены (ответственные за внедрение):

д.м.н., профессор Батпенова Г.Р.

Исполнители:

асс. Аймолдина А.А.

PhD, доцент Алгазина Т.О.

д.м.н., профессор Таркина Т.В.



Утверждаю  
Директор ГКП на ПХВ  
«Многопрофильная  
городская больница №3»  
акимата г. Астана  
Данбаева Ж.С.

« 23 » июня 2025 г.

АКТ 48

Внедрения результатов научно-исследовательской работы  
Дерматологический блок ГКП на ПХВ «МГБ №3» акимата г. Астана

наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: шкала для клинической оценки риска дерматофитии у взрослых

Работа включена из:

союзного, республиканского, областного планов внедрения

внедрена в инициативном порядке

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций

диссертации

журнальных статей, диссертаций, монографий

Форма внедрения: использование шкалы для клинической оценки риска дерматофитии у взрослых в лечебно-диагностической практике дерматологического блока МГБ №3. Шкала применяется как вспомогательный инструмент для стратификации пациентов старше 18 лет с подозрением на дерматофитию, предварительной оценки вероятности заболевания и принятия решения о дальнейшей диагностике или начале лечения.

Ответственный за внедрение и исполнитель:

1. д.м.н., профессор Батпенова Г.Р.
2. асс. Аймолдина А.А.
3. PhD, доцент Алгазина Т.О.
4. д.м.н., профессор Таркина Т.В.
5. PhD, доцент Цой Н.О.
6. зам. глав. врача Ксанова Ж.М.
7. зав. дневным стационаром Акильжанова Г.Р.
8. зав. поликлиникой Шайдарова М.Г.

Эффективность внедрения: 78,8%

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет.

Срок внедрения: 2 квартал 2025 года

Председатель комиссии:

д.м.н., профессор Батпенова Г.Р.

Члены (ответственные за внедрение):

д.м.н., профессор Батпенова Г.Р.

Исполнители:

асс. Аймолдина А.А.

PhD, доцент Алгазина Т.О.

д.м.н., профессор Таркина Т.В. *Tarquina*  
PhD, доцент Цой Н.О. *Цой*  
зам. глав. врача Ксанова Ж.М. *Ксанова*  
зав. дневным стац. Акильжанова Г.Р. *Акильжанова*  
зав. поликлиникой Шайдарова М.Г. *Шайдарова*

УТВЕРЖДАЮ  
Директор филиала ФГБУ «НМИИ ЦЭИ» Минздрава России  
\_\_\_\_\_

Исходный № \_\_\_\_\_  
Дата \_\_\_\_\_

Профилактика \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Составленный из экспертов:
1. д.м.н., профессор Таркина Т.В.
  2. д.м.н., профессор Цой Н.О.
  3. PhD, доцент Акильжанова Г.Р.
  4. д.м.н., профессор Шайдарова М.Г.
  5. PhD, доцент Ксанова Ж.М.
  6. зав. дневным стац. Акильжанова Г.Р.
  7. зав. поликлиникой Шайдарова М.Г.

\_\_\_\_\_

Профилактика \_\_\_\_\_

Продолжение \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Решение ЛКБ НАО МУА



#### «АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КеАК Локальды Биозтикалық комитет

#### Решение ЛКБ НАО МУА №5

Заседание № 2

Дата (Д/М/Г) 23.02.2023 г.

Название протокола: Влияние генотипов дерматофитов на течение микозов кожи.					
Основной исследователь:		Аймолдина Алма Аманжоловна. Руководитель: Батпенова Гульнар Рыскельдыевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО МУА.			
Институт:		НАО «Медицинский университет Астана»			
Рассмотренные элементы		Приложены <input checked="" type="checkbox"/>		Не приложены	
Повторное рассмотрение да нет <input checked="" type="checkbox"/>		Дата предыдущего рассмотрения:			
Решение:		Разрешено (Р) <input checked="" type="checkbox"/> Разрешено с рекомендациями (Рек) Повторная заявка (ПЗ) Не разрешено (НР)			
№.	Голосование членов ЛЭК	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1	Рахметова Венера Саметовна	<input checked="" type="checkbox"/>			
2	Камалбекова Гульнара Маратовна	<input checked="" type="checkbox"/>			
3	Жусупова Гульзира Кенжеевна				
4	Дербисалина Гульмира Ажмадиновна				
5	Фурсов Роман Александрович				
6	Мукатова Ирина Юрьевна	<input checked="" type="checkbox"/>			
7	Базарова Анна Викентьевна	<input checked="" type="checkbox"/>			
8	Сливкина Наталья Владимировна	<input checked="" type="checkbox"/>			
9	Жусупова Гульнара Даргеровна	<input checked="" type="checkbox"/>			
10	Базарова Гульмира Сеиловна				
11	Курмалаев Азамат Сайнович	<input checked="" type="checkbox"/>			
12	Абдрахманова Алия Сериковна	<input checked="" type="checkbox"/>			
13	Кожаметов Сакен Кайруллинович	<input checked="" type="checkbox"/>			
14	Алмабаева Айгуль Ыдырысовна	<input checked="" type="checkbox"/>			
15	Мулдахметов Мейрам Сейтжанович	<input checked="" type="checkbox"/>			

Примечание: Р - Разрешено; Рек - Разрешено с рекомендациями; ПЗ - Повторная заявка; НР - Не разрешено

#### Принятое решение:

Одобрить проведение исследования.

Подпись:

Председатель ЛКБ НАО МУА  
д.м.н., проф. Рахметова В.С.

Секретарь ЛКБ НАО МУА  
Болатбек А.Д.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Анкета для выявления социальных и эпидемиологических факторов у пациентов с грибковыми заболеваниями кожи

С целью выявления социальных и эпидемиологических факторов у пациентов с грибковыми заболеваниями кожи просим Вас пройти анонимное анкетирование. Все данные, полученные из анкеты, будут использованы только в научных целях. Обведите, пожалуйста, нужный параметр и заполните пустые строки.

1. Возраст: \_\_\_\_\_ Год рождения: \_\_\_\_\_

2. Пол: 1) мужской 2) женский

3. Район проживания: 1) город  
2) сельская местность

4. Укажите месяц или время года, когда впервые появились высыпания на коже: \_\_\_\_\_

5. Сопровождаются ли высыпания следующими ощущениями? 1) зуд 3) жжение  
2) болезненность 4) нет

6. Есть ли такие же высыпания у людей, находящихся с Вами в тесном контакте? 1) нет  
2) да

7. Длительность заболевания: 1) до 30 дней  
2) от 1 до 3 месяцев  
3) от 3 до 6 месяцев  
4) более 6 месяцев

8. Предполагаемый источник заражения: 1) домашнее животное, укажите какое: \_\_\_\_\_

2) сельскохозяйственное животное, укажите какое: \_\_\_\_\_

3) другой человек. Укажите обстоятельства: \_\_\_\_\_

4) предмет обихода, быта. Укажите, какой: \_\_\_\_\_

5) неизвестен

9. Предполагаемое место заражения:
- 1) дома
  - 2) на работе
  - 3) на природе
  - 4) неизвестен
  - 5) другое: \_\_\_\_\_
10. Локализация высыпаний на коже:
- 1) волосистая часть головы
  - 2) лицо
  - 3) туловище
  - 3) верхние и нижние конечности
  - 4) паховая область
11. Занимались ли самолечением? Если да, то как именно?
- 1) нет
  - 2) да: \_\_\_\_\_
- 
12. Посещали ли Вы бани, сауны в течение последнего 1 месяца?
- 1) нет
  - 2) да
13. Посещали ли Вы бассейн в течение последнего 1 месяца?
- 1) нет
  - 2) да
14. Посещали ли массажные салоны в течение последнего 1 месяца?
- 1) нет
  - 2) да
15. Посещали ли Вы спортивные секции в течение последнего 1 месяца? Если да, то какие?
- 1) нет
  - 2) да: \_\_\_\_\_
16. Есть ли у Вас дома домашние животные? Если да, то какие?
- 1) нет
  - 2) кошка, порода: \_\_\_\_\_
  - 3) собака, порода: \_\_\_\_\_
  - 4) другое: \_\_\_\_\_
17. Контактывали ли Вы с кошками или собаками в течение последнего 1 месяца?
- 1) нет
  - 2) да (вид животного): \_\_\_\_\_
- 
18. Контактывали ли Вы с крупным или мелким рогатым скотом в течение последнего 1 месяца?
- 1) нет
  - 2) да: \_\_\_\_\_
19. Имеются ли у Вас другие кожные заболевания? Если да, то какие?
- 1) нет
  - 2) да: \_\_\_\_\_

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Анкета-шкала для клинической оценки риска дерматофитии у детей

Отметьте все факторы риска, присутствующие у ребенка.

Суммируйте баллы и определите уровень риска по приведённой градации.

Фактор риска	Ответ «Да»	Баллы
Контакт с кошкой (домашней или бродячей)	<input type="checkbox"/>	10
Контакт с родственником, страдающим дерматофитией	<input type="checkbox"/>	10
Занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и т.п.)	<input type="checkbox"/>	9
Посещение бани, сауны	<input type="checkbox"/>	8
Пол – мужской	<input type="checkbox"/>	6
Возраст пациента 0–10 лет	<input type="checkbox"/>	6

Суммарное количество баллов: \_\_\_\_\_ / 49

---

Интерпретация результата:

- 0–19 баллов – Низкий риск дерматофитии
- 20–30 баллов – Умеренный риск
- 31 балл и выше – Высокий риск

---

Шкала предназначена для предварительной клинической оценки риска и не заменяет лабораторную диагностику.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Анкета-шкала для клинической оценки риска дерматофитии у взрослых

Отметьте все факторы риска, присутствующие у пациента.

Суммируйте баллы и определите уровень риска по приведённой градации.

Фактор риска	Ответ «Да»	Баллы
Занятие контактными видами спорта (борьба, дзюдо и пр.)	<input type="checkbox"/>	10
Посещение массажного салона	<input type="checkbox"/>	10
Контакт с больным дерматофитией родственником	<input type="checkbox"/>	9
Контакт с кошкой (домашней или бродячей)	<input type="checkbox"/>	8
Половой контакт с партнёром, имеющим признаки грибкового поражения кожи	<input type="checkbox"/>	8
Посещение бани, сауны	<input type="checkbox"/>	7

Суммарное количество баллов: \_\_\_\_\_ / 52

---

Интерпретация результата:

- 0–20 баллов – Низкий риск дерматофитии
  - 21–35 баллов – Умеренный риск
  - 36 баллов и выше – Высокий риск
- 

Шкала предназначена для предварительной клинической оценки риска и не заменяет лабораторную диагностику.

# ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

04.06.2025, 16:39 Trichophyton tonsurans isolate T.tons052\_Kz small subunit ribosomal RN - Nucleotide - NCBI

 An official website of the United States government  
[Here's how you know.](#)

Nucleotide

GenBank

**Trichophyton tonsurans isolate T.tons052\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, complete sequence; and 5.8S ribosomal RNA gene, partial sequence**

GenBank: PQ844689.1  
FASTA [Graphics](#)

Go to:

LOCUS PQ844689 546 bp DNA linear PLN 12-JAN-2025  
DEFINITION Trichophyton tonsurans isolate T.tons052\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, complete sequence; and 5.8S ribosomal RNA gene, partial sequence.  
ACCESSION PQ844689  
VERSION PQ844689.1  
KEYWORDS .  
SOURCE Trichophyton tonsurans  
ORGANISM Trichophyton tonsurans  
Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Pezizomycotina; Eurotiomycetes; Eurotiomycetidae; Onygenales; Arthrodermataceae; Trichophyton.  
REFERENCE 1 (bases 1 to 546)  
AUTHORS Smagulova,A.M., Kiyam,V.S. and Uakhit,R.S.  
TITLE Direct Submission  
JOURNAL Submitted (07-JAN-2025) Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana 010000, Kazakhstan  
COMMENT ##Assembly-Data-START##  
Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing  
##Assembly-Data-END##  
FEATURES Location/Qualifiers  
source 1..546  
/organism="Trichophyton tonsurans"  
/mol\_type="genomic DNA"  
/isolate="T.tons052\_Kz"  
/isolation\_source="10y male, Tinea capitis"  
/host="Homo sapiens"  
/db\_xref="taxon:32042"  
/geo\_loc\_name="Kazakhstan"  
/collection\_date="Oct-2022"  
misc\_RNA <1..>546  
/note="contains small subunit ribosomal RNA, internal transcribed spacer 1, and 5.8S ribosomal RNA"  
ORIGIN  
1 taccgattga atgctcagt gggccttcg gactgccc aagggattg aaacgacc  
61 ccaggccgg aagttgct aacttggc atttaggg agttaaagtc gtcaacagg  
121 ttccgtaggt gacctcagg aagatcatt aacgagcag ccagagccg gcccccatt  
181 ataggccaa agctcgtca ggggtgaca gatgtgccc gactgacc cccattctt  
241 gtctacctt ctggttcc tggggccc gctctccc agggagccg ttccgagcc  
301 cttctttat agccttcaa gctggccc gctcggcc aggcagacg caaaaaaaaa  
361 ttctttcaga apagcttca gctcagcgt tagcaagca aactcagta aaacttcaa  
421 caacgatct ctgtttccg gcatgatga agaacgac gaattcgat aagtaattg  
481 aattgcagaa ttccgtgaa catgaatct tgaagcac attgcccct ctggacttc  
541 gggggg  
//

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/PQ844689> 1/1

а

04.06.2025, 16:38 Microsporium canis isolate Mc009\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, p - Nucleotide - NCBI

 An official website of the United States government  
[Here's how you know.](#)

Nucleotide

GenBank

**Microsporium canis isolate Mc009\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, complete sequence; and 5.8S ribosomal RNA gene, partial sequence**

GenBank: PQ844756.1  
FASTA [Graphics](#)

Go to:

LOCUS PQ844756 523 bp DNA linear PLN 12-JAN-2025  
DEFINITION Microsporium canis isolate Mc009\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, complete sequence; and 5.8S ribosomal RNA gene, partial sequence.  
ACCESSION PQ844756  
VERSION PQ844756.1  
KEYWORDS .  
SOURCE Microsporium canis (Arthroderma otae)  
ORGANISM Microsporium canis  
Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Pezizomycotina; Eurotiomycetes; Eurotiomycetidae; Onygenales; Arthrodermataceae; Microsporium.  
REFERENCE 1 (bases 1 to 523)  
AUTHORS Smagulova,A.M., Kiyam,V.S. and Uakhit,R.S.  
TITLE Direct Submission  
JOURNAL Submitted (07-JAN-2025) Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana 010000, Kazakhstan  
COMMENT ##Assembly-Data-START##  
Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing  
##Assembly-Data-END##  
FEATURES Location/Qualifiers  
source 1..523  
/organism="Microsporium canis"  
/mol\_type="genomic DNA"  
/isolate="Mc009\_Kz"  
/isolation\_source="10y male, Tinea capitis"  
/host="Homo sapiens"  
/db\_xref="taxon:32405"  
/geo\_loc\_name="Kazakhstan"  
/collection\_date="Oct-2022"  
misc\_RNA <1..>523  
/note="contains small subunit ribosomal RNA, internal transcribed spacer 1, and 5.8S ribosomal RNA"  
ORIGIN  
1 cctgattgat ggtcagtg ggccttcga ctgcccagg gggattgaa acgaccgcc  
61 agggccgaa agttgctca actcggctc ttgaggagc taahgctgc aaacagttt  
121 cctgattgat acttgagg gactcattaa ccgcaagp gtcgaattg gccctcagg  
181 cttcttcct tccccagg gctcccagg gggattgagg gggggggg gtcctcagg  
241 ccgaccgcc attctgtct actgaccag ttgcttcag gggccagcc tgccttacta  
301 agggccgct tggggggg gctcggagg ggcctctgt tcttagacc agcccagg  
361 cagcctcgc cggaggatta ccttgaaa caactctgt aagaacata cctctagc  
421 gaggcaagc aatgattaa aacttcaac aacgattct ttggttcgg catgatgaa  
481 gaacgagc aatgagata agtaattga attcagaat tcc  
//

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/PQ844756> 1/1

б

Рисунок Ж.1 – Примеры паспортов штаммов дерматофитов, выделенных в ходе исследования (GenBank), лист 1



Nucleotide

GenBank

**Trichophyton mentagrophytes isolate T. ment157\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1 and 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence**

GenBank: PQ844693.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to:

LOCUS PQ844693 649 bp DNA linear PLN 12-JAN-2025  
 DEFINITION Trichophyton mentagrophytes isolate T. ment157\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1 and 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence.  
 ACCESSION PQ844693  
 VERSION PQ844693.1  
 KEYWORDS -  
 SOURCE Trichophyton mentagrophytes  
 ORGANISM Trichophyton mentagrophytes  
 Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Pezizomycotina; Eurotiomycetes; Eurotiomycetidae; Onygenales; Arthrodermataceae; Trichophyton.  
 REFERENCE 1 (bases 1 to 649)  
 AUTHORS Smagulova,A.M., Kiyam,V.S. and Uakhit,R.S.  
 TITLE Direct Submission  
 JOURNAL Submitted (07-JAN-2025) Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana 010000, Kazakhstan  
 COMMENT ##Assembly-Data-START##  
 Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing  
 ##Assembly-Data-END##  
 FEATURES  
 Location/Qualifiers  
 source 1..649  
 /organism="Trichophyton mentagrophytes"  
 /mol\_type="genomic DNA"  
 /isolate="T. ment157\_Kz"  
 /isolation\_source="14y male, Tinea corporis"  
 /host="Homo sapiens"  
 /db\_xref="taxon:523103"  
 /geo\_loc\_name="Kazakhstan"  
 /collection\_date="Oct-2022"  
 /note="ITS Type VIII (Kazakhstan); originally submitted as Trichophyton mentagrophytes"  
 misc\_RNA  
 c1..>649  
 /note="contains small subunit ribosomal RNA, internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA, and internal transcribed spacer 2"  
 ORIGIN  
 1 gattgatgc tcaatgagc ctcggactg gccagggag gttgaaacg accgccagg  
 61 gccgaaagt tggtaactt cgtcattta gaggagtaa aagctgaac aaggtttcc  
 121 taggtgaacc tcggaagga ctattaacg cagggccga gctgcccc ccacgatagg  
 181 gccaaagtc cgtcagggg ggcagatgt ggcggccg tacgcccca ttctgtcta  
 241 ccttactcgg ttgctggc bbgccggt ccccgagg agtgctcgg cagccttc  
 301 tttagtggt aagctgga cgggcccg cggagagag agcaaaaa atctttcag  
 361 aagagctgc agctgagc ttacagca aaatcagtt aaaaattca acaacggatc  
 421 tcttgctcc ggcactgat aagaacgag cgaatcga taagtaagt gaattgcga  
 481 attcgtgaa cactgaact ttgaaagca cattgcgcc cctggcatt cgggggcat  
 541 gccgttca ccctattc agccctcaa gccggctg tgtgatgac gatgctcgg  
 601 cgccccctc ttgggggtg cggagcgc cgaaaagca gggccag  
 //

B



Nucleotide

GenBank

**Trichophyton verrucosum isolate T.werr191\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1 and 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence**

GenBank: PQ844696.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to:

LOCUS PQ844696 625 bp DNA linear PLN 12-JAN-2025  
 DEFINITION Trichophyton verrucosum isolate T.werr191\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1 and 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence.  
 ACCESSION PQ844696  
 VERSION PQ844696.1  
 KEYWORDS -  
 SOURCE Trichophyton verrucosum  
 ORGANISM Trichophyton verrucosum  
 Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Pezizomycotina; Eurotiomycetes; Eurotiomycetidae; Onygenales; Arthrodermataceae; Trichophyton.  
 REFERENCE 1 (bases 1 to 625)  
 AUTHORS Smagulova,A.M., Kiyam,V.S. and Uakhit,R.S.  
 TITLE Direct Submission  
 JOURNAL Submitted (07-JAN-2025) Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana 010000, Kazakhstan  
 COMMENT ##Assembly-Data-START##  
 Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing  
 ##Assembly-Data-END##  
 FEATURES  
 Location/Qualifiers  
 source 1..625  
 /organism="Trichophyton verrucosum"  
 /mol\_type="genomic DNA"  
 /isolate="T.werr191\_Kz"  
 /isolation\_source="27y female, Tinea corporis"  
 /host="Homo sapiens"  
 /db\_xref="taxon:53417"  
 /geo\_loc\_name="Kazakhstan"  
 /collection\_date="Oct-2022"  
 misc\_RNA  
 c1..>625  
 /note="contains small subunit ribosomal RNA, internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA, and internal transcribed spacer 2"  
 ORIGIN  
 1 agccctcgg actgcccag gaaattgga aacgaccgc cagggccga aagttgta  
 61 aactcgtca tttgaggaa gtaaaagtc taacaaggt tccgtagtg aactcaga  
 121 agatcatta agcgcagc cggagctgg cccccca gaaggatag cgttccata  
 181 ggggtgta gatgagcc cgccttagc cccattctg tcaactac tgggtgct  
 241 cggcgccg cgtctccc ggaagctgt cggcgacc tctcgggg ctttagctg  
 301 atcgccgc cggagaca gacatcaaa aactctgag agctgcat ctgagctta  
 361 gcagcaaaa tcaatcaaa cttcaaaaa cggatctct ggtccggca tcatgaga  
 421 ccg-cgcaa atgagatag taatgtaat tgcagaatt cgtgaatc agatcttg  
 481 aagcagatt gcccctctg gttaccgg ggcagctct gtcagcgt cattcaacc  
 541 cctcaactc gcttgctg atgagacc ctcgccccc ctcttcgg ggcggagc  
 601 gcccaaaag cagtggcag gccgc  
 //

Г



Nucleotide

GenBank

**Trichophyton mentagrophytes isolate T. ment273\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence**

GenBank: PQ844702.1

FASTA Graphics

Go to:

LOCUS PQ844702 781 bp DNA linear PLN 12-JAN-2025  
 DEFINITION Trichophyton mentagrophytes isolate T. ment273\_Kz small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence.  
 ACCESSION PQ844702  
 VERSION PQ844702.1  
 KEYWORDS .  
 SOURCE Trichophyton mentagrophytes  
 ORGANISM Trichophyton mentagrophytes  
 Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Pezizomycotina; Eurotiomycetes; Eurotiomycetidae; Onygenales; Arthrodermataceae; Trichophyton.  
 REFERENCE 1 (bases 1 to 781)  
 AUTHORS Smagulova,A.M., Kiyam,V.S. and Uakhit,R.S.  
 TITLE Direct Submission  
 JOURNAL Submitted (07-JAN-2025) Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana 010000, Kazakhstan  
 COMMENT ##Assembly-Data-START##  
 Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing  
 ##Assembly-Data-END##  
 FEATURES Location/Qualifiers  
 source 1..781  
 /organism="Trichophyton mentagrophytes"  
 /mol\_type="genomic DNA"  
 /isolate="T. ment273\_Kz"  
 /isolation\_source="56y male, Tinea cruris"  
 /host="Homo sapiens"  
 /db\_xref="taxon:523103"  
 /geo\_loc\_name="Kazakhstan"  
 /collection\_date="Oct-2022"  
 /note="ITS Type VIII (Kazakhstan); originally submitted as Trichophyton mentagrophytes"  
 misc\_RNA  
 1..781  
 /note="contains small subunit ribosomal RNA, internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA, internal transcribed spacer 2, and large subunit ribosomal RNA"  
 ORIGIN  
 1 taccgatgga ttgctcagt agccttcgg actgcccag gagggtgga aacgacccc  
 61 caggcagg agttggca aactggca tttaggaa gtaaaatc taacaggt  
 121 tccgtagtg aactcggga agatcatta acgcaggc cggagctgg ccccacaaga  
 181 ttggcccaa cttcctcag ggtgagcag atgtcgcc gctgaccg cccattctg  
 241 tctacttac tggttgctt cggcggcc cctctcca ggaagcct tcggagacc  
 301 tctctttag tgcataacc tggaccgcg cgcggagg acagagcaa aaaaattct  
 361 tcaaaagc tccagctct agcgttagc agcaaaatc agttaaact tcaacaacg  
 421 gatctctg ttccgctc gatgaagac gacgaatc ggtgaatc atgtgattg  
 481 cagaattcc tgaatcag aattttgaa cgcacattg cccccttgc attcggggg  
 541 cagtcctgt tcagagctc tttagcccc taaagccgg cttgtgct ggaagacct  
 601 cggcgccc cgttttgg ggtcggag ggcgccgaa agcagtacc aggcagat  
 661 tccgcttcc tggcgaatg gcaacaac cagcctcc agaacggcc cccttgctc  
 721 caaatctg ttatacta ttaggtgac ctggatcag gtaggaatac cgtgaact  
 781 t  
 //

Д



Nucleotide

GenBank

**Trichophyton interdigitale isolate T.int299 ITS\_Kz internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence**

GenBank: PX057099.1

FASTA Graphics

Go to:

LOCUS PX057099 562 bp DNA linear PLN 06-AUG-2025  
 DEFINITION Trichophyton interdigitale isolate T.int299 ITS\_Kz internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence.  
 ACCESSION PX057099  
 VERSION PX057099.1  
 KEYWORDS .  
 SOURCE Trichophyton interdigitale  
 ORGANISM Trichophyton interdigitale  
 Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Pezizomycotina; Eurotiomycetes; Eurotiomycetidae; Onygenales; Arthrodermataceae; Trichophyton.  
 REFERENCE 1 (bases 1 to 562)  
 AUTHORS Smagulova,A.M., Kiyam,V.S. and Uakhit,R.S.  
 TITLE Direct Submission  
 JOURNAL Submitted (01-AUG-2025) Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana 010000, Kazakhstan  
 COMMENT ##Assembly-Data-START##  
 Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing  
 ##Assembly-Data-END##  
 FEATURES Location/Qualifiers  
 source 1..562  
 /organism="Trichophyton interdigitale"  
 /mol\_type="genomic DNA"  
 /isolate="T.int299 ITS\_Kz"  
 /isolation\_source="37y male, Tinea cruris"  
 /host="Homo sapiens"  
 /db\_xref="taxon:523103"  
 /geo\_loc\_name="Kazakhstan"  
 /collection\_date="Oct-2022"  
 misc\_RNA  
 1..562  
 /note="contains internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA, and internal transcribed spacer 2"  
 ORIGIN  
 1 tccgtcagg gtagcagat gtgcggc cgtaccgcc cattctgtc taccttact  
 61 ggttgcctg cggggccgc cttctcagg agaacgctt cggcagctc ctctttgtg  
 121 gctaaacct gaccgccc cgcggagg cagacgaaa aaaaatttt cagaagact  
 181 gtcagctga cgttagca gcaaaatca gtaaaact tcaacaagg atctttgt  
 241 tccgctcag atgaaagc cagcaaatg cgtaaatga tgtgaattg agaatcgt  
 301 gattcctga actctgac gacatagg cccctgca ttccgggg catgctgt  
 361 cagagctat ttacacct caagccgg gattgtag gacagcct cggcctccc  
 421 gttttggg gtgcggag cggcgaaa cagtgcca cccccctt cggcttcta  
 481 ggcgaagg caacaacca gtttctct tctccgcc tggctcaa atctgtta  
 541 actatcag cctcagta gg  
 //

Е

Рисунок Ж.1, лист 3

## ПРИЛОЖЕНИЕ И

Таблица И.1 – Нуклеотидные последовательности ITS-региона 20 штаммов дерматофитов, выделенных в ходе исследования

№ пробы	Нуклеотидная последовательность	Вид возбудителя	Идентификатор GenBank
1	2	3	4
Mc009_ITS_Kz	CCGATTGAATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGAC CGCCCAGGGCCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCAATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGT AACAAAGGTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTCGA AGTTGGCCCCCGAAGCTCTTCCGTCTCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGG CGGCGAGGGGTGCCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTC GGCGGGCCGCGCCTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGG ACTCTTGTTCCTAGGCCACGCCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAA AACACACTCTTGAAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAAC TTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGA TAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCC	<i>Microsporum canis</i>	PQ844756.1
Mc044_ITS_Kz	TCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCCGCCCAGGGCCGG AAAGTTGGTCAAACCTCGGTCAATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTTCCG TAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGGCCCCCGA AGCTCTTCCGTCTCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGGCAGGGGTG CCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGC CTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTTCCT AGGCCACGCCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACTCTTG AAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTCAACAACGG ATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGA ATTGCAGAATTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCAT TCCGGGGGGCATGCCTGTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCCCCG	<i>Microsporum canis</i>	PQ844807.1
Mc048_ITS_Kz	TCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCCGCCCAGGGCCGG AAAGTTGGTCAAACCTCGGTCAATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTTCCG TAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGGCCCCCGA	<i>Microsporum canis</i>	PQ844808.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
	AGCTCTCCGTCTCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGGCAGGGGTG CCTCCGGCCGCACGCCCATTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCCGGCCGCGC CTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTTTCCT AGGCCACGCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACTCTTG AAAGAACATACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTCAACAACGG ATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGA ATTGCAGAATTCCGTGAATC		
Mc057_ITS _Kz	TGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCAGGG CCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTT TCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTGCAAGTTGGCCC CCGAAGCTCTTCCGTCTCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGGCAGG GGTGCCTCCGGCCGCACGCCCATTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCCGGCC GCGCTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGT TTCCTAGGCCACGCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACAC TCTTGAAAGAACATACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTCAAC AACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAA TGTGAATTGCAGAATTCGGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCT GGCATTCCGGGGGGCATGCCTGTTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCCCGGCTT GTGTGATGGACGACCGTCCCCCTCCCCAGTAACCACCCACCGCTTAGGGGGGTG GGAGGGAGGGGGACGCGCCCGAAAAGCAGTGGTCAGGCCGCGATTCCGGCTCCT GGGCGAATGGGACATAACCACCGCCTCCAGGACCGGCCGGCAGGCTGGCCTAACGC ACCATGTATTATTAGGTTGACCTCGGATCAGGTAGGGATACCCGCTGA	<i>Microsporum canis</i>	PQ844810.1
Mc060_ITS _Kz	CCTGCCCTTTGTACACACCGCCCGTCGCTACTACCGATTGAATGGCTCAGTGAGGC CTTCGGACTGGCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCAGGGCCGGAAAGTTGGTC AAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTTCCGTAGGTGAACC TGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGGCCCCGAAGCTCTCCG TCTCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGGCAGGGGTGCCTCCGGCCG CACGCCCATTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCCGGCCGCGCCTGCTGTGCT ACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTTTCCTAGGCCACGC CCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACTCTTGAAAGAACAT	<i>Microsporum canis</i>	PQ844811.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
	ACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAACTTTCAACAACGGATCTCTTGG TTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAA TTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGG CATGCCTGTTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCCCGGCTTGTGTGATGGACGAC CGTCCCCCTCCCCAGTAACCACCCACCGCTTAGGGGGGTGGGAGGGAGGGGGAC GCGCCCGAAAAGCAGTGGTCAGGCCGCGATTCCGGCTCCTGGGCGAATGGGACAT ACCACCGCCTCCAGGACCGGCCGGCAGGCTGGCCTA		
Mc101_ITS _Kz	TCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCCAGGGCCGG AAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTTCCG TAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGGCCCCCGA AGCTCTTCCGTCTCCCCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGGCGAGGGGTG CCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGC CTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTTTCT AGGCCACGCCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACTCTTG AAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAACTTTCAACAACGG ATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGA ATTGCAGAATTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCAT TCCGGGGGGCATGCCTGTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCCCGGCTTGTGTG ATGGACGACCGTCCCCCTCCCCAGTAACCACCCACCGCTTAGGGGGGTGGGAGG GAGGGGGACGCGCCCGAAAAGCAGTGGTCAGGCCGCGATTCCGGCTCCTGGGCG AATGGGACATAACCACCGCCTCCAGGACCGGCCGGCAGGCTGGCCTAACGCACCAT GTATTATTCAGGTTGACCTCGGATCAGGTAGGGATAACCCGCTGAACTTAAGCATAT CAATAAGCGGAGGAAAA	<i>Microsporum canis</i>	PQ844828.1
Mc114_ITS _Kz	GGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCCAGGGC CGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTT CCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGGCCCC CGAAGCTCTTCCGTCTCCCCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGGCGAGGG GTGCCCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCGGGCCG CGCCTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTT TCCTAGGCCACGCCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACT	<i>Microsporum canis</i>	PQ844827.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
	<p>CTTGAAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTCAACA ACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAAT GTGAATTGCAGAATTCCTGTAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTG GCATTCCGGGG</p>		
<p>Mc135_ITS _Kz</p>	<p>GATTGATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGC CCAGGGCCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAAC AAGTTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTGGAAGT TGGCCCCCGAAGCTCTTCCGTCTCCCCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCG GCGAGGGGTGCCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGG CGGGCCGCGCCTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGAC TCTTGTTTCTAGGCCACGCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAA ACACACTCTTGAAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAAC TTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGAT AAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCTGTAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGC GCCCCCTGGCATTCCGGGGGGCATGCCTGTTGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGC CCGGCTTGTGTGATGGACGACCGTCCCCCTCCCCAGTAACCACCCACCGCTTAGGG GGTGGGAGGAGGGGGACGCGCCCGAAAAGC</p>	<p><i>Microsporum canis</i></p>	<p>PQ844831.1</p>
<p>Mc161_ITS _Kz</p>	<p>CTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCCAGGGCCG GAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGTTTCC GTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTGGAAGTTGGCCCCCG AAGCTCTTCCGTCTCCCCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGCGAGGGGT GCCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCG CCTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTTTC CTAGGCCACGCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACTCT TGAAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTCAACAAC GGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGT GAATTGCAGAATTCCTGTAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGC ATTCCGGGGGGCATGCCTGTTGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCCCGGCTTGTG TGATGGACGACCGTCCCCCTCCCCAGTAACCACCCACCGCTTAGGGGGGTGGGA GGGAGGGGGACGCGCCCGAAAAGCAGTGGTCAGGCCGCGATTCCGGCTCCTGGG CGAATGGGACATAACCACCGCTCCAGGACCGGCCGGCAGGCTGG</p>	<p><i>Microsporum canis</i></p>	<p>PQ844832.1</p>

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
Mc169_ITS_Kz	ATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCCAGG GCCGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGT TTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGCC CCCGAAGCTCTTCCGTCTCCCCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGCGAG GGGTGCCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCGGGCC GCGCCTGCTGTGCTACAGCGGGTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTTGTTT CCTAGGCCACGCCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACACACTC TTGAAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTTCAACAA CGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATG TGAATTGCAGAATTCCGTGAATC	<i>Microsporum canis</i>	PQ844833.1
Mc174_ITS_Kz	GATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCCAG GGCCGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGG TTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAAGAGGTCGAAGTTGGC CCCGAAGCTCTTCCGTCTCCCCCCCCGGGCCTCCCGGGGAGGTTGCGGGCGGCGA GGGGTGCCTCCGGCCGCACGCCATTCTTGTCTACTGACCCGGTTGCCTCGGCGGG CCGCGCCTGCTGTGCTACAGCGGCCGTTTCGGGGGGGACGCCTGAGGGGGACTCTT GTTTCCTAGGCCACGCCCCGGGCAGCGCTCGCCGGAGGATTACTCTGGAAAACAC ACTCTTGAAGAACATAACCGTCTGAGCGAGCAACGCAAATCAGTTAAAACCTTTCA ACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGT AATGTGAATTGCAGAATTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCC CTGGCATTCCGGGGGGCATGCCTGTTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCCCGGC TTGTGTGATGGACGACCGTCCCCCCTCCCCAGTAACCACCCACCGCTTAGGGGGGT GGGAGGGAGGGG	<i>Microsporum canis</i>	PQ844834.1
T.tons052_ITS_Kz	TACCGATTGAATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACG ACCGCCCAGGGCCGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTC GTAACAAGGTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAGGCCGGA GGCCGGCCCCCAGGATAGGGCCAAACGTCCGTCAGGGGTGAGCAGATGTGCGCC GGCCGTACCGCCCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGCTC TCCCAGGAGAGCCGTTTCGGCGAGCCTCTCTTTATAGCGGCTCAACGCTGGACCGC GCCCGCCGGAGGACAGACGCAAAAAAAAAATTCTTTCAGAAGAGCTGTCAGTCTGA	<i>Trichophyton tonsurans</i>	PQ844689.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
	GCGTTAGCAAGCAAAAATCAGTTAAAACCTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGG CATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCGT GAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGG		
T.tons157_I TS_Kz	GCTACTACCGATTGAATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGG AAACGACCGCCCAGGGCCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCAATTTAGAGGAAGTAA AAGTCGTAACAAGGTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAAACGCGCAGG CCGGAGGCCGGCCCCCAGGATAGGGCCAAACGTCCGTCAGGGGTGAGCAGATG TGCGCCGGCCGTACCGCCCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCC GCGCTCTCCAGGAGAGCCGTTTCGGCGAGCCTCTCTTTATAGCGGCTCAACGCTGG ACCGCGCCCCGCGGAGGACAGACGCAAAAAAAAAATTCTTTCAGAAGAGCTGTCA GTCTGAGCGTTAGCAAGCAAAAATCAGTTAAAACCTTCAACAACGGATCTCTTGG TTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAA TTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGG CATGCCTGTTTCGAGCGTCATTTAGCCCCCTCAAGCCCGGCTTGTGTGATGGACGAC CGTCCGGCGCCC	<i>Trichophyton tonsurans</i>	PQ844692.1
T.tons177_ Kz	CTACCGATTGAATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGA AAC GACCGCCCAGGGCCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCAATTTAGAGGAAGTAAAAGT CGTAACAAGGTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAAACGCGCAGGCCGG AGGCCGGCCCCCAGGATAGGGCCAAACGTCCGTCAGGGGTGAGCAGATGTGCG CCGGCCGTACCGCCCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGC TCTCCAGGAGAGCCGTTTCGGCGAGCCTCTCTTTATAGCGGCTCAACGCTGGACCG CGCCCCGCGGAGGACAGACGCAAAAAAAAAATTCTTTCAGAAGAGCTGTCAGTCTG AGCGTTAGCAAGCAAAAATCAGTTAAAACCTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCG GCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCG TGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGGCATGC CTGTTTCGAGCGTCATTTAGCCCCCTCAAGCC	<i>Trichophyton tonsurans</i>	PQ844695.1
T.tons199_I TS_Kz	TGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGA AACGACCGCCCAGGG CCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCAATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTT TCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAAACGCGCAGGCCGGAGGCCGGCCCCC CAGGATAGGGCCAAACGTCCGTCAGGGGTGAGCAGATGTGCGCCGGCCGTACCGC	<i>Trichophyton tonsurans</i>	PQ844699.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
	CCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGCTCTCCCAGGAGAG CCGTTCGGCGAGCCTCTCTTTATAGCGGCTCAACGCTGGACCGCGCCCGCCGGAG GACAGACGCAAAAAAAAAAATTCTTTCAGAAGAGCTGTCAGTCTGAGCGTTAGCAAG CAAAAATCAGTTAAAACCTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAG AACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCGTGAATCATCGAA TCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGGCATGCCTGTTCGAGCGT CATTTAGCCCCCTCAAGCCCGGCTTGTGTGATGGACGACCGTCCGGCGCCCCCGTC TCTGGGGGTGCGGGACGCGCCCGAAAAGCAGTGGCCAGGCCGCGATTCCGGCTTT CTAGGCGAATGGGCAACAACCAGCGCCTCCAGGACCGGCCGCCCTGGCCTCAA ATCTGTTTTATA		
T. ment157_K z	GATTGATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGC CCAGGGCCGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAAC AAGGTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAGGCCGGAGGCTG GCCCCCCACGATAGGGCCAAACGTCCGTCAGGGGTGAGCAGATGTGCGCCGGCCG TACCGCCCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGCTCTCCA GGAGAGTCGTTTCGGCGAGCCTCTCTTTAGTGGCTAAACGCTGGACCGCGCCCGCC GGAGGACAGACGCAAAAAAAAAAATTCTTTCAGAAGAGCTGTCAGTCTGAGCGTTAGCA AGCAAAAATCAGTTAAAACCTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGA AGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCGTGAATCATCG AATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGGCATGCCTGTTCGAGC GTCATTTAGCCCCCTCAAGCCCGGCTTGTGTGATGGACGATCGTCCGGCGCCCCCG TCTTTGGGGGTGCGGGACGCGCCCGAAAAGCAGTGGCCAGG	<i>Trichophyton indotineae</i>	PQ844693.1
T. ment273_K z	TACCGATTGATGGCTCAGTGAGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGA CCGCCCAGGGCGGGAAAGTTGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGTAAGTAAAAGTCG TAACAAGGTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAACGCGCAGGCCGGAG GCTGGCCCCCACGATAGGGCCAAACGTCCGTCAGGGGTGAGCAGATGTGCGCCG GCCGTACCGCCCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGCTCT TCCAGGAGAGCCGTTTCGGCGAGCCTCTCTTTAGTGGCTAAACGCTGGACCGCGCC CGCCGGAGGACAGACGCAAAAAAAAAAATTCTTTCAGAAGAGCTGTCAGTCTGAGCGTT AGCAAGCAAAAATCAGTTAAAACCTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCG	<i>Trichophyton indotineae</i>	PQ844702.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
	ATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCGTGAATC ATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGGGCATGCCTGTTC GAGCGTCATTTAGCCCCCTAAGCCCGGCTTGTGTGATGGACGACCGTCCGGCGC CCCCCTTTTTGGGGGTGCGGGACGCGCCCCGAAAAGCAGTGGCCAGGCCGCGATTC CGGCTTCCTAGGCGAATGGGCAACAACAGCGCCTCCAGGACCGGCCGCCCTGG CCTCAAAATCTGTTTTATACTTATCAGGTTGACCTCGGATCAGGTAGGAATACCCG CTGAACTT		
T.wer009_ Kz	GAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTTTCCGTAGGTGAACCTGCGGAAGGATCATTAAAC GCGCAGGCCGGAGGCTGGCCCCCACGATAGGGATCAGCGTTCCATCAGGGGTGT GCAGATGTGCGCCGGCCTTACGCCCCATTCTTGTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGG CGGGCCGCGCTCTCCCCGGAGAGTCGTCCGGCGAGCCTCTTCGGGGGCTTTAGCT GGATCGCGCCCCGCCGGAGGACAGACATCAAAAAATCTTGAAGAGCTGTCAGTCTG AGCGTTAGCAAGCAAAATCAGTTAAACTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCCGG CATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCCGT GAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCTCTGGTATTCCGGGGGGGCATGCC TGTTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCTCGGCTTGTGTGATGGACGACCGTCCG GCCCCTCTTTTCGGGGGCGGGACGCGCCCCGAAAAGCAGTGGCCAGGCCGCGATTC CGGCTTCCTGGGCGAATGGGCAATCAAACAGCGCCCTCAGGACCGGCCGCTCTG GCCTTCCCCCAAATCTCTCTGAGATTTTTTTTCAGGTTGACCTCGGATCAGGTAGGG ATACCCGCTGA	<i>Trichophyton verrucosum</i>	PQ844679.1
T.werr191_ Kz	AGGCCTTCGGACTGGCCCAGGGAGGTTGGAAACGACCGCCCAGGGCCGGAAAGT TGGTCAAACCTCGGTCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTTTCCGTAGGT GAACCTGCGGAAGGATCATTAAACGCGCAGGCCGGAGGCTGGCCCCCACGATAG GGATCAGCGTTCATCAGGGGTGTGCAGATGTGCGCCGGCCTTACGCCCCATTCTT GTCTACCTTACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGCTCTCCCCGGAGAGTCGTCCGGC GAGCCTCTTCGGGGGCTTTAGCTGGATCGCGCCCCGCCGGAGGACAGACATCAAAA AATCTTGAAGAGCTGTCAGTCTGAGCGTTAGCAAGCAAAATCAGTTAAACTTTC AACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAAG TAATGTGAATTGCAGAATTCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCC TCTGGTATTCCGGGGGGCATGCCTGTTTCGAGCGTCATTTCAACCCCTCAAGCTCGG CTTGTGTGATGGACGACCGTCCGGCCCCCTTTTCGGGGGCGGGACGCGCCCCGAA AAGCAGTGGCCAGGCCGC	<i>Trichophyton verrucosum</i>	PQ844696.1

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4
T.int299_IT S_Kz	TCCGTCAGGGGTGAGCAGATGTGCGCCGGCCGTACCGCCCCATTCTTGTCTACCTT ACTCGGTTGCCTCGGCGGGCCGCGCTCTTCCAGGAGAAGCCGTTCCGGCGAGCCTC TCTTTAGTGGCTAAACGCTGGACCGCGCCCCGCCGGAGGACAGACGCAAAAAAATT CTTTCAGAAGAGCTGTCAGTCTGAGCGTTAGCAAGCAAAAATCAGTTAAAACTTT CAACAACGGATCTCTTGGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATAA GTAATGTGAATTGCAGAATTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCC CCCTGGCATTTCGGGGGGCATGCCTGTTCGAGCGTCATTTTCAGCCCCTCAAGCCCG GCGAGTGTGATGGACGACCGTCCGGCGCCCCCGTTTTTTGGGGGTGCGGGACGCGC CCGAAAAGCAGTGGCCACCCCCGTTCCGGCTTCCTAGGCGAATGGGCAACAAC CAGTTTTCTTTTCCTCCGCCCTGGCCTCAAATCTGTGTTAACTATCACGTGCCTC GATCAGG	<i>Trichophyton interdigitale</i>	PX057099.1