

О нозологической принадлежности микоза, обусловленного грибом *Trichophyton indotineae*

А. Б. Яковлев¹, А. Г. Пашинян², Д. Г. Джаваева³

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье дана общая характеристика дерматомицетов (дерматофиты) как несистематической группы паразитических грибов, обобщены данные о факторах их агрессии и вирулентности, перечислены основные особенности клинической картины микоза кожи, вызываемого *T. indotineae* (индотине-микоз) – нового гриба, которого многие молекулярные генетики считают самостоятельным видом. Высказано сомнение относительно самостоятельности данного вида в составе рода *Trichophyton*, поскольку до настоящего времени практически нет ни одного серьезного микробиологического описания его макро- и микроморфологии. Клиническая картина микоза кожи, вызываемого *T. indotineae*, полностью укладывается в понятие «трихофития», как и следует в дальнейшем классифицировать этот микоз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Trichophyton indotineae*, резистентность грибов к антимикотикам, трихофития кожи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the nosological affiliation of mycosis caused by the fungus *Trichophyton indotineae*

A. B. Yakovlev¹, A. G. Pashinyan², D. G. Dzhavaeva³

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

SUMMARY

The article provides a general description of dermatomycetes (dermatophytes) as a non-systematic group of parasitic fungi, data on the factors of their aggression and virulence are summarized, and the main features of the clinical picture of skin mycosis caused by *T. indotineae* (indotine-mycosis), a new fungus, which many molecular geneticists consider to be an independent species, are listed. Doubts are expressed about the self-activity of this species within the genus *Trichophyton*, since to date there has been practically no serious microbiological description of its macro- and micromorphology. The clinical picture of skin mycosis caused by *T. indotineae* fully fits into the concept of «trichophytia», as this mycosis should be further classified.

KEYWORDS: *Trichophyton indotineae*, fungal resistance to antimicrobics, skin trichophytia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Проблема резистентности поверхностного микоза к противогрибковым препаратам с 2018 года представляется чрезвычайно актуальной во всем мире. С момента первого описания микоза кожи, устойчивого к противогрибковым препаратам, в медицинских периодических изданиях уже были опубликовано несколько тысяч работ, посвященных как генетическим исследованиям и функционированию ферментных систем нового вида в составе рода *Trichophyton*, так и описаниям конкретных клинических случаев упорного течения микоза, обусловленного этим грибом.

Описываемые ниже особенности процесса инвазии кожи, по-видимому, характерны для всех дерматомицетов [1].

Дерматомицеты (синоним «дерматофиты» не совсем удачный) – это патогенные грибы, обладающие высоким аффинитетом – родством – к высоко кератинизированным структурам, какими являются ногти, кожа отдельных участков тела (локти, ладони, подошвы) и волосы.

Дерматомироз (дерматофития, dermatophytosis – в англоязычной литературе) – заболевание, вызываемое такими патогенными, паразитическими, грибами [2].

Дерматомицеты (дерматофиты) – это первично патогенные грибы, которым для метаболизма требуется расщепление кератина, содержащегося в коже, волосах и ногтях [3].

Ткани, богатые кератином, такие как эпидермис, ногти и волосы, содержат, помимо кератина, сеть, состоящую из различных сшитых между собой белков, таких как инволюкрин, лорикрин и небольшие белки, богатые пролином, которые образуют ороговевшую клеточную оболочку [4]. Белки рогового слоя, особенно белки, богатые лорикрином и пролином, содержат множество остатков цистеина, которые образуют дисульфидные мостики. Это приводит к образованию нерастворимого белкового комплекса, состоящего из сети сшитых между собой белков. Для эф-

фективной деградации белков в кератиновых структурах необходимо сначала разрушить дисульфидные мостики цистеина, чтобы секреторные протеазы могли разрушить компактные кератиновые структуры.

Итак, первым фактором агрессии и инвазии являются выделяемые дерматофитами и нитчатыми грибами сульфиды с помощью сульфитного насоса SSU 1, который играет роль восстановителя [5]. В присутствии сульфидов дисульфидные связи в кератиновых структурах разрываются, и образуются цистеин и S-сульфоцистеин. Сульфитолиз является важным этапом разрушения сложных кератиновых структур. И таким путем восстановленные белки становятся доступными для дальнейшей деградации с помощью протеолитических ферментов [6].

Второй фактор агрессии – литические ферменты, продуцируемые грибковыми гифами; это наиболее изученный фактор вирулентности, позволяющий грибам сохраняться в тканях хозяина [3]. Способность проникать в ороговевшие ткани напрямую связана с выработкой ферментов. Дерматомицеты вырабатывают множество протеаз, в том числе коллагеназы и эластазы, а также кератиназы, которые расщепляют кератин на олигопептиды и аминокислоты, которые могут быть поглощены и использованы в метаболизме [7]. Грибы-паразиты могут вырабатывать и другие типы ферментов для разрушения клеток хозяина, такие как щелочная фосфатаза, эластазы, коллагеназы, липазы, нуклеотидазы, муколитические ферменты и N-ацетил-бета-глюкозидаза [8]. При этом, с одной стороны, количество и специфичность ферментов различаются в зависимости от стадии процесса и конкретной ситуации в тканях [9]. С другой стороны, все изоляты дерматофитов вырабатывают кератиназу, поскольку кератин является их основным субстратом [3].

Секреторные протеазы дерматофитов являются важными факторами вирулентности, и четкое понимание действия этих ферментов помогает объяснить механизмы, лежащие в основе клинических случаев резистентности. Секреторные протеазы делятся на эндопротеазы и экзопротеазы [6].

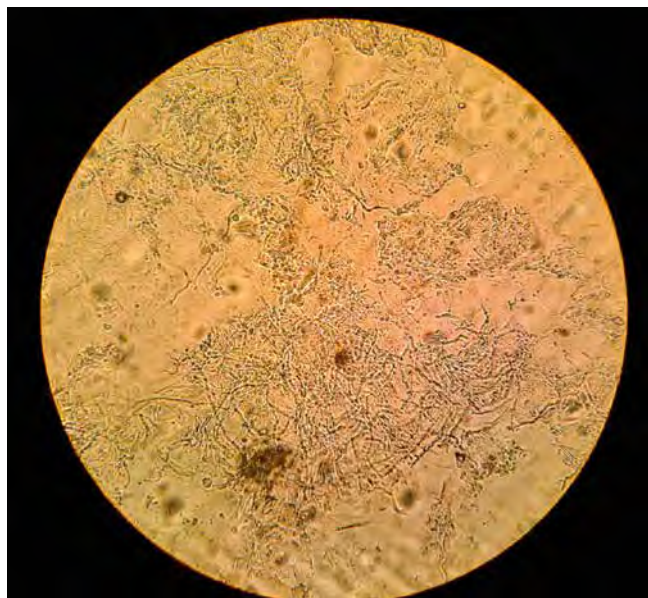


Рисунок 1. Мицелий дерматомицета (дерматофит) в чешуйках кожи. Фото. проф. А. Г. Пашинян

Дерматофиты выделяют две группы эндопротеаз: субтилизины (сериновые протеазы) и фунгализины (металлопротеазы). Эндопротеазы разрывают пептидные связи внутри полипептидов. Дерматомицетный геном кодирует набор секреторных протеаз, схожий с набором протеаз грибов рода *Aspergillus*. У *T. rubrum* были обнаружены пять генов MEP (гены металлопротеаз) и семь генов SUB (гены сериновых протеаз) [10]. Эти гены также были обнаружены у других дерматофитов, таких как SUB 1–3 и MEP1–3 у *M. canis*, SUB 1–7 у *Epidermophyton floccosum*, SUB 3 и 6 у *Trichophyton benhamiae*, а также гены SUB у *T. verrucosum* и *M. gypseum* [11–13].

Дерматофитные субтилизины имеют среднюю молекулярную массу 30–37 кДа и не являются гликозилированными. Дерматофитные грибковые лизины представляют собой гликопротеины с молекулярной массой 40–48 кДа, которые проявляют оптимальную активность при pH 7–8. [6].

Экзопептидазы разрывают пептидные связи только на N- и C-концевых участках пептидных цепей. *T. rubrum* выделяет две лейцин-аминопептидазы, Lap1 и Lap2, а также две дипептидилпептидазы, DppIV и DppV. Из-за продемонстрированного сродства к 7-амино-4-метилкумарину (Leu-AMC) в качестве субстрата Lap 1 и Lap 2 называют лейцин-аминопептидазами. Дипептидилпептидазы являются гликопротеинами и относятся к сериновым протеазам [14]. Дерматофиты также выделяют металлокарбоксипептидазу (McpA), которая гомологична карбоксипептидазе A поджелудочной железы человека. Кроме того, у *T. rubrum* была обнаружена секреция двух сериновых карбоксипептидаз, ScpA и ScpB [6].

Третий фактор вирулентности и агрессии дерматомицетов – сенсорные факторы транскрипции, такие как PacC и Hfs1, позволяющие грибу адаптироваться к кислой среде, которая обычно присутствует в коже. Решающую роль в регуляции экспрессии протеаз при дерматомикозе играет pH окружающей среды [15]. В кислой среде облегчается секреция некоторых ферментов дерматофитов, таких как аспарагиновая протеаза Pep 1 и ацетидаза [2]. Следовательно, образуются ацетат и аммиак, которые изменяют pH окружающей среды с кислого на щелочной, достигая значений 7,5–8,9 [15]. Изменение pH окружающей среды важно, потому что при дальнейшем патогенезе после разрушения кератина pH изменится на щелочной, и у грибов будет достаточно времени, чтобы повысить активность фермента протеазы. При кожных и ногтевых инфекциях, вызванных дерматофитами, повышенная экспрессия сериновой протеазы Sub 3 и металлопротеазы Lap 1 наблюдается при щелочном pH [8].

В процессе ошелачивания дерматофиты экспрессируют ферменты, которые функционируют при текущих значениях pH окружающей среды. Эта адаптивная реакция является основой системы регуляции pH [16].

Кроме того, рост на кератине (рис. 1) приводит к сверхэкспрессии генов, кодирующих несколько протеаз и мембранных белков-переносчиков. Следовательно, для индукции экспрессии этих генов необходимо наличие кератина в качестве источника углерода и соответствующее изменение pH окружающей среды [16].

Четвертый фактор агрессии и вирулентности – выработка токсинов [17]. Наиболее изученным токсином дерматофитов является ксантомегнин, вырабатываемый *Trichophyton megninii*, *T. rubrum*, *T. violaceum* и другими дерматомицетами [18]. Кроме того, у *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* наблюдалась выработка гемолизинов; некоторые дерматофиты вырабатывают липофильные токсины и афлатоксиноподобные вещества, которые вызывают иммуносупрессивные реакции у хозяина [17].

Картина краткого анализа четырех основных факторов агрессии и вирулентности грибов не отражала бы в полной мере патогенетическую ситуацию без хотя бы краткого упоминания о факторах восприимчивости макроорганизма к дерматомицетам. Среди них основными являются генетические факторы и иммунный статус [19]. Нарушение эпидермального и иммунологического барьеров является общеизвестным благоприятствующим фактором, в то время как разные группы пациентов по-разному восприимчивы к дерматофитным инфекциям [20]. Различные хронические заболевания предрасполагают к дерматофитным инфекциям, например, нарушения обмена веществ, особенно диабет, ожирение, псориаз, гипергидроз и заболевания периферической нервной системы [21].

Генетические факторы могут способствовать повышению вероятности заражения дерматофитами, наблюдаемому у пациентов с мутациями в гене CLEC 7A и генах сигнальных путей, таких как CARD9 и STAT3 [17]. Кроме того, мутации в гене белка, содержащего домен рекрутирования каспазы (CARD9), связаны с инвазивным дерматомикозом, а мутации в гаплотипе HLA-DR8 связаны с онихомикозом [22].

В доступной медико-биологической литературе выделяются следующие характеристики, присущие новому виду грибов, резистентных к антимикотикам [23]

- 1) малочувствительны к препаратам тербинафина при системном применении в «обычных» дозах;
- 2) чувствительность резистентных штаммов и видов трихофитонов к тербинафину находится на уровне чувствительности грибов *Candida* – 32–128 мкг/г;
- 3) имеют «перекрестную» резистентность к другим молекулам (флуконазол, гризеофульвин);
- 4) при наружном применении препаратов тербинафина также определяется относительная устойчивость трихофитонов к имидазолам и тербинафину;
- 5) контагиозность *T. indotineae* прямо коррелирует со степенью резистентности к антимикотикам.

Лечение тербинафином оказалось неэффективным у 7 пациентов при стандартных дозах (250 мг в день) в течение длительного времени; у этих пациентов также были обнаружены штаммы с аминокислотными заменами в положениях 393 (L393S) или 397 (F397L) в сквален-эпоксидазе, что коррелировало с повышенными минимальными ингибирующими концентрациями тербинафина – 0,5 мкг/мл или выше [23].

Поскольку в основе относительной резистентности к противогрибковым препаратам лежит изменение их мишени – фермента сквален-эпоксидазы грибов, возникает необходимость повышения минимальной ингибирующей

концентрации (МИК). Такое повышение МИК, как показывает практика, все же способно вызвать ингибирование фермента сквален-эпоксидазы даже у грибов, изначально малочувствительных к тербинафину – у дрожжеподобных грибов рода *Candida*: именно они характеризуются наименьшей чувствительностью к тербинафину, и МИК тербинафина для этих грибов в среде составляет 64–128 мкг/г.

Публикуемые в печати данные о контагиозности и тяжести течения нового клинически резистентного к терапии микоза касаются преимущественно нового вида в составе рода *Trichophyton* – *T. indotineae*. Вместе с тем, мы обнаруживаем также сообщения о том, что и отдельные штаммы гриба *T. rubrum*, хорошо известного всем дерматологам, также в последнее время демонстрируют повышенную устойчивость, как к тербинафину, так и к другим антимикотикам.

В описании первых случаев индотине-микоза в России авторы указывают на то, что кожный процесс демонстрировал резистентность как к системным, так и к топическим (!) антимикотическим средствам [24]. Сразу оговоримся, что утверждение о резистентности гриба к топическим антимикотикам представляется весьма сомнительным!

В 1990-х годах системные антимикотики III поколения – тербинафин и итраконазол – произвели переворот в терапии дерматофитий вообще и онихомикоза в частности, существенно сведя к минимуму необходимость хирургического удаления пораженных грибом ногтей и повысив безопасность лечения [25].

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует большое количество наименований противогрибковых препаратов, однако первое впечатление обманчиво: количество их химико-фармацевтических групп весьма ограничено, и в общем перечне арсенала антимикотиков таких групп можно насчитать не более 9–10, а количество наиболее популярных фармацевтических групп ограничено 4–5 группами молекул: азолы, аллиламины, антибиотик гризеофульвин, циклопироксоламин, аморолфин.

В целом дерматомицеты вырабатывают устойчивость к антимикотикам очень медленно, гораздо медленнее, чем это делают бактерии к антибиотикам, и даже грибы рода *Candida*. Но, если учесть, что дерматомицеты столкнулись с избранным человеком тербинафином в 1992 году, и с того времени прошло уже «ровно 30 лет и три года», то стоит только удивляться, почему дерматомицеты не выработали эту устойчивость раньше. И первые сообщения о выделении резистентных к тербинафину штаммов стали появляться сравнительно быстро, в течение первого 10-летия от момента выхода тербинафина на фармацевтический рынок [26].

Стресс, вызванный противогрибковыми и цитотоксическими препаратами в сублетальных концентрациях, индуцирует компенсаторные реакции в как грибковой клетке, которая непосредственно «встретилась» с антимикотиком, так и в потомстве этой клетки. Широкие адаптивные возможности дерматомицетов позволяют включить механизмы усиленного удаления молекулы антимикотика из клетки – это наиболее ранний и «острый» ответ гриба, «пострадавшего» от нашей атаки.

На следующем этапе формирования резистентности этот же грибок применит уплотнение собственной клеточной стенки, и существенно снизит поступление антимикотика в клетку. Вот именно в такой последовательности, не иначе: сначала заработают механизмы детоксикации, потом уплотнения грибковой стенки. Различные АТФ-связывающие кассетные транспортеры в дерматомицетах, отвечающие за клеточный отток, могут действовать синергетически, позволяя одному из них компенсировать отсутствие другого.

Эти два свойства «острого» ответа на противогрибковую атаку колония «пострадавшего» гриба, естественно передаст своему потомству. Адаптивные механизмы, обеспечивающие толерантность к азолам и аллиламинам, – повышенная экспрессия генов, контролирующих клеточную детоксикацию, выведение препаратов (помпы) и сигнальные пути [27].

Интенсивность мутационного процесса в колониях дерматомицетов позволяет представлять на суд естественного отбора новые физиологические варианты с частотой, достаточной для обеспечения выживания в условиях антимикотической атаки. В современной литературе имеются сообщения о том, что минимальная ингибирующая концентрация (МИК) антимикотика у гриба может возрастать в очень широких пределах – от 0,003 мкг/г у «обычного» *T. rubrum* до 64–128 мкг/г у *T. indotineae* [23, 28, 29].

Как мы уже указывали выше, совершенно аналогичную чувствительность к тербинафину демонстрируют дрожжеподобные грибы рода *Candida* – 128 мкг/г.

Адаптивные мутации в генах, кодирующих ферменты-мишени, приводят к замене аминокислот в ферменте-мишени, изменяют эту мишень, в результате чего становится затруднительным ингибирование такого фермента: его чувствительность к противогрибковой молекуле иногда снижается с уровня относительного снижения до уровня абсолютной резистентности. Выживающие в таких условиях колонии формируют резистентный штамм, который по классификации можно определить, как физиологическую расу. Это еще не самостоятельный вид, а лишь первый шаг к нему, впереди еще создание формы, разновидности и подвида. За более чем 33-летнюю историю существования молекулы тербинафина эти этапы, естественно, были пройдены, и теперь мы имеем *T. indotineae* – самостоятельный вид в составе рода *Trichophyton*.

Механизмы «острой» и наследственной резистентности грибов, естественно, работают в клетке одновременно, и ни на минуту не прекращается процесс сохранения и утверждения в потомстве грибов «полезных» мутаций!

Индийские авторы Singh A. et al. (2019) выявили следующие доли штаммов грибов, устойчивых к трем основным системным антимикотикам: тербинафин – 36 %, флуконазол – 40 %, гризеофульвин – 56 %. Из этой выборки 3 % изолятов проявляли резистентность ко всем протестированным системным антимикотикам [28].

Иранские коллеги сообщают, что большая часть исследованных ими изолятов дерматомицетов, устойчивых к тербинафину, принадлежали к видам *T. mentagrophytes* и *T. interdigitale*. Определенная трудность в оценке представленных результатов заключается в использовании авторами

уже устаревающего термина «*T. mentagrophytes* типа VIII», тогда как на сегодняшний день доказано, что восьмой тип *T. mentagrophytes* представляет собой не что иное, как самостоятельный вид *T. indotineae*. Чувствительность (или резистентность) этих изолятов к тербинафину оказалась на уровне МИК = 32 мкг/мл. Генетически эти дерматомицеты содержали два альтернативных варианта последовательности гена сквален-эпоксидазы (SQLE), ведущих к Phe397Leu и Ala448Thr или замены Leu393Ser и Ala448Thr в ферменте [30].

Более поздние исследования выявили еще большее количество аминокислотных замен в молекуле SQLE, которые повышали устойчивость с изменением мишени – Leu393, Phe397, Phe415 и His440, F397L, Ser395Pro и Ser443Pro [31].

Shen J. J. et al. (2022) сообщают об еще большем количестве мутаций и соответствующих им аминокислотных замен у тербинафин-резистентных изолятов: F397L, L393F, L393S, H440Y, F393I, F393V, F415I, F415S, F415V, S443P, A448T, L335F/A448T, S395P/A448T, L393S/A448T, Q408L/A448T, F397L/A448T, I121M/V237I, H440Y/F484Y [28].

Таким образом, мы снова имеем пример измененной мишени, чем можно объяснить резистентность относительно высокую, но не абсолютную, поскольку фермент все же остается на своем месте в каскаде синтеза грибковой стенки, и его функция от замены аминокислот несколько не пострадала. И снова мы обнаруживаем подтверждение того правила, что лишь молекулы, имеющие системную лекарственную форму, оказываются уязвимыми, и к ним вырабатывается резистентность грибов. Все устойчивые к тербинафину штаммы могут быть ингибированы луликоназолом и эфинаконазолом – молекулами, имеющими только наружные лекарственные формы.

В современной литературе имеются указания на то, что единственным надежным методом идентификации *T. indotineae* является секвенирование ДНК [25, 32]. То есть, такой классический метод морфофункциональной идентификации как посев оказывается недостаточно эффективным?! В силу каких причин? Каждый организм, по отношению к которому применимо понятие «самостоятельный вид», должен иметь свои характерные не только генетические, но и морфологические особенности, причем, как микроскопические, так и макроскопические, то есть характерные свойства колонии, определяемые визуально, даже без использования светового микроскопа.

Для паразитических грибов, использующих для выживания ткани и биологические жидкости хозяина, иногда в качестве специфических критериев вида клиницисты используют характерные особенности микоза, который вызывает определенный грибок: прерывистый валик по периферии очага поражения на гладкой коже характерен для *T. rubrum*, обломанные волосы на разном уровне над кожей – для *Microsporum ferrugineum*, глянцевая поверхность очага – для *Candida albicans* в крупных складках кожи, поражения волос по типу ectothrix megasporon – для зоофильных грибов *T. verrucosum*, по типу endothrix megasporon – для антропофильных грибов *T. violaceum*. Поражение при инфильтративно-нагноительной трихофитии на гладкой коже обычно проходит три стадии – поверхност-



Рисунок 2. Очаг инфильтративно-нагноительной трихофитии, в поверхностной стадии, без периферического валика в околососковой зоне слева. Фото А.Б. Яковлева



Рисунок 3. Очаг инфильтративно-нагноительной трихофитии, инфильтративной стадии, на коже левого плеча, с выраженным периферическим валиком. Фото А.Б. Яковлева



Рисунок 4. Поверхностная стадия инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части с переходом частично на гладкую кожу головы. Фото проф. А.Г. Пашинян

ную (рис. 2), инфильтративную (рис. 3) и нагноительную (рис. 5). Клинико-диагностическая ценность этих симптомов, приведенных в качестве примера, колеблется в пределах 65–75%: это та вероятность, с которой клиницист может ориентировочно предположить, каким грибом вызван микоз.

Клиническая картина микоза, вызванного *T. indotineae* (индотине-микоз), на гладкой коже визуальными практически не отличается от таковой при других формах трихофитии:

- 1) пациенты, как правило, обращаются за медицинской помощью (по данным литературы), когда кожный процесс находится на высоте своего развития, и размер очага составляет не менее 5–10 см;
- 2) в центре очага имеется эритема различной степени выраженности, на фоне которой имеются явления десквамации, клинически определяемые как шелушение, от отрубевидного до пластинчатого (которое, однако, никогда не становится крупнопластинчатым);
- 3) периферический бордюр, как правило, представлен узкой валикообразной полосой шириной 3–5 мм (рис. 4), незначительно возвышающейся над поверхностью кожи, что в целом характерно для антропофильных дерматомицетов.

К особенностям клинической картины индотине-микоза гладкой кожи следует отнести следующие проявления:

- 1) быстрое прогрессирование, когда очаг достигает своего максимального развития за 4–5 дней (при микозе, обусловленном *T. violaceum*, – до 10–12 дней);
- 2) часто наблюдаемые явления повторной аутоинокуляции в центре очага в виде папулезных и папулезно-везикулезных элементов на эритематозном фоне с мелкопластинчатым или отрубевидным шелушением на поверхности (рис. 5);
- 3) заметно более частое возникновение пустулезного компонента по периферии очагов, который является следствием быстрого прогрессирования процесса;
- 4) быстрое развитие атрофии в пределах очага, по скорости возникновения превосходящее таковую

при микозах с другими возбудителями и сопоставимое разве только с фавусом, при котором атрофия в очагах развивается в течение ближайших 2–2,5 недель;

- 5) после купирования процесса в бывших очагах атрофические явления и рубчики создают впечатление «мозаичности» за счет того, что атрофия разной степени выраженности возникает еще и в местах аутоинокуляций (рис. 6);
- 6) *ятрогенный* фактор: попытка начать лечение с препаратов вида «антимикотик – антибиотик – ГКС» приводит к быстрому прогрессированию процесса, росту и слиянию имеющихся очагов, но частота поражения волос не увеличивается.

Изучив основные клинические отличия индотине-микоза, мы приходим к заключению, что диагностическая ценность данной семиотики (даже если рассматривать сочетания симптомов) не превышает 50%. А клинико-диагностическая ценность классических лабораторных исследований при индотине-микозе в настоящее время даже не определена!

Ни в одной из доступных современных работ мы не нашли описания характерной для *T. indotineae* макро- и микроморфологии, либо особенностей их внедрения в кожу и ее придатки! Закономерно встает вопрос: насколько *T. indotineae* является самостоятельным видом?! Или же эта «самостоятельность» заканчивается на уровне подвида, разновидности или даже физиологической расы?!



Рисунок 5. Трихофития в области первого пальца правой кисти, с признаками повторной аутоинокуляции. Фото проф. А.Г. Пашинян



Рисунок 6. Множественные крупные очаги рубцовой алопеции на месте ранее существовавших очагов трихофитии волосистой части головы. Фото А.Г. Пашинян

Клиницисты на основе имеющихся наблюдений уже сделали один из наиболее значимых для практики выводов: общее микологическое правило о том, что антропофильные грибы в целом вызывают менее выраженное воспаление, чем зоофильные, работает и в случае с индотине-микозом. Выраженность воспалительных явлений занимает как бы промежуточное положение между антропофилами и зоофилами, и это явление всегда было характерно для микоза, вызываемого грибом *Trichophyton interdigitale*.

Таким образом, нозологическая принадлежность индотине-микоза, по-видимому, остается, несмотря на все особенности течения этого микоза, в рамках зооантропонозной трихофитии.

Из этого постулата следует еще один вывод: лечение индотине-микоза следует проводить по программам зооантропонозной трихофитии, при ведущей роли наружной терапии!

Список литературы / References

- Dubljanin E., Zunic J., Vujcic I., Colovic-Colovski I., Sipetic-Grujicic S., Mijatovic S., Dzamic A. Host-Pathogen Interaction and Resistance Mechanisms in Dermatophytes. *Pathogens*. 2024 Aug 4; 13 (8): 657. DOI: 10.3390/pathogens13080657
- Martinez-Rossi N.M., Persinoti G.F., Peres N.T., Rossi A. Role of pH in the pathogenesis of dermatophytoses. *Mycoses*. 2012; 55: 381–387. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02162.x
- Martinez-Rossi N.M., Peres N.T.A., Bifencourt T.A., Martins M.P., Rossi A. State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J Fungi (Basel)*. 2021; 7 (8): 629. DOI: 10.3390/jof7080629
- Kalinin A.E., Kajava A.V., Steinert P.M. Epithelial barrier function: Assembly and structural features of the cornified cell envelope. *BioEssays*. 2000; 24: 789–800. DOI: 10.1002/bies.10144
- Ciesielska A., Kowa A., Kanarek K., Soboń A., Szewczyk R. Metabolomic analysis of *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis* during keratin degradation. *Sci. Rep.* 2021; 11: 3959. DOI: 10.1038/s41598-021-83632-z
- Monod M. Secreted Proteases from Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2008; 166: 285–294. DOI: 10.1007/s11046-008-9105-4
- Chua W., Poh S.E., Li H. Secretory Proteases of the Human Skin Microbiome. *Infect. Immun.* 2022; 90: e0039721. DOI: 10.1128/IAI.00397-21
- Al-Khikani F.H. Dermatophytosis a worldwide contiguous fungal infection: Growing challenge and few solutions. *Biomed. Biotechnol. Res. J.* 2020; 4: 117–122. DOI: 10.4103/bbrj.bbrj_1_20
- Long S., Carveth H., Chang Y.M., O'Neill D., Bond R. Isolation of dermatophytes from dogs and cats in the South of England between 1991 and 2017. *Veterinary Record*. 2020; 187: e87. DOI: 10.1136/vr.105957
- Kaplan E., Gonca S., Kandemir H., Döğen A., Hilmioglu-Polat S., Ilkit M., et al. Genes Encoding Proteolytic Enzymes Fungalsin and Subtilisin in Dermatophytes of Human and Animal Origin: A Comparative Study. *Mycopathologia*. 2020; 185: 137–144. DOI: 10.1007/s11046-019-00367-2
- Khedmati E., Hazaveh S.J.H., Bayat M., Amini K. Identification of subtilisin virulence genes (SUB 1–7) in *Epidermophyton floccosum* isolated from patients with dermatophytosis in Iran. *Gene Rep.* 2020; 20: 100748. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100748
- Naemipour F., Hashemi S.J., Rezaie S., Bayat M. Subtilisin Gene Activity in Dermatophytes: A study on the Presence of the Subtilisin Gene in *Trichophyton verrucosum* and *Microsporum gypseum* in Clinical and Nonclinical Samples in Tehran, Iran. *Arch. Razi Inst.* 2021; 76: 253–259. DOI: 10.22092/ari.2019.126417.1343
- Mercer D.K., Stewart C.S. Keratin hydrolysis by dermatophytes. *Med. Mycol.* 2019; 57: 13–22. DOI: 10.1093/mmy/mx160
- Kalinin A.E., Kajava A.V., Steinert P.M. Epithelial barrier function: Assembly and structural features of the cornified cell envelope. *BioEssays*. 2000; 24: 789–800. DOI: 10.1002/bies.10144
- Martins-Santana L., Petrucelli M.F., Sanches P.R., Martinez-Rossi N.M., Rossi A. Peptidase Regulation in *Trichophyton rubrum* Is Mediated by the Synergism Between Alternative Splicing and StuA-Dependent Transcriptional Mechanisms. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 930398. DOI: 10.3389/fmicb.2022.930398
- Neves-da-Rocha J., Santos-Saboya M.J., Lopes M.E.R., Rossi A., Martinez-Rossi N.M. Insights and Perspectives on the Role of Proteostasis and Heat Shock Proteins in Fungal Infections. *Microorganisms*. 2023; 11: 1878. DOI: 10.3390/microorganisms11081878
- Sardana K., Gupta A., Mathachan S.R. Immunopathogenesis of Dermatophytoses and Factors Leading to Recalcitrant Infections. *Indian Dermatol. Online J.* 2021; 12: 389–399. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_503_20
- Burstein V.L., Beccacece I., Guasconi L., Mena C.J., Cervi L., Chiappello L.S. Skin Immunity to Dermatophytes: From Experimental Infection Models to Human Disease. *Front. Immunol.* 2020; 11: 605644. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605644
- García-Romero M.T., Arenas R. New insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135: 655–657. DOI: 10.1038/jid.2014.498
- Gnat S., Nowakiewicz A., Lagowski D., Zieba P. Host- and pathogen- dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis. *J. Med. Microbiol.* 2019; 68: 823–836. DOI: 10.1099/jmm.0.000982
- Celestino G.A., Verinder Veasey J., Benard G., Sousa M.G.T. Host immune responses in dermatophytes infection. *Mycoses*. 2021; 64: 477–483. DOI: 10.1111/myc.13246
- Lantemier F., Pathan S., Vincent Q.B., Liu L., Cypowyj S., Prando C., Migaud M., Taibi L., Ammar-Khodja A., Stambouli O.B., et al. Deep Dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1704–1714. DOI: 10.1056/NEJMoa1208487
- Caplan A.S., Todd G.C., Zhu Y., Sikora M., Akoh C.C., Jakus J., Lipner S.R., et al. Clinical Course, Antifungal Susceptibility, and Genomic Sequencing of *Trichophyton indotineae*. *JAMA Dermatol.* 2024; 160 (7): 701–709. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.1126
- Гушин А.Е., Романова И.В., Ильин Л.А., Потекаев Н.Н. Первое описание случаев поверхностных микозов, вызванных устойчивым к аллиламином (тербинафину) («индийским») видом дерматомицетов – *Trichophyton indotineae*, в Российской дерматовенерологической практике // Клиническая дерматология и венерология. 2024; 23 (5): 581–590. DOI: 10.17116/klindema202423051581
- Gushchin A.E., Romanova I.V., Ilyin L.A., Potekhaev N.N. The first description of cases of superficial mycoses caused by the allylamine (terbinafine)-resistant "Indian" species of dermatomycetes – *Trichophyton indotineae*, in Russian dermatovenereological practice // Clinical dermatology and venereology. 2024; 23 (5): 581 – 590. (In Russ.). DOI: 10.17116/klindema202423051581
- Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. Лекарственная устойчивость дерматофитов: грозит ли нам появление индийских вариантов трихофитии? Клиническая дерматология и венерология. 2023; 22 (2): 141–146.
- Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. Drug resistance of dermatophytes: are we at risk of the emergence of Indian variants of trichophytosis? *Clinical dermatology and venereology*. 2023; 22 (2): 141–146. (In Russ.).
- Mukherjee P.K., Leidich S.D., Isham N., Leitner I., Ryder N.S., Ghannoum M.A. Clinical *Trichophyton Rubrum* Strain Exhibiting Primary Resistance to Terbinafine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47 (1): 82–86. DOI: 10.1128/AAC.47.1.82-86.2
- Тамразова О.Б. Наружные антимикотики в терапии поверхностных микозов кожи. Клинический разбор в общей медицине. 2024. Т. 5. № 6. С. 82–88.
- Tamrazova O.B. External antifungals in the treatment of superficial mycoses of the skin. *Clinical review in general medicine*. 2024. Vol. 5. No. 6. P. 82–88. (In Russ.).
- Singh A., Masih A., Monroy-Nieto J., Singh P.K., Bowers 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; 133:103266. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103266>
- Shen J.J., Arendrup M.C., Verma S., Saunte D.M.L. The Emerging Terbinafine-Resistant *Trichophyton* Epidemic: What Is the Role of Antifungal Susceptibility Testing? *Dermatol. Basel Switz*. 2022; 238: 60–79. <https://doi.org/10.1159/000515290>
- Taghipour S., Shamsizadeh F., Pchelin I.M., Rezaei-Matehkhalei A., Mahmoodabadi A.Z., et al. Emergence of Terbinafine Resistant *Trichophyton mentagrophytes* in Iran, Harboring Mutations in the Squalene Epoxidase (SQLE) Gene. *Infection and Drug Resistance*. 2020; 13: 845–850. DOI: 10.2147/IDR.S246025.30
- Pashootan N., Shams-Ghahfarokhi M., Chaichi Nusrati A., Salehi Z., Asmar M., Razzaghi-Abyaneh M. Phylogeny, Antifungal Susceptibility, and Point Mutations of SQLE Gene in Major Pathogenic Dermatophytes Isolated from Clinical Dermatophytosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022; 12: 851769. DOI: 10.3389/fcimb.2022.851769
- Tang C., Kong X., Ahmed S.A., Thakur R., Chowdhary A., et al. Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes* / *T. interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype *T. indotineae*. *Mycopathologia*. 2021; 186 (3): 315–326. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00544-2/>

Статья поступила / Received 16.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 19.09.2025
Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Сведения об авторах

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: ale64080530@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7073-9511
Пашинян Альбина Гургеновна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии имени акад. Ю.К. Скрипкина ИКМ². SPIN-код 750-8859. ORCID: 0000-003-4548-8788
Джаваева Диана Гавриловна, к.м.н. доцент кафедры дерматовенерологии³. E-mail: diana835@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0216-6210

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия
³ ФГАОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Автор для переписки: Яковлев Алексей Борисович. E-mail: ale64080530@yandex.ru

About authors

Yakovlev Alexey B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: ale64080530@yandex.ru. orcid: 0000-0001-7073-9511
Pashinyan Albina G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology named after academician Yu.K. Skripkin of Institute of Clinical Medicine². SPIN-CODE 750-8859. ORCID: 0000-003-4548-8788
Dzhavaeva Diana G., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology³. E-mail: diana835@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0216-6210

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia
³ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Corresponding author: Yakovlev Alexey B. E-mail: ale64080530@yandex.ru

Для цитирования: Яковлев А.Б., Пашинян А.Г., Джаваева Д.Г. О нозологической принадлежности микоза, обусловленного грибом *Trichophyton indotineae*. Медицинский алфавит. 2025; (23): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-23-19-24>

For citation: Yakovlev A.B., Pashinyan A.G., Dzhavaeva D.G. On the nosological affiliation of mycosis caused by the fungus *Trichophyton indotineae*. *Medical alphabet*. 2025; (23): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-23-19-24>

