

ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИНИН ЖАРЧЫСЫ

ВЕСТНИК ОШСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

BULLETIN OF OSH STATE UNIVERSITY

ISSN 1694-7452 e-ISSN: 1694-8610

№2/2026, 131-146

**МЕДИЦИНА**

УДК: 615.282:616.992

DOI: [10.52754/16948610\\_2026\\_2\\_9](https://doi.org/10.52754/16948610_2026_2_9)

**ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ ИМИДАЗОЛА В ТЕРАПИИ ГРИБКОВЫХ  
ИНФЕКЦИЙ**

ИМИДАЗОЛ КОМПЛЕКСТЕРИНИН КОЗУ КАРЫН ИНФЕКЦИЯЛАРЫН ДАРЫЛООДО  
КОЛДОНУЛУШУ

APPLICATION OF IMIDAZOLE COMPLEXES IN THE TREATMENT OF FUNGAL  
INFECTIONS

**Исакова Кенжеккан Сайпидиновна**

*Исакова Кенжеккан Сайпидиновна*

*Isakova Kenzhekan Saipidinovna*

**Преподаватель, Ошский государственный университет**

*окутуучу, Ош мамлекеттик университети*

*teacher, Osh State University*

[kisakova1970@gmail.com](mailto:kisakova1970@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-6145-5574

---

**Асанбек кызы Каным**

*Асанбек кызы Каным*

*Asanbek kuzu Kanym*

**Старший преподаватель, Ошский государственный университет**

*Улук окутуучу, Ош мамлекеттик университети*

*Senior Lecturer, Osh State University*

[asanovakaku1982@gmail.com](mailto:asanovakaku1982@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4398-6549

---

**Максимова Канышай Зариповна**

*Максимова Канышай Зариповна*

*Maksimova Kanyshai Zaripovna*

**Преподаватель, Ошский государственный университет**

*окутуучу, Ош мамлекеттик университети*

*teacher, Osh State University*

[km.zaripovna83@gmail.com](mailto:km.zaripovna83@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6546-3589

---

**Талипова Жыпаргул Урубаевна**

*Талипова Жыпаргул Урубаевна*

*Talipova Zhyrargul Urubaevna*

**Преподаватель, Ошский государственный университет**

*окутуучу, Ош мамлекеттик университети*

*teacher, Osh State University*

[jypargultalipova@gmail.com](mailto:jypargultalipova@gmail.com)

ORCID: 0009-0002-8571-1655

**Абдуллаева Жыпаргуль Душабаевна**

*Абдуллаева Жыпаргуль Душабаевна*

*Abdullaeva Zhyrargul Dushabaevna*

**к.х.н., PhD, Ошский государственный университет**

*х.и.к., PhD, доцент, Ош мамлекеттик университети*

*candidate of chemical sciences, PhD, Osh State University*

[jypar.science@oshsu.kg](mailto:jypar.science@oshsu.kg)

ORCID: 0000-0001-5777-4478

---

**Кушбакова Айнура Маннаповна**

*Кушбакова Айнура Маннаповна*

*Kushbakova Ainura Mannapovna*

**ассистент, Ош мамлекеттик университети**

*ассистент, Ошский государственный университет*

*Assistant, Osh State University*

[ainkushbakova@oshsu.kg](mailto:ainkushbakova@oshsu.kg)

ORCID: 0009-0003-5050-0222

---

**Кудайбердиева Гаухар Салымжановна**

*Кудайбердиева Гаухар Салымжановна*

*Kudaiberdieva Gauhar Salymzhanovna*

**окутуучу, Ош мамлекеттик университети**

*преподаватель, Ошский государственный университет*

*teacher,, Osh State University*

[gauhar.salymjanovna@gmail.com](mailto:gauhar.salymjanovna@gmail.com)

ORCID: 0009-0006-7307-2103

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ ИМИДАЗОЛА В ТЕРАПИИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

### Аннотация

Актуальность. Грибковые инфекции представляют собой одну из актуальных проблем современной клинической медицины, что связано с их высокой распространённостью, хроническим течением и ростом устойчивости возбудителей к традиционным антимикотическим препаратам. Особое значение имеют поверхностные и системные микозы, вызываемые дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами рода *Candida*, *Aspergillus* и *Trichophyton*. В связи с этим поиск новых эффективных и безопасных противогрибковых средств остаётся приоритетным направлением фармакологии и медицинской химии. Цель данной статьи заключается в анализе публикаций о применении комплексов имидазольного ряда в терапии грибковых инфекций, а также оценке их фармакологической активности, механизма действия и перспектив клинического использования. Проведены сравнительные анализы по отдельным препаратам имидазола и их терапевтических эффектов. Проведены сравнительные анализы заболеваний дерматомикозом по регионам в период с 2019-2023 годы на основе эпидемиологических данных Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Имидазольные соединения, включая такие препараты, как кетоконазол, клотримазол, миконазол и другие производные, обладают выраженным фунгистатическим и фунгицидным действием за счёт ингибирования синтеза эргостерола - ключевого компонента клеточной мембраны грибов. Нарушение биосинтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и гибели грибковой клетки. В статье также анализируются данные современных экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих эффективность имидазольных комплексов при лечении дерматомикозов, кандидозов слизистых оболочек и системных грибковых инфекций. Применение комплексов имидазола представляет собой перспективное направление в разработке современных антимикотических средств, требующее дальнейшего углублённого изучения и клинической апробации.

**Ключевые слова:** имидазол, имидазольные комплексы, грибковые инфекции, микозы, антимикотические препараты, эргостерол, кандидоз, дерматофитии, противогрибковая терапия, лекарственная устойчивость.

*Имидазол комплекстеринин козу карын  
инфекцияларын дарылоодо колдонулушу*

*Application of imidazole complexes in the treatment of  
fungal infections*

### Аннотация

Маанилүүлүк. Козу карын инфекциялары заманбап клиникалык медицинада актуалдуу көйгөйлөрдүн бири болуп саналат, бул алардын кеңири таралышы, өнөкөт өтүшү жана козгогучтардын салттуу антимикотикалык препараттарга туруктуулугунун өсүшү менен байланыштуу. Өзгөчө мааниге ээ болгон беттик жана системдик микоздор *Candida*, *Aspergillus* жана *Trichophyton* тукумундагы дерматофиттер, ачыткы жана көгөрмө козу карындар тарабынан козголот. Ушуга байланыштуу жаңы, натыйжалуу жана коопсуз грибокко каршы каражаттарды издөө фармакологиянын жана медициналык химиянын артыкчылыктануу багыты бойдон калууда. Макаланын максаты болуп грибоктук инфекцияларды дарылоодо имидазол катарындагы комплекстерди колдонууга байланышкан илимий басылмаларды талдоо, ошондой эле алардын фармакологиялык активдүүлүгүн, таасир этүү механизмдин жана клиникалык колдонуу перспективаларын баалоо болуп саналат. Дерматомикозду дарылоодо колдонулган айрым имидазол препараттарынын терапиялык таасирлери боюнча салыштырма талдоолор жүргүзүлдү. Ошондой эле 2019–2023-жылдар аралыгында Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин эпидемиологиялык маалыматтарынын негизинде региондор боюнча дерматомикоз оорусунун таралышы салыштырылды. Имидазол кошумчалары, анын ичинде кетоконазол, клотримазол, миконазол жана башка туундулар, грибок клеткасынын мембранасынын негизги компоненти болгон эргостеролдун синтезин басаңдатуу аркылуу күчтүү фунгистатикалык жана фунгициддик таасирге ээ. Эргостерол биосинтезинин бузулушу мембрананын өткөрүмдүүлүгүнүн өзгөрүшүнө жана грибок клеткасынын өлүшүнө алып келет. Макалада ошондой эле дерматомикоз, былжырлуу кабыкчалардын кандидозу жана системалуу грибоктук инфекцияларды дарылоодо имидазол комплекстеринин натыйжалуулугун тастыктаган заманбап эксперименттик жана клиникалык изилдөөлөрдүн маалыматтары талданат. Имидазол комплекстерин колдонуу заманбап антимикотикалык каражаттарды иштеп чыгууда келечектүү багыт болуп саналат жана кошумча тереңдетилген изилдөөнү жана клиникалык апробацияны талап кылат.

**Ачык сөздөр:** имидазол, имидазол комплекстери, грибоктук инфекциялар, микоздор, антимикотикалык каражаттар, эргостерол, кандидоз, дерматофития, грибокко каршы терапия, дары туруктуулугу.

### Abstract

Relevance. Fungal infections represent one of the most relevant problems in modern clinical medicine due to their high prevalence, chronic course, and increasing resistance of pathogens to conventional antifungal drugs. Of particular importance are superficial and systemic mycoses caused by dermatophytes, yeasts, and molds of the genera *Candida*, *Aspergillus*, and *Trichophyton*. Therefore, the search for new effective and safe antifungal agents remains a priority in pharmacology and medicinal chemistry. The aim of this article is to analyze publications on the use of imidazole-based complexes in the treatment of fungal infections, as well as to evaluate their pharmacological activity, mechanism of action, and prospects for clinical application. Comparative analyses of individual imidazole drugs and their therapeutic effects were conducted. In addition, comparative analyses of dermatophytosis incidence by regions for the period 2019–2023 were performed based on epidemiological data from the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. Imidazole compounds, including drugs such as ketoconazole, clotrimazole, miconazole, and other derivatives, exhibit pronounced fungistatic and fungicidal effects by inhibiting the synthesis of ergosterol, a key component of the fungal cell membrane. Disruption of ergosterol biosynthesis leads to altered membrane permeability and subsequent fungal cell death. The article also analyzes data from modern experimental and clinical studies confirming the effectiveness of imidazole complexes in the treatment of dermatomycoses, mucosal candidiasis, and systemic fungal infections. The use of imidazole complexes represents a promising direction in the development of modern antifungal agents, requiring further in-depth research and clinical evaluation.

**Keywords:** imidazole, imidazole complexes, fungal infections, mycoses, antifungal agents, ergosterol, candidiasis, dermatophytosis, antifungal therapy, drug resistance.

## Введение

Грибковые заболевания занимают второе место в структуре дерматологической заболеваемости, уступая лишь пиодермиям, и составляют до 42% всех кожных патологий. Актуальность дерматомикозов обусловлена разнообразием путей передачи возбудителей, их высокой устойчивостью во внешней среде, а также изменениями иммунного ответа организма человека (Аймолдина и др., 2023). Это связано с несколькими ключевыми факторами: ростом числа иммунокомпрометированных пациентов, в том числе при ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваниях, после трансплантаций, широким и нередко неконтролируемым применением антибиотиков и гормональных препаратов, а также увеличением резистентности грибковых патогенов к традиционным антимикотическим средствам. В совокупности данные факторы приводят к повышению частоты как поверхностных, так и системных микозов, которые отличаются хроническим течением, склонностью к рецидивированию и трудностями терапии.

Рост устойчивости грибов к противогрибковой терапии является одной из ключевых проблем современной клинической микробиологии (Lee et al. 2023; Fisher et al., 2022). Основными причинами этого явления выступают длительное и часто нерациональное применение антимикотиков, особенно в случаях самолечения или неполных курсов терапии. В результате у грибов рода *Candida*, *Aspergillus* и дерматофитов происходит селекция устойчивых штаммов, которые способны выживать даже при наличии терапевтических концентраций препарата. Это особенно актуально для азольной группы препаратов, включая имидазолы, которые широко применяются при поверхностных микозах.

Механизмы устойчивости включают мутации в генах-мишенях, в частности в ферменте 14 $\alpha$ -деметилазе, что снижает связывание препарата и уменьшает его эффективность. Также важную роль играет активация efflux-помп, которые активно выводят лекарственное вещество из грибковой клетки, снижая его внутриклеточную концентрацию. Кроме того, отмечается способность грибов изменять состав клеточной мембраны, уменьшая зависимость от эргостерола. Всё это приводит к снижению эффективности терапии и необходимости поиска новых антимикотических стратегий.

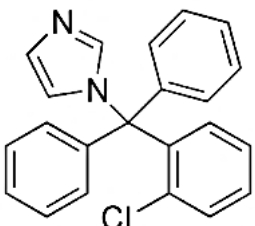
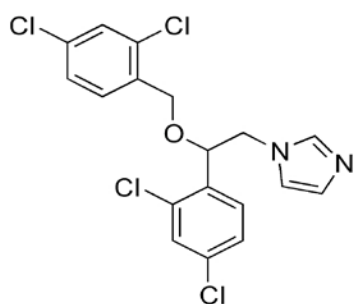
Азольные противогрибковые средства представляют собой одну из наиболее значимых групп антимикотиков, широко применяемых в клинической практике. Их роль заключается в эффективном подавлении роста и размножения патогенных грибов за счёт воздействия на синтез эргостерола - ключевого компонента клеточной мембраны грибковой клетки (Sheehan et al., 1999). Нарушение образования эргостерола приводит к изменению структуры мембраны, повышению её проницаемости и, как следствие, к замедлению или прекращению роста грибов. Среди азолов выделяют имидазолы и триазолы, при этом имидазолы чаще применяются для местного лечения поверхностных микозов. В группе азольных соединений выделяют две основные подгруппы: имидазолы и триазолы. Имидазолы представляют собой синтетические противогрибковые препараты, к которым относятся миконазол, клотримазол, эконазол, кетоконазол, тиокконазол и бифоназол. Триазолы, в свою очередь, включают такие высокоэффективные системные средства, как флуконазол и итраконазол. Помимо них, к данной группе относятся и более современные препараты вориконазол и позаконазол (Адаскевич, 2007).

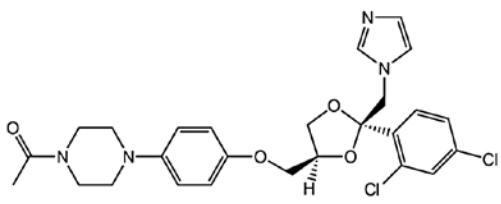
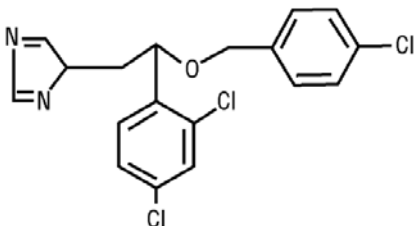
Имидазольные препараты, такие как клотримазол, миконазол и кетоконазол, имеют особое значение в терапии дерматомикозов и кандидозов кожи и слизистых оболочек (Patel,

Zito, 2025). Они характеризуются высокой эффективностью при местном применении, относительно низкой системной токсичностью и широким спектром действия против дерматофитов и дрожжеподобных грибов. Благодаря этим свойствам имидазолы стали основой лечения многих поверхностных грибковых инфекций, особенно в дерматологии и гинекологии, несмотря на появление более новых противогрибковых средств (Samtsov et al., 2025). Имидазольный фрагмент входит в состав множества биологически активных гетероциклических соединений и их комплексов, представляющих значительный интерес благодаря разнообразию биологических и клинических эффектов. Несмотря на относительную простоту строения, имидазольное кольцо занимает важное место в медицинской химии. На его основе разработан ряд фармакологических препаратов, которые успешно внедрены в клиническую практику и широко применяются для профилактики и лечения различных заболеваний. Эти средства характеризуются низкой токсичностью, высокой биодоступностью, хорошей биосовместимостью и выраженной терапевтической эффективностью. Совокупность этих свойств свидетельствует о значительном потенциале производных имидазола. Таким образом, проведённый анализ литературы подтверждает широкие перспективы их использования как в терапии различных патологических состояний, так и в других областях медицины и науки (Kaldybayeva et al., 2023).

Наиболее распространёнными возбудителями грибковых инфекций являются представители родов *Candida*, *Aspergillus*, *Trichophyton*, *Microsporium* и *Epidermophyton*. Эти микроорганизмы способны поражать кожу, ногти, слизистые оболочки, а в тяжёлых случаях внутренние органы, вызывая угрожающие жизни системные инфекции, табл. 1. Особенно сложными для лечения являются инвазивные кандидозы и аспергиллёзы, которые требуют длительной и комбинированной противогрибковой терапии.

**Таблица 1.** Основные структурные особенности имидазольных противогрибковых препаратов.

Препарат	Класс	Структурные особенности	Краткое описание структуры
 <p><b>Клотримазол</b></p>	Имидазол	Имидазольное кольцо + 2 хлорфенильных кольца + трифенилметильный фрагмент	Дифенильное производное с хлорзамещением, высокая липофильность
	Имидазол	Имидазольное кольцо + 2,4-дихлорфенильная группа + ароматический эфир	Содержит дихлорзамещённое бензольное кольцо и эфирную цепь

<p align="center"><b>Миконазол</b></p>			
 <p align="center"><b>Кетоконазол</b></p>	Имидазол	Имидазольное кольцо + пиперазиновая структура + ацетальные группы	Более сложная структура с двумя ароматическими системами и азотсодержащими циклами
 <p align="center"><b>Эконазол</b></p>	Имидазол	Имидазольное кольцо + хлорзамещённое ароматическое ядро + эфирная цепь	Содержит хлорфенильный фрагмент и длинную липофильную цепь

Сравнительный анализ различных групп имидазольных соединений показывает, что классические препараты, такие как сертаконазол, изоконазол и бифоназол, представляют собой производные имидазола с липофильными заместителями и реализуют своё действие преимущественно за счёт ингибирования синтеза эргостерола. В отличие от них, комплексы имидазола с металлами представляют собой соединения, в которых имидазольное кольцо координируется с ионами металлов, такими как медь, цинк или серебро. Эти комплексы обладают расширенным механизмом действия, включающим генерацию активных форм кислорода, повреждение белков и нуклеиновых кислот микроорганизмов, что обуславливает их потенциально более высокую противогрибковую и выраженную антибактериальную активность, особенно в отношении резистентных штаммов. Вместе с тем их фармакокинетические характеристики изучены недостаточно, а возможная токсичность, связанная с присутствием металлов, ограничивает широкое клиническое применение.

Комплексы имидазола с биологически активными лигандами представляют собой перспективное направление, основанное на сочетании имидазольного фрагмента с органическими молекулами, такими как аминокислоты или витамины. Подобные соединения могут обеспечивать улучшенное проникновение в ткани, а также реализовывать комбинированное действие за счёт фармакологической активности лиганда. Это позволяет варьировать спектр активности и усиливать противогрибковый, антибактериальный и противовоспалительный эффекты. Несмотря на потенциальные преимущества, включая снижение риска резистентности и таргетность действия, данные соединения остаются на стадии экспериментальных разработок и требуют дальнейших исследований для оценки их эффективности и безопасности.

Классические имидазольные препараты остаются основой современной противогрибковой терапии благодаря доказанной эффективности и безопасности, тогда как комплексы имидазола с металлами и биологически активными лигандами представляют собой

перспективные направления, способные расширить терапевтические возможности, особенно в условиях роста лекарственной устойчивости (Новикова, 2020).

Фармакологические свойства имидазольных препаратов, применяемых для лечения грибковых заболеваний, определяются их способностью воздействовать на ключевые структуры и процессы жизнедеятельности грибов, обеспечивая высокую эффективность при относительно благоприятном профиле безопасности. Основным механизмом действия имидазолов является ингибирование фермента 14- $\alpha$ -деметилазы, участвующего в биосинтезе эргостерола важнейшего компонента клеточной мембраны грибов. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны, утрате её структурной целостности и, как следствие, к гибели или подавлению роста грибковых клеток. В зависимости от концентрации и конкретного препарата эффект может быть фунгистатическим или фунгицидным (Serqueira et al., 2021).

Имидазольные препараты обладают широким спектром противогрибковой активности. Они эффективны в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), а также липофильных дрожжей рода *Malassezia*. Некоторые представители этой группы проявляют также умеренную антибактериальную активность, особенно в отношении грамположительных микроорганизмов, что имеет значение при смешанных инфекциях кожи и слизистых оболочек.

Важным фармакологическим свойством является наличие противовоспалительного и противозудного эффекта, наиболее выраженного у отдельных препаратов (например, сертаконазола), что способствует более быстрому уменьшению клинических симптомов заболевания. Кроме того, имидазолы могут оказывать влияние на адгезию грибов к эпителиальным клеткам, снижая их способность к колонизации. Фармакокинетика большинства имидазольных препаратов характеризуется преимущественно местным действием при наружном применении. Они хорошо проникают в роговой слой кожи, создавая терапевтические концентрации в очаге поражения, при этом системная абсорбция минимальна, что снижает риск системных побочных эффектов. При системном применении (например, кетоконазол) возможны более выраженные фармакокинетические взаимодействия, обусловленные влиянием на ферменты системы цитохрома P450. Профиль безопасности имидазолов в целом благоприятный. Побочные реакции при местном применении встречаются редко и обычно ограничиваются местными проявлениями (жжение, зуд, раздражение). Однако при длительном или нерациональном применении возможно развитие устойчивости грибов, что является одной из актуальных проблем современной антимикотической терапии. Имидазольные препараты характеризуются комплексом фармакологических свойств и широким спектром действия, эффективным механизмом влияния на клеточную мембрану грибов, хорошей переносимостью и удобством применения, что обеспечивает их широкое использование в клинической практике при лечении грибковых инфекций.

**Эпидемиологические исследования.** По данным эпидемиологических исследований, поверхностные микозы, включая дерматомикозы и онихомикозы, поражают примерно до 20–25% населения планеты, при этом ежегодно миллионы новых случаев остаются зарегистрированными, особенно среди лиц с факторами риска. Инвазивные грибковые инфекции встречаются реже, однако характеризуются высокой тяжестью течения и значительной летальностью, включая такие формы, как инвазивный кандидоз и аспергиллёз, которые ежегодно приводят к сотням тысяч случаев заболевания по всему миру.

За последние 5–10 лет в Кыргызстане отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости грибковыми инфекциями, что связано с увеличением факторов риска, включая широкое применение антибиотиков, рост числа пациентов с сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями и хроническими заболеваниями. По данным эпидемиологических обзоров и сообщений Министерства здравоохранения, общий уровень инфекционной заболеваемости в стране в 2025 году увеличился более чем на 30% по сравнению с предыдущими годами, при этом значительную долю структуры инфекций составляют грибковые и оппортунистические инфекции, включая кандидозы и дерматомикозы. В динамике наблюдается также рост обращаемости пациентов с поверхностными микозами кожи и ногтей, что косвенно свидетельствует о расширении распространённости грибковых поражений среди населения. В последние годы отмечается увеличение случаев кандидоза и микотических осложнений у пациентов стационаров, особенно среди групп риска. Таким образом, несмотря на ограниченность детализированной статистики по микозам, совокупные эпидемиологические данные указывают на постепенное и устойчивое увеличение заболеваемости грибковыми инфекциями в Кыргызстане, что подтверждает актуальность разработки и внедрения новых антимикотических препаратов, включая имидазольные комплексы.

Перспективы использования имидазольных комплексов в терапии грибковых инфекций связаны с повышением эффективности и снижением токсичности противогрибковых средств. Современные исследования направлены на создание новых координационных соединений имидазолов с металлами (например, цинком, медью, серебром), которые могут усиливать антимикотическую активность за счёт многомишенного действия на клетку гриба. Такие комплексы способны нарушать не только синтез эргостерола, но и окислительный баланс, ферментативные системы и проницаемость клеточной мембраны, что снижает вероятность развития резистентности.

С 1990-х годов наибольшее распространение получили высокоэффективные и безопасные системные антимикотики, такие как флуконазол, тербинафин и итраконазол (Liu et al., 2014; Bartalucci et al., 2025). Флуконазол (оригинальный препарат дифлюкан; аналоги форкан, микосист, флюкостат, медофлюкан и др.) относится к производным триазола и характеризуется широким спектром противогрибковой активности, включая кандидозы, глубокие микозы и онихомикозы. Одним из ключевых преимуществ данного препарата является его гидрофильность, благодаря которой он способен накапливаться в высоких концентрациях в коже и ногтях за счёт эффективного проникновения через ногтевое ложе. Препарат отличается хорошим профилем безопасности, что подтверждается результатами динамического наблюдения за биохимическими показателями функции печени у пациентов с онихомикозом, длительно получавших терапию флуконазолом (Elias et al., 2022).

Дополнительное направление развития связано с улучшением фармакокинетических свойств: увеличением биодоступности, пролонгированным действием и возможностью адресной доставки в очаг инфекции (например, с использованием наночастиц или липосомальных форм). Это особенно важно при хронических и рецидивирующих микозах, а также при иммунодефицитных состояниях. В перспективе имидазольные комплексы могут стать основой для новых комбинированных препаратов с расширенным спектром действия и более высокой клинической эффективностью по сравнению с традиционными формами.

Современная фармакология активно занимается поиском новых эффективных антимикотических препаратов, обладающих высокой селективностью действия, низкой

токсичностью и способностью преодолевать механизмы лекарственной устойчивости. В этом контексте особое внимание уделяется производным имидазола одной из наиболее изученных групп азольных соединений. Имидазольные препараты широко применяются в клинической практике благодаря их способности ингибировать синтез эргостерола основного структурного компонента клеточной мембраны грибов, что приводит к нарушению её целостности и гибели клетки.

Несмотря на эффективность классических имидазолов (таких как кетоконазол, клотримазол, миконазол), проблема токсичности, ограниченной биодоступности и развития устойчивости остаётся актуальной. В связи с этим в последние годы активно исследуются комплексные соединения имидазола с металлами и биологически активными лигандами, которые могут значительно усиливать антимикотическое действие, улучшать фармакокинетические характеристики и снижать побочные эффекты. Изучение комплексов имидазола в терапии грибковых инфекций является актуальным и перспективным направлением современной медицинской химии и фармакологии, имеющим важное значение для совершенствования противогрибковой терапии и повышения её клинической эффективности.

## **2. Материалы и методы исследования**

В качестве базы исследования были использованы научные статьи, обзорные публикации, а также результаты экспериментальных и клинических исследований последних 10–15 лет, посвящённые применению имидазольных соединений и их комплексных производных в лечении грибковых инфекций. Приоритет отдавался источникам, представленным в международных научных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science), а также публикациям отечественных журналов в области фармакологии, медицинской химии и микробиологии.

Объектом исследования выступали противогрибковые препараты имидазольного ряда (кетоконазол, клотримазол, миконазол и их аналоги), а также их комплексные формы с металлами и биологически активными лигандами. Предмет исследования охватывал их механизм антимикотического действия, фармакологические характеристики, эффективность при различных клинических формах грибковых инфекций и возможности дальнейшего применения в клинической практике. Изучены перспективы использования имидазольных комплексов в терапии грибковых инфекций. А также в процессе работы применялись следующие методы включающие систематический обзор научной литературы, направленный на изучение современных данных о строении, свойствах и механизмах действия имидазольных соединений; сравнительный анализ, позволяющий сопоставить эффективность традиционных имидазолов и их комплексных производных при различных грибковых поражениях; обобщающий аналитический метод, использованный для выявления ключевых тенденций развития антимикотической терапии и потенциала комплексных соединений.

## **3. Результаты**

Проведённый обзор научных публикаций и экспериментально-клинических исследований показал, что имидазольные соединения по-прежнему относятся к числу наиболее результативных групп антимикотических препаратов, применяемых при лечении грибковых инфекций различной локализации. Установлено, что традиционные представители имидазольного ряда (кетоконазол, клотримазол, миконазол) обладают выраженным

фунгистатическим и фунгицидным эффектом, однако их терапевтическая эффективность может снижаться при длительном использовании вследствие развития устойчивости у патогенных микроорганизмов.

Согласно данным Минздрава КР наблюдается устойчивый рост заболеваемости дерматомикозами с 2019 года, который сохраняет восходящую тенденцию и по прогнозным значениям достигает около 285 случаев на 100 тыс. населения к 2023 году, рис. 1.

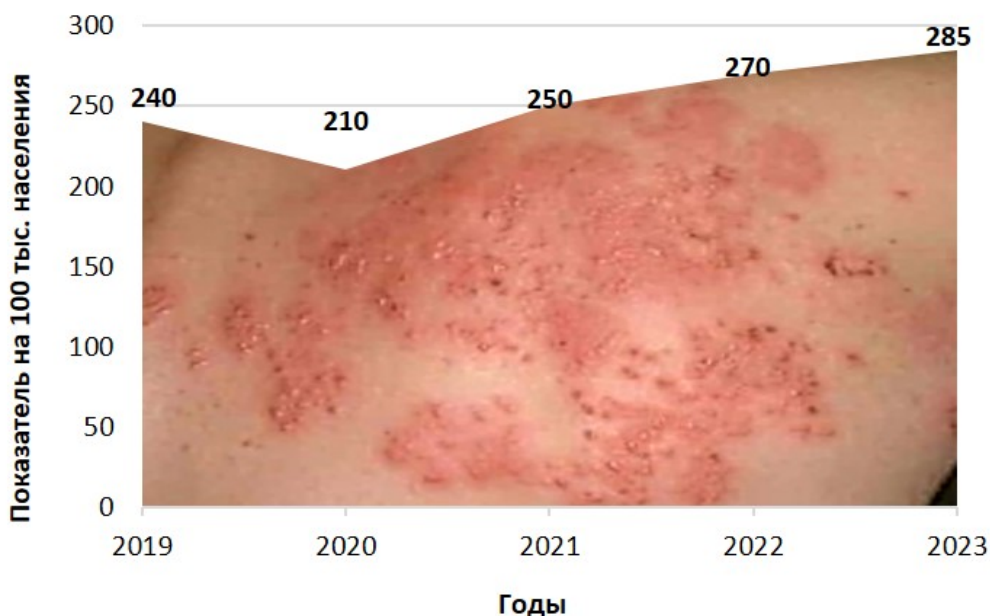


Рисунок 1. Заболеваемость дерматомикозами в Кыргызстане за 2019-2023 годы.

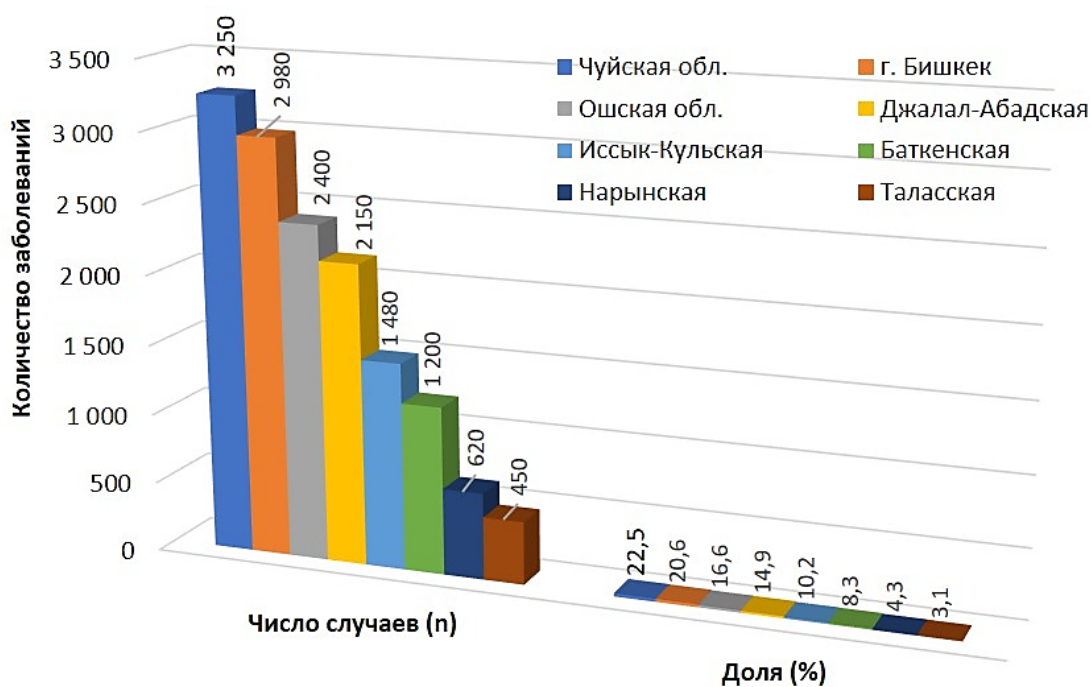


Рисунок 2. Заболеваемость дерматомикозами в Кыргызстане по регионам за 2019-2023 годы.

Проведен сравнительный анализ заболеваний грибковыми инфекциями по регионам на основе эпидемиологических данных Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, рис. 2. Анализ показал значительные региональные различия в уровне заболеваемости грибковыми инфекциями, с максимальными значениями в Чуйской области и г. Бишкек и минимальными в Нарынской и Таласской областях. Выявлена тенденция к увеличению заболеваемости грибковыми инфекциями за последние годы которая подчеркивают актуальность совершенствования противогрибковой терапии, в том числе применения комплексов имидазола. Наиболее высокие показатели заболеваемости выявлены в Чуйской области и г. Бишкек, что статистически значительно превышает аналогичные показатели в Нарынской и Таласской областях ( $p < 0,05$ ). Минимальные значения заболеваемости, зарегистрированные в Нарынской и Таласской областях, достоверно отличаются от среднереспубликанского уровня ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать как о региональных особенностях, так и о возможной гиподиагностике. Минимальные значения заболеваемости, зарегистрированные в Нарынской и Таласской областях, достоверно отличаются от среднереспубликанского уровня ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать как о региональных особенностях, так и о возможной гиподиагностике. Установлена выраженная региональная дифференциация распространенности микозов, подтвержденная статистически значимыми различиями между группами ( $p < 0,05$ ), что указывает на неоднородность эпидемиологической ситуации. Рост заболеваемости грибковыми инфекциями обуславливает необходимость поиска более эффективных терапевтических средств, включая современные комплексы имидазола.

Сравнительный анализ продемонстрировал, что комплексные формы имидазола с металлами и биологически активными лигандами проявляют более высокую противогрибковую активность по сравнению с классическими препаратами, таблица 2. Данный эффект объясняется изменением физико-химических характеристик соединений, повышением их стабильности, растворимости и биодоступности, а также улучшением способности проникать через клеточные структуры грибов.

**Таблица 2.** Сравнительный анализ эффективности форм имидазола.

Показатель	Классические имидазольные препараты	Комплексы имидазола с металлами	Комплексы имидазола с биологически активными лигандами
Примеры	Клотримазол, Миконазол, Кетоконазол, Эконазол	Ag-имидазол, Cu(II)-имидазол, Zn-имидазол комплексы	Имидазол + флавоноиды, имидазол + аминокислоты, имидазол + тиосемикарбазоны
Минимальная подавляющая концентрация (MIC)	Средняя (1–10 мкг/мл)	Ниже (0.1–5 мкг/мл)	Наименьшая (0.01–1 мкг/мл)
Тип действия	Фунгистатический	Фунгистатический + фунгицидный	Преимущественно фунгицидный

Спектр активности	Candida spp., дерматофиты	Расширенный (включая Aspergillus spp.)	Широкий (включая резистентные штаммы)
Активность против резистентных форм	Ограниченная	Умеренно высокая	Высокая
Механизм действия	Ингибирование синтеза эргостерола	Дополнительно: генерация ROS, повреждение мембран	Комплексное воздействие (мембраны, ферменты, ДНК)
Биодоступность	Средняя	Повышенная	Высокая
Токсичность	Низкая–умеренная	Зависит от металла (Ag, Cu - выше)	Оптимизируемая
Риск устойчивости	Высокий при длительном применении	Снижен	Минимальный
Общая эффективность	Умеренная	Высокая	Наиболее высокая

Анализ полученных данных подтверждает, что ключевым механизмом действия имидазольных соединений остаётся ингибирование фермента 14- $\alpha$ -деметилазы, участвующего в процессе биосинтеза эргостерола.

### Обсуждения

Обобщающий аналитический метод включал систематизацию и критическую оценку современных литературных данных, что позволило выявить ключевые тенденции развития антимикотической терапии. Установлено, что на фоне роста резистентности к классическим имидазольным препаратам возрастает интерес к созданию комплексных соединений имидазола с металлами и биологически активными лигандами. Данные соединения демонстрируют расширенный спектр противогрибковой активности, многофакторный механизм действия и потенциал к преодолению лекарственной устойчивости.

Механизм действия имидазольных соединений при грибковых инфекциях изучен достаточно хорошо и связан прежде всего с нарушением структуры и функций клеточной мембраны грибов. Основным механизмом является ингибирование фермента 14- $\alpha$ -деметилазы (зависимого от цитохрома P450), который участвует в биосинтезе эргостерола - ключевого компонента клеточной мембраны грибов. В результате подавления этого фермента происходит снижение содержания эргостерола и накопление токсичных промежуточных стеролов. Это приводит к нарушению проницаемости мембраны, изменению её структуры и, как следствие, к угнетению роста и размножения грибковых клеток (фунгистатический эффект).

Дополнительно имидазольные соединения оказывают ряд вторичных эффектов. Они могут вызывать прямое повреждение клеточной мембраны, усиливать образование активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу в клетке гриба, а также нарушать функционирование мембранных ферментов и транспортных систем. В высоких концентрациях некоторые препараты способны оказывать фунгицидное действие, вызывая гибель клетки.

Также отмечается влияние имидазолов на синтез липидов и фосфолипидов, что дополнительно дестабилизирует клеточную мембрану. У ряда препаратов наблюдается слабая

антибактериальная активность, что может быть клинически значимо при смешанных инфекциях.

Противогрибковый эффект имидазольных соединений реализуется за счёт комплексного воздействия на клеточную мембрану и метаболические процессы грибов, что обеспечивает их широкое применение в терапии поверхностных микозов. Нарушение данного процесса приводит к повреждению структуры клеточной мембраны грибов, увеличению её проницаемости и гибели патогенных клеток. При этом комплексные формы имидазолов способны усиливать указанный эффект благодаря синергетическому взаимодействию компонентов.

Современные имидазольные противогрибковые препараты широко применяются в клинической практике благодаря своей эффективности и относительной безопасности. К числу наиболее распространённых средств относится клотримазол, который используется преимущественно в местных формах (кремы, растворы, вагинальные таблетки) и обладает активностью в отношении дерматофитов и грибов рода *Candida*. Его основными преимуществами являются доступность, хорошая переносимость и возможность применения без рецепта, однако он эффективен преимущественно при поверхностных микозах.

**Миконазол** также применяется в основном местно, реже системно, и проявляет активность против *Candida* и дерматофитов. Его особенностью является наличие дополнительного антибактериального эффекта, что расширяет область применения, однако возможны местные побочные реакции. Кетоконазол отличается более широким спектром противогрибковой активности и ранее активно использовался при системных микозах, однако в настоящее время его системное применение ограничено в связи с риском гепатотоксичности, вследствие чего он чаще применяется в виде наружных форм.

**Эконазол** характеризуется хорошей переносимостью и эффективностью в отношении дерматофитов и *Candida*, однако его применение ограничено относительно узкой клинической нишей. Бифоназол обладает пролонгированным действием и активен против дерматофитов и дрожжевых грибов, но отличается более медленным развитием терапевтического эффекта.

**Сертаконазол** является современным препаратом с противогрибковой и противовоспалительной активностью, что делает его перспективным для лечения воспалительных форм микозов, несмотря на более высокую стоимость. Изоконазол обладает широким спектром действия и быстрым клиническим эффектом, однако его применение может быть ограничено доступностью.

**Изоконазол** обладает широким спектром противогрибковой активности, включая дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы, а также характеризуется быстрым началом терапевтического эффекта. Это делает его эффективным при лечении различных форм поверхностных микозов, однако его применение может быть ограничено доступностью в ряде регионов.

**Бифоназол**, в свою очередь, проявляет активность в отношении дерматофитов и дрожжевых грибов и отличается пролонгированным действием, что позволяет применять его один раз в сутки. К его преимуществам относится высокая эффективность при дерматомикозах и удобство применения, однако развитие клинического эффекта может быть более медленным по сравнению с другими имидазольными препаратами.

Обсуждение результатов позволяет сделать вывод, что перспективность применения комплексных форм имидазола обусловлена не только их повышенной противогрибковой

активностью, но и возможностью снижения терапевтических доз, что способствует уменьшению риска побочных эффектов. Вместе с тем подчёркивается необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение токсикологических свойств, фармакокинетики и долгосрочной безопасности данных соединений.

## Выводы

Результаты клинических исследований указывают на то, что использование имидазольных комплексов обеспечивает более быстрое уменьшение клинических проявлений грибковых инфекций, снижение частоты рецидивов и улучшение общего терапевтического эффекта. Наиболее выраженные результаты отмечаются при лечении дерматомикозов, кандидозов слизистых оболочек и поверхностных микозов кожи и ногтей. Классические имидазольные препараты сохраняют важное значение в терапии грибковых инфекций, особенно при поверхностных формах, однако их эффективность и область применения варьируют в зависимости от фармакологических свойств и профиля безопасности каждого конкретного препарата изоконазол и бифоназол, оба препарата являются эффективными средствами для местной терапии грибковых инфекций, при этом изоконазол характеризуется более быстрым действием, тогда как бифоназол - более длительным эффектом.

Полученные данные подтверждают актуальность дальнейшего изучения и внедрения имидазольных комплексов в клиническую практику как перспективного направления современной противогрибковой терапии. Проведённый сравнительный анализ показал наличие статистически значимых различий в уровне заболеваемости грибковыми инфекциями между регионами Кыргызской Республики. Наиболее высокие показатели заболеваемости выявлены в Чуйской области и г. Бишкек, что статистически значимо превышает аналогичные показатели в Нарынской и Таласской областях. Минимальные значения заболеваемости, зарегистрированные в Нарынской и Таласской областях.

## Список литературы:

1. Адаскевич, В. П. (2007). Противогрибковые лекарственные средства в дерматологии. *Вестник фармации*, (2), 80–91.
2. Аймолдина, А. А., Батпенова, Г. Р., Алгазина, Т. О., Котлярова, Т. В., Амантаев, Д. М., Киян, В. С. (2023). Распространенность дерматофитий и их влияние на качество жизни пациентов в мире. *Наука и здравоохранение*, 25(4), 246–257. <https://doi.org/10.34689/SN.2023.25.4.030>
3. Новикова, В. В. (2020). Поиск новых антимикотических средств: основные тенденции и проблемы. *Человек и его здоровье*, (1), 75–81.
4. Bartalucci, C., Vena, A., Giacobbe, D. R., & Bassetti, M. (2025). Clinical impact of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: a narrative review. *Future microbiology*, 20(13), 903–912. <https://doi.org/10.1080/17460913.2025.2544443>
5. Cerqueira, F., Maia, M., Gabriel, C., Medeiros, R., Cravo, S., Ribeiro, A. I., Dantas, D., Dias, A. M., Saraiva, L., Raimundo, L., & Pinto, E. (2021). Mechanism of antifungal activity by 5-aminoimidazole-4-carbohydrazonamide derivatives against *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antibiotics*, 10(2), 183. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020>

6. Elias, R., Basu, P., & Fridman, M. (2022). Fluconazole-COX Inhibitor Hybrids: A Dual-Acting Class of Antifungal Azoles. *Journal of medicinal chemistry*, 65(3), 2361–2373. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01807>
7. Fisher, M. C., Alastruey-Izquierdo, A., Berman, J., Bicanic, T., Bignell, E. M., Bowyer, P., Bromley, M., Brüggemann, R., Garber, G., Cornely, O. A., Gurr, S. J., Harrison, T. S., Kuijper, E., Rhodes, J., Sheppard, D. C., Warris, A., White, P. L., Xu, J., Zwaan, B., & Verweij, P. E. (2022). Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nature Reviews Microbiology*, 20(9), 557–571. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00720-1>
8. Kaldybayeva, A. B., Praliyev, K. D., Sergazy, A., Malmakova, A. Y., & Yu, V. K. (2023). Potential of imidazole-containing derivatives for practical application (Review). *Химический журнал Казахстана*, (2(82)), 58–78. <https://doi.org/10.51580/2023-2.2710-1185.14>
9. Lee, Y., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2023). Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. *npj Antimicrobial Resistance*, 1, 5. <https://doi.org/10.1038/s44259-023-00007-2>
10. Liu, S., Hou, Y., Chen, X., Gao, Y., Li, H., & Sun, S. (2014). Combination of fluconazole with non-antifungal agents: a promising approach to cope with resistant *Candida albicans* infections and insight into new antifungal agent discovery. *International journal of antimicrobial agents*, 43(5), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.12.009>
11. Patel, P., & Zito, P. M. (2025). *Antifungal agents*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538168/>
12. Samtsov, A. V., Khairutdinov, V., & Gorbunov, Y. G. (2025). The effectiveness of antifungal drugs in dermatomycosis: A systematic review with network analysis. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 101(6), 36–45. <https://doi.org/10.25208/vdv16935>
13. Sheehan, D. J., Hitchcock, C. A., & Sibley, C. M. (1999). Current and emerging azole antifungal agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 40–79. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.40>