

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *IN VITRO* ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* И ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

© Е.В. Спасибова^{1,2}, А.М. Савичева^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Спасибова Е.В., Савичева А.М. Оценка чувствительности *in vitro* дрожжеподобных грибов рода *Candida* и пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* к антимикотическим препаратам // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 83–89. <https://doi.org/10.17816/JOWD68583-89>

Поступила: 05.08.2019

Одобрена: 09.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** Кандидозный вульвовагинит — одно из наиболее часто встречающихся воспалительных заболеваний влагалища. Исследователи предполагают синергическое действие лактобацилл и противогрибковых препаратов при лечении кандидозного вульвовагинита. В связи с этим представляется актуальным изучение влияния антимикотических препаратов, применяемых для лечения кандидозного вульвовагинита, на усиленный пробиотический штамм *L. casei rhamnosus* 35 (LCR35).

Цель — определить чувствительность к антимикотическим препаратам пробиотического штамма LCR35, входящего в состав вагинальных капсул Лактожиналь[®], а также чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida* при раздельном и совместном с лактобациллами культивировании.

Материалы и методы исследования. LCR35 культивировали на плотной среде MRS. Выросшие на среде бактерии, а также клинические изоляты *C. albicans* и *C. parapsilosis*, выделенные из влагалища, идентифицировали методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Определяли чувствительность дрожжеподобных грибов на модифицированном агаре Мюллера–Хинтона с 40 % глюкозой и метиленовым синим. Использовали диски с флуконазолом, вориконазолом, итраконазолом, кетоконазолом, клотримазолом, нистатином. Зоны задержки роста интерпретировали по EUCAST-2018 или по рекомендациям производителя дисков.

Результаты исследования. Пробиотический штамм LCR35 устойчив к антимикотическим препаратам, которые эффективны в отношении *C. albicans* и *C. parapsilosis*. При определении чувствительности *C. albicans* и *C. parapsilosis* к антимикотическим препаратам при раздельном и совместном с LCR35 культивировании не выявлено негативного влияния LCR35 с подавлением роста дрожжеподобных грибов.

Выводы. Пробиотический штамм LCR35, входящий в состав вагинальных капсул Лактожиналь[®], устойчив к антимикотическим препаратам.

■ **Ключевые слова:** кандидозный вульвовагинит; *Candida*; *Lactobacillus casei rhamnosus* 35; антимикотики.

IN VITRO ANTIMYCOTIC SENSITIVITY OF THE GENUS *CANDIDA* YEAST AND *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* PROBIOTIC STRAIN

© E.V. Spasibova^{1,2}, A.M. Savicheva^{1,2}

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Spasibova EV, Savicheva AM. *In vitro* antimycotic sensitivity of the genus *Candida* yeast and *Lactobacillus rhamnosus* probiotic strain. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):83-89. <https://doi.org/10.17816/JOWD68583-89>

Received: August 5, 2019

Revised: September 9, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Vulvovaginal candidiasis (VVC) is one of the most common inflammatory diseases of the vagina. Herewith, a synergistic effect of lactobacilli and antifungal drugs in VVC treatment is suggested. In this regard, it seems relevant to study the effect of antimycotics used to treat VVC on the enhanced *L. casei rhamnosus* 35 (LCR35)

probiotic strain. This study was aimed to determine the sensitivity to antimycotic drugs of the probiotic LCR35 strain included in the Lactoginal® vaginal capsules, as well as the sensibility of the genus *Candida* yeast under separate and joint cultivation with lactobacilli.

Study design, materials and methods. LCR35 was cultured on a MRS agar. Identification of bacteria grown on the medium, as well as clinical isolates of *C. albicans* and *C. parapsilosis*, isolated from the vagina, was performed by MALDI-TOF mass spectrometry. The sensitivity of yeast was determined on a modified Müller-Hinton agar with 40% glucose and methylene blue. Discs with fluconazole, voriconazole, itraconazole, ketoconazole, clotrimazole, and nystatin were used. Interpretation of growth inhibition zones was carried out according to EUCAST-2018 or according to the recommendations of the disc manufacturer.

Results. The probiotic LCR35 strain is resistant to antimycotics that are effective against *C. albicans* and *C. parapsilosis*. When determining the sensibility of *C. albicans* and *C. parapsilosis* to antimycotics in separate and joint cultivation with LCR35, no differences were found in the degree of yeast-like fungi growth suppression.

Conclusion. The probiotic LCR35 strain, which is part of the Lactoginal® vaginal capsules, is resistant to antimycotic drugs and does not affect the sensitivity of the tested yeast-like fungi to antimycotics.

■ **Keywords:** vulvovaginal candidiasis; *Candida*; *Lactobacillus casei rhamnosus* 35; antimycotics.

Введение

Воспалительные заболевания влагалища, в том числе кандидозный вульвовагинит (КВВ), являются наиболее частыми причинами обращения женщин за медицинской помощью [1]. В общей структуре вагинальных инфекций на долю заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, приходится от 5 до 50 % [2, 3]. По данным Eckert et al. (1998), до 75 % сексуально активных женщин испытывали по крайней мере один эпизод КВВ в течение жизни [2]. Основными жалобами разной степени выраженности при манифестной кандидозной инфекции являются зуд, вагинальный дискомфорт, диспареуния, дизурия, эритема вульвы, густые белые выделения [4]. В 80–90 % случаев возбудителем КВВ является *Candida albicans*. Другие виды кандид хотя и выделяют реже, но с ними связывают неудачи терапии и рецидивирование кандидоза при использовании эмпирических схем без предварительной идентификации возбудителя и определения чувствительности к антимикотическим препаратам.

Практические рекомендации по лечению КВВ включают применение системных антимикотиков путем однократного приема флуконазола в дозе 150 мг, реже назначают кетоконазол, итраконазол и другие препараты в комбинации с местными имидазолами (клотримазол, бутоназол, миконазол, тиоконазол в форме мазей или вагинальных суппозиториях). Однако эффективность однократной дозы системного антимикотика и местного (интравагинального) лечения азолами сопоставима.

В настоящее время не вызывает сомнения ключевая роль эндогенных лактобацилл в под-

держании физиологического состояния влагалищного биотопа женщин репродуктивного возраста. Лактобациллы реализуют свои защитные функции в результате поддержания pH на уровне 4,0–4,5, продукции молочной кислоты, перекиси водорода, обеспечения колонизационной резистентности влагалищного биотопа, иммуномодулирующего действия, выработки лактоцинов и т. д. Доминирующими видами у большинства женщин репродуктивного возраста Санкт-Петербурга являются *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. johnsonii* [5].

Использование лактобацилл в лечении кандидозного вульвовагинита до сих пор обсуждается. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* размножаются в присутствии лактобацилл и вегетируют в одном биотопе. Вероятно, имеет значение вид, а также способ промышленного производства пробиотических лактобацилл.

Если сравнивать терапию с использованием лактобацилл со стандартной пероральной или местной противогрибковой терапией, то преимуществами могут стать снижение риска развития резистентности дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам, уменьшение побочных эффектов и финансовых затрат [6]. По результатам исследования РЕВОЛАКТ-2017, препарат Лактожиналь® может эффективно предотвращать развитие рецидива хронического вульвовагинального кандидоза при его применении в составе двухэтапной терапии КВВ [7]. По результатам многоцентрового открытого неинтервенционного исследования 2018 г., при системной или местной терапии КВВ антимикотиками с последующим применением препарата Лактожиналь® в течение 21 дня было отмечено снижение ре-

цидивов в 7 раз по сравнению с группой контроля, то есть с пациентками, не получавшими терапии пробиотиками [8]. *Lactobacillus casei rhamnosus* 35 (LCR35), входящие в состав препарата Лактожиналь®, благодаря усиленным в процессе производства свойствам обладают подходящими для исследования технологическими характеристиками: способны коагрегировать, оказывают антимикробное действие на дрожжеподобные грибы рода *Candida*, а также способны к конкурентной адгезии на клетках HeLa [9]. В исследовании *in vitro* было показано, что LCR35 в достаточной концентрации подавляют избыточный рост *Candida* во влагалище, обеспечивая колонизационную устойчивость и поддерживая низкий уровень концентрации дрожжевых клеток, что особенно актуально для профилактики кандидоза на фоне антимикробной терапии [10].

Накопленные данные позволяют предполагать синергическое действие лактобацилл и противогрибковых препаратов при лечении КВВ. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучение влияния антимикотических препаратов, применяемых для лечения КВВ, на пробиотический штамм LCR35, входящий в состав вагинальных капсул Лактожиналь®.

Цель нашей работы заключалась в определении чувствительности к антимикотическим препаратам пробиотического штамма *L. rhamnosus*, входящего в состав вагинальных капсул Лактожиналь®, а также чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida* при раздельном и совместном с лактобациллами культивировании.

Материалы и методы

Культивирование LCR35 осуществляли на плотной среде MRS после регидратации лиофильно высушенных микроорганизмов, находящихся в капсуле препарата Лактожиналь®. Выросшие на среде MRS бактерии идентифицировали методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

В качестве тестируемых дрожжеподобных грибов использовали клинические изоляты *C. albicans* и *C. parapsilosis*, выделенные из влагалища.

Чувствительность дрожжеподобных грибов определяли по EUCAST-2018 на модифицированном агаре Мюллера – Хинтона с 40 % глюкозой и метиленовым синим. Использовали диски с флуконазолом (FCA25) и вориконазолом (VOR1) (Oxoid, Великобритания). Чувствительными (S) к флуконазолу считали микроор-

Таблица 1 / Table 1

Результаты тестирования чувствительности *L. rhamnosus*, *C. albicans* и *C. parapsilosis* к антимикотическим препаратам *L. rhamnosus*, *C. albicans* and *C. parapsilosis* antimycotic sensitivity test results

Микроорганизм	EUCAST	Дополнительно
<i>L. rhamnosus</i>	FCA25 R (0 мм) VOR1 R (0 мм)	Итраконазол R (0 мм) Кетоконазол R (0 мм) Клотримазол R (0 мм) Нистатин R (0 мм)
<i>Candida albicans</i>	FCA25 I (18 мм) VOR1 S (17 мм)	Итраконазол R (0 мм) Кетоконазол R (18 мм) Клотримазол S (13 мм) Нистатин S (19 мм)
<i>Candida parapsilosis</i>	FCA25 S (32 мм) VOR1 S (40 мм)	Итраконазол R (10 мм) Кетоконазол S (32 мм) Клотримазол S (26 мм) Нистатин R (15 мм)
<i>L. rhamnosus</i> + <i>Candida albicans</i>	FCA25 I (18 мм) VOR1 S (17 мм)	Итраконазол R (0 мм) Кетоконазол R (19 мм) Клотримазол S (12 мм) Нистатин S (20 мм)
<i>L. rhamnosus</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	FCA25 S (25 мм) VOR1 S (30 мм)	Итраконазол R (10 мм) Кетоконазол S (30 мм) Клотримазол S (18 мм) Нистатин R (15 мм)

Примечание. S — чувствительный (от англ. sensitive); R — устойчивый (от англ. resistant); I — умеренно устойчивый (от англ. intermediate).



Рис. 1. Рост *L. rhamnosus* на чашке с питательной средой MRS

Fig. 1. *L. rhamnosus* growing on MRS agar



Рис. 3. Определение чувствительности *C. albicans* к антимикотическим препаратам диско-диффузионным методом

Fig. 3. Antimycotic sensitivity of *C. albicans* determined by the disk diffusion method



Рис. 2. Отсутствие зон задержки роста *L. rhamnosus* вокруг дисков с антимикотиками

Fig. 2. Absence of growth inhibition zones against *L. rhamnosus* formed around antimycotic discs

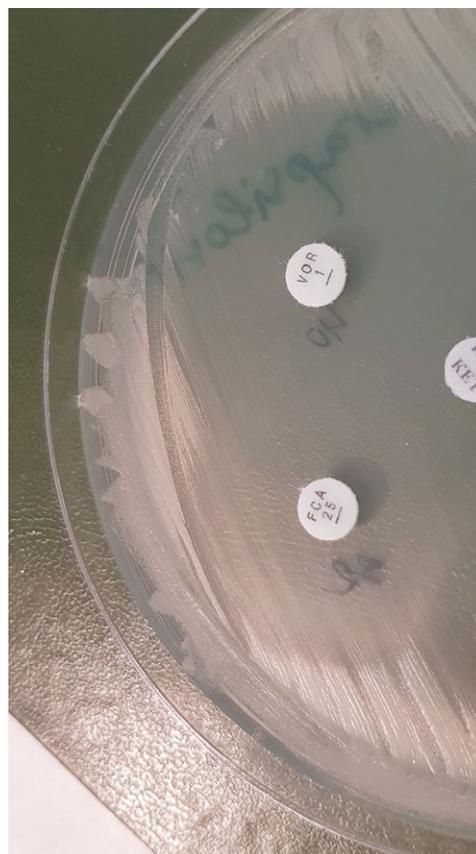


Рис. 4. Зоны задержки роста *C. parapsilosis* вокруг дисков с флуконазолом и вориконазолом

Fig. 4. Presence of growth inhibition zones against *C. parapsilosis* formed around discs with fluconazole and voriconazole

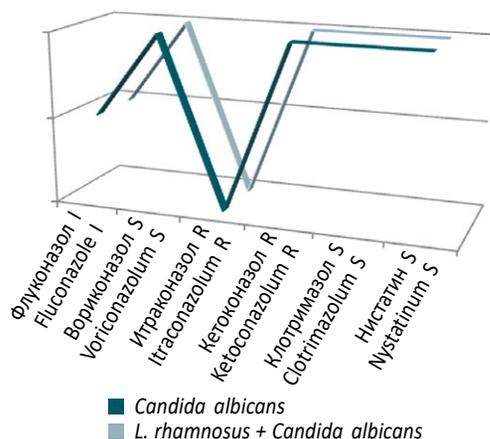


Рис. 5. Отсутствие различий в результатах тестирования чувствительности *C. albicans* к антимикотическим препаратам при раздельном и совместном с *L. rhamnosus* культивировании: S — чувствительный (от англ. sensitive); R — устойчивый (от англ. resistant); I — умеренно устойчивый (от англ. intermediate)

Fig. 5. No differences in the results of testing the antimycotic sensitivity of *C. albicans* in separate and joint cultivation with *L. rhamnosus*: S — sensitive; R — resistant; I — intermediate

ганизмы с зоной задержки больше или равно 19 мм, устойчивыми (R) — менее или равно 14 мм. Чувствительными (S) к вориконазолу считали микроорганизмы с зоной задержки больше или равно 17 мм, устойчивыми (R) — менее или равно 13 мм. Дополнительно определяли чувствительность к набору дисков с антимикотиками (НИЦФ, Россия): итраконазолу 10 мкг, кетоконазолу 20 мкг, клотримазолу 10 мкг, нистатину 80 ЕД. Производитель рекомендует следующие параметры интерпретации зон задержки роста: итраконазол R ≤ 13 мм, S ≥ 19 мм; кетоконазол R ≤ 19 мм, S ≥ 26 мм; клотримазол — S ≥ 12 мм; нистатин S ≥ 18 мм.

Результаты

Размеры зон задержки роста тестируемых микроорганизмов представлены в табл. 1.

Результат культивирования LCR35 представлен на рис. 1. Видно, что на плотной питательной среде MRS бактерии дают сплошной рост. Количество выросших лактобацилл составило 10^{11} КОЕ/мл. При проведении теста чувствительности *L. rhamnosus* к антимикотикам установлено, что этот вид лактобацилл устойчив ко всем препаратам (рис. 2).

При тестировании *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* с использованием диско-диффузионного метода выявлено, что все исследованные антимикотические препараты эффек-

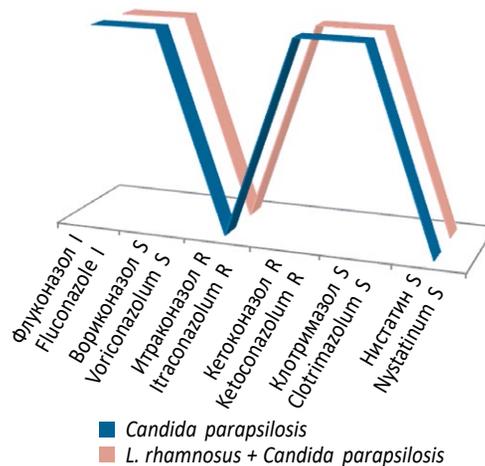


Рис. 6. Отсутствие различий в результатах тестирования чувствительности *C. parapsilosis* к антимикотическим препаратам при раздельном и совместном с *L. rhamnosus* культивировании: S — чувствительный (от англ. sensitive); R — устойчивый (от англ. resistant); I — умеренно устойчивый (от англ. intermediate)

Fig. 6. No differences in the results of testing the antimycotic sensitivity of *C. parapsilosis* in separate and joint cultivation with *L. rhamnosus*: S — sensitive; R — resistant; I — intermediate

тивно действуют на эти дрожжеподобные грибы (рис. 3, 4).

Совместное культивирование дрожжеподобных грибов с LCR35 не повлияло на чувствительность *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* к антимикотическим препаратам (рис. 5, 6).

Обсуждение

Ross et al. (1995) изучали *in vitro* влияние на моделируемую вагинальную экосистему дрожжеподобных грибов *C. albicans* и антимикотического препарата клотримазол. Моделируемая экосистема представляла собой смесь ацидофильных микроорганизмов, которые ассоциированы с нормальной вагинальной микрофлорой. Исследователи установили, что после добавления к модели *C. albicans* количество *Lactobacillus acidophilus* и других компонентов нормальной микрофлоры влагалища уменьшилось. После добавления клотримазола в модель с кандидами содержание компонентов нормальной микрофлоры продолжало снижаться вплоть до их полного исчезновения в течение 48 ч. Аналогичное исчезновение *L. acidophilus* наблюдалось через 5 дней после добавления клотримазола в модель без внесения дрожжеподобных грибов. Несмотря на то что поведение микроорганизмов *in vitro* нельзя полностью переносить в условия человеческого организма, эти результаты подтверждают необ-

ходимость восстановления лактобациллярной микрофлоры одновременно с местным лечением антимикотическими препаратами [3].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Швеции, показало более низкий процент рецидивов и жалоб на неприятные выделения из влагалища у женщин, получавших капсулы с *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. casei* subsp. *rhamnosus* и *P. acidilactici* после обычного лечения бактериального вагиноза и/или КВВ [11].

Авторы следующего исследования сообщают о безопасном и эффективном адьювантном подходе для уменьшения симптомов и рецидивов КВВ при использовании смеси *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* и бычьего лактоферрина [12].

Полученные нами данные коррелируют с результатами, опубликованными в работе P.R. De Gregorio [13]. Авторы исследовали *in vitro* антимикробные свойства тридцати вагинальных штаммов лактобацилл и одиннадцати вагинальных клинических изолятов *Candida*. Кроме этого, на мышинной экспериментальной модели изучали эффект интравагинального применения штаммов *L. reuteri* или *L. rhamnosus* после заражения *Candida albicans*. Лактобациллы *in vitro* и *in vivo* оказывали противомикробное действие на дрожжеподобные грибы, что позволяет предположить, что они могут быть перспективными кандидатами для профилактики КВВ.

Вызывают интерес исследования, посвященные изучению влияния пробиотических штаммов лактобацилл на формирование биопленок. Например, получены данные, что изоляты *L. paracasei*, *L. rhamnosus* и *L. fermentum* проявляют выраженные ингибирующие свойства в отношении *C. albicans*. Совместная инкубация приводила к задержке формирования биопленки и замедлению образования псевдомицелия [14].

Несмотря на то что ряд работ демонстрирует клиническую эффективность лактобацилл против дрожжеподобных грибов рода *Candida*, для более четкого представления механизмов этого действия нужны дальнейшие исследования. Получены результаты по изучению антиканديدозной активности модельного пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG для определения молекулярных взаимодействий. Авторы обнаружили, что *L. rhamnosus* GG может влиять на рост, морфогенез и адгезию *Candida*. В дополнение к этому полученные ими

данные показывают, что очищенный экзополисахарид (EPS) лактобацилл может мешать образованию псевдомицелия и адгезии к эпителиальным клеткам [15].

Ранее нами были обнаружены явные конкурентные взаимоотношения LCR35 с *C. albicans* и *C. glabrata*. При совместной инкубации штамм LCR35 в составе препарата Лактожиналь® оказывал ингибирующее действие на дрожжевые грибы рода *Candida* в отсутствие антимикотиков [10].

Результаты данного исследования демонстрируют невосприимчивость пробиотического штамма LCR35 к большинству антимикотических препаратов, применяемых в практике, что позволяет рассматривать Лактожиналь® в качестве рекомендуемого препарата в комбинированной терапии КВВ. Хотя мы не выявили *in vitro* изменения чувствительности дрожжеподобных грибов к антимикотикам при совместном тестировании, это не отрицает наличия синергизма при одновременном применении пробиотиков и антимикотиков в вагинальной экосистеме за счет проявления защитных функций экзогенных и эндогенных лактобацилл наряду с действием антимикотических препаратов.

Ввиду возрастающей резистентности грибов рода *Candida* к антимикотикам потенцирующее антимикотическое действие лактобацилл может приобретать большее клиническое значение и перспективен для дальнейшего исследования.

Заключение

Пробиотический штамм *L. rhamnosus*, входящий в состав вагинальных капсул Лактожиналь®, устойчив к антимикотическим препаратам и не оказывает отрицательного влияния на чувствительность тестируемых дрожжеподобных грибов к антимикотикам.

Литература

1. Overman BA. The vagina as an ecologic system. Current understanding and clinical applications. *J Nurse Midwifery*. 1993;38(3):146-151. [https://doi.org/10.1016/0091-2182\(93\)90038-i](https://doi.org/10.1016/0091-2182(93)90038-i).
2. Eckert L, Hawes SE, Stevens CE, et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol*. 1998;92(5):757-765. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00264-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00264-6).
3. Ross RA, Lee ML, Onderdonk AB. Effect of *Candida albicans* infection and clotrimazole treatment on vaginal microflora *in vitro*. *Obstet Gynecol*. 1995;86(6):925-930. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00318-1](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00318-1).

4. Ringdahl EN. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician*. 2000;61(11):3306-3312, 3317.
5. Будилова О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 24–32. [Budilovskaya OV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, et al. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):24-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD66224-32>.
6. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA*. 1996;275(11):870-876. <https://doi.org/10.1001/jama.275.11.870>.
7. Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П., и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ) // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 136–142. [Bashmakova NV, Volkova NY, Gnatko EP, et al. Probiotics for prophylaxis of vulvovaginal candidiasis relapses: Results of the international multicenter open-label REVOLACT study. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2017;(6):136-142. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.136-42>.
8. Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базица М.И., и др. Лактобактерии LCR35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования) // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 132–140. [Manukhin IB, Abashova EI, Bazina MI, et al. Lactobacteria LCR35 for prevention of relapse of vulvovaginal candidiasis: results of the multicenter open noninterventional study. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2018;(12):132-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140>.
9. Verdenelli MC, Coman MM, Cecchini C, et al. Evaluation of antipathogenic activity and adherence properties of human *Lactobacillus* strains for vaginal formulations. *J Appl Microbiol*. 2014;116(5):1297-1307. <https://doi.org/10.1111/jam.12459>.
10. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus* // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 7. – С. 79–83. [Savicheva AM, Rybina EV. *In vitro* study of the growth, reproduction, antibiotic resistance, and competitive relationships of a *Lactobacillus casei rhamnosus* strain. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2014;(7):79-83. (In Russ.)]
11. Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect*. 2010;12(10):691-699. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.04.010>.
12. Russo R, Superti F, Karadja E, et al. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019;62(4):328-335. <https://doi.org/10.1111/myc.12883>.
13. De Gregorio PR, Silva JA, Marchesi A, et al. Anti-Candida activity of beneficial vaginal lactobacilli in *in vitro* assays and in a murine experimental model. *FEMS Yeast Res*. 2019;19(2). <https://doi.org/10.1093/femsyr/foz008>.
14. Rossoni RD, de Barros PP, de Alvarenga JA, et al. Antifungal activity of clinical *Lactobacillus* strains against *Candida albicans* biofilms: identification of potential probiotic candidates to prevent oral candidiasis. *Biofouling*. 2018;34(2):212-225. <https://doi.org/10.1080/08927014.2018.1425402>.
15. Allonsius CN, van den Broek MFL, De Boeck I, et al. Interplay between *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Candida* and the involvement of exopolysaccharides. *Microb Biotechnol*. 2017;10(6):1753-1763. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12799>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Елена Владимировна Спасибова — врач-бактериолог лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** elena.rybina@gmail.com.

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

Elena V. Spasibova — MD. The Laboratory of Microbiology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Assistant. The Department of Clinical Laboratory Diagnostics. The Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** elena.rybina@gmail.com.

Alevtina M. Savicheva — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, the Head of the Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics. The Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.