

© А.М. Савичева, Е.В. Рыбина, 2014

А.М. САВИЧЕВА, Е.В. РЫБИНА

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* РОСТА, РАЗМНОЖЕНИЯ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, КОНКУРЕНТНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ШТАММА *LACTOBACILLUS CASEI RHAMNOSUS*

ФГБУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель исследования. Определение количества *Lactobacillus casei rhamnosus*, входящих в состав препарата лактожиналь (BESINS Healthcare, Бельгия), pH питательной среды при размножении этих лактобацилл, а также исследование антибиотикорезистентности и конкурентных взаимодействий с дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Материал и методы. Исследована лиофилизированная культура лактобацилл *Lactobacillus casei rhamnosus* и 10 клинических штаммов дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, 2 штамма *C. krusei*, 3 штамма *C. glabrata*. В процессе размножения *L. c. rhamnosus* в течение первых суток исследовали pH жидкой питательной среды MRS. Чувствительность лактобацилл к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом. При совместном культивировании лактобацилл и дрожжеподобных грибов определяли ингибирующие свойства *L. c. rhamnosus* по отношению к дрожжеподобным грибам рода *Candida* в течение 24–72 ч.

Результаты. Пробиотический препарат лактожиналь содержит в своем составе живые бактерии *L. c. rhamnosus* в концентрации 10^{11} КОЕ/мл, способные в течение первых суток снижать pH, а также угнетать рост дрожжеподобных грибов, резистентные к антимикробным препаратам, наиболее часто используемым в акушерстве и гинекологии.

Заключение. Лактожиналь может быть использован для восстановления нарушенного микробиоценоза влагалища как у небеременных, так и у беременных женщин в любые сроки беременности.

Ключевые слова: лактожиналь, лактобациллы, *Lactobacillus casei rhamnosus*, дрожжеподобные грибы *Candida*, антибиотикорезистентность.

A.M. SAVICHEVA, E.V. RYBINA

IN VITRO STUDY OF THE GROWTH, REPRODUCTION, ANTIBIOTIC RESISTANCE, AND COMPETITIVE RELATIONSHIPS OF A *LACTOBACILLUS CASEI RHAMNOSUS* STRAIN

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg

Objective. To determine the number of *Lactobacillus casei rhamnosus* entering the composition of lactoginal (BESINS Healthcare, Belgium) and the pH value of the culture medium during regeneration of these lactobacilli and to study their antibiotic resistance and competitive relationships with yeast-like fungi of the *Candida* genus.

Subject and methods. The lyophilized cultures of *Lactobacillus casei rhamnosus* and 10 clinical yeast-like *Candida albicans* fungus strains, 2 *C. krusei* strains, and 3 *C. glabrata* strains were investigated. The pH of the liquid MRS medium was measured during *L. c. rhamnosus* regeneration during the first 24 hours. The antibiotic susceptibility of lactobacilli was determined by the disk-diffusion method. The inhibitory properties of *L. rhamnosus* against yeast-like *Candida* fungi were determined during 24–72 hours after concomitantly culturing lactobacilli and yeast-like fungi.

Results. The probiotic lactoginal contains live *L. c. rhamnosus* bacteria at a concentration of 10^{11} CFU/ml, which are able within the first 24 hours to decrease pH and to suppress the growth of yeast-like fungi resistant to antibiotics that are most commonly used in obstetrics and gynecology.

Conclusion. Lactoginal may be used to restore impaired vaginal microbiocenosis in both nonpregnant and pregnant women in any pregnancy periods.

Key words: lactoginal, lactobacilli, *Lactobacillus casei rhamnosus*, yeast-like *Candida* fungi, antibiotic resistance.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье организма-хозяина [1]. Пробиотики в основном характери-

зуются своими особенностями *in vitro* [2]. Отбор пробиотиков основан на наличии у них генетической стабильности и на характеристиках фенотипа,

способности к адгезии к слизистым оболочкам и к конкурентному вытеснению патогенных микроорганизмов, в том числе способности к выработке веществ с противомикробным действием [3–6].

L. Grzeskowiak и соавт. в 2010 г. показали, что отдельные штаммы *Lactobacillus casei rhamnosus*, выделенные из различных продуктов, обладают отличными от исходного штамма способностями к нарушению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам и к влиянию на патогенные микроорганизмы путем их вытеснения и ингибирования [7].

L. c. rhamnosus Lcr35 представляет собой широко известный пробиотический штамм, чьи характеристики *in vitro* и *in vivo* хорошо изучены [8–11]. Пробиотик Lcr35 используется с профилактическими и лечебными целями при показаниях.

Целью нашего исследования стало определение количества *Lactobacillus casei rhamnosus*, входящих в состав препарата лактожиналь (BESINS Healthcare, Бельгия), рН питательной среды при размножении этих лактобацилл, а также изучение антибиотикорезистентности и конкурентных взаимодействий с дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Материал и методы исследования

Использованные бактериальные штаммы

В исследование включена лиофилизированная культура лактобацилл *Lactobacillus casei* вариант *rhamnosus* Döderlein (Lcr35), которая входит в состав препарата лактожиналь. Десятикратные разведения исследуемого штамма лактобацилл вносили в пробирки с жидкой питательной средой MRS (HiMedia, Индия), инкубировали при 37 °С в атмосфере, содержащей 10% CO₂. При росте лактобацилл высевали исследуемый материал на чашки Петри с плотной питательной средой (Columbia agar Base, Oxoid, Великобритания) с 5% дефибринированной крови человека и сыворотки крупного рогатого скота (Биолот, Россия), инкубировали также при 37 °С в атмосфере, содержащей 10% CO₂. Получали изолированные колонии лактобацилл, микроорганизмы идентифицировали микроскопическим методом с окраской препаратов по Граму и методом MALDI-TOF спектрометрии на приборе с программным обеспечением BioType (BRUKER Daltonics, Германия). В качестве контроля 1 использовали питательную среду MRS (HiMedia, Индия), в которую не вносили культуру лактобацилл; в качестве контроля 2 использовали физиологический раствор, в который вносили культуру *L. c. rhamnosus*.

Клинические штаммы дрожжеподобных грибов культивировали в жидкой питательной среде Сабуро (НИЦФ, Россия) при 37 °С до конечной концентрации 10⁸ КОЕ/мл. В исследование были включены 10 штаммов *Candida albicans*, 2 штамма *C. krusei*, 3 штамма *C. glabrata*.

Определение уровня рН в процессе роста и накопления биомассы *Lactobacillus casei* вариант *rhamnosus* Döderlein (LCR35) *in vitro*

Исследовали рН жидкой питательной среды MRS в процессе роста *Lactobacillus casei rhamnosus* в первые пять часов и с 23 до 29 ч инкубации с помощью портативного лабораторного рН-метра (HANNA,

Германия). В качестве контроля 1 и 2 использовали жидкую питательную среду MRS без лактобацилл и культуру *Lactobacillus casei rhamnosus* в физиологическом растворе.

Определение *in vitro* чувствительности штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*, входящего в состав препарата лактожиналь, к антибактериальным препаратам

Суточную культуру *Lactobacillus casei rhamnosus*, выращенную на плотной питательной среде, помещали в физиологический раствор, доводили до 0,5 единиц мутности по McFarland. Полученную суспензию помещали на поверхность плотной питательной среды Мюллер–Хинтон (сухая основа BioRad, США) с добавлением 5% дефибринированной крови человека и сыворотки крупного рогатого скота (Биолот, Россия). Антибиотикорезистентность лактобацилл определяли диско-диффузионным методом [12]. Диски с антимикробными препаратами (Oxoid, Великобритания) помещали на поверхность плотной питательной среды с использованием диспенсера того же производителя.

В набор для определения антибиотикорезистентности лактобацилл входили диски, содержащие следующие концентрации антимикробных препаратов: пенициллин 6 мкг, ампициллин 10 мкг, амоксициллин 20 мкг + клавуланат 10 мкг, карбенициллин 100 мкг, гентамицин 10 мкг, нетилмицин 30 мкг, хлорамфеникол 30 мкг, офлоксацин 5 мкг, ципрофлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, цефазолин 30 мкг, цефтазидим 30 мкг, цефотаксим 30 мкг, эритромицин 15 мкг, азитромицин 15 мкг, клиндамицин 2 мкг, метронидазол 5 мкг. Измерение и интерпретацию зон задержки роста проводили на микробиологическом анализаторе BioMic V3 (Giles Scientific, США) с использованием Таблиц EUCAST и CLSI [13, 14].

Определение ингибирующих свойств *Lactobacillus casei rhamnosus* по отношению к дрожжеподобным грибам рода *Candida*

Использована суточная культура *Lactobacillus casei rhamnosus* и суточная культура 10 клинических штаммов *C. albicans*, 2 штаммов *C. krusei*, 3 штаммов *C. glabrata*. Каждую культуру дрожжеподобных грибов соединяли с культурой лактобацилл в равных частях. Конечная концентрация бактерий – 10⁸ КОЕ/мл. В качестве отрицательного контроля использовали жидкие питательные среды для культивирования лактобацилл и дрожжеподобных грибов. В качестве положительного контроля использовали жидкую питательную среду Сабуро (НИЦФ, Россия) с выращенными штаммами дрожжеподобных грибов, культивируемых без лактобацилл, и среду MRS с выращенными лактобациллами без дрожжеподобных грибов. Количество дрожжеподобных грибов определяли на плотной питательной среде Chromogenic *Candida* agar (Oxoid, Великобритания) после посева из жидких питательных сред количественным методом Gold через 24, 48 и 72 ч. Результаты учитывали до совместного культивирования лактобацилл и дрожжеподобных грибов, сразу после соединения культур лактобацилл и дрожжеподобных грибов и через 24, 48, 72 ч культивирования при 37 °С в атмосфере, содержащей 10% CO₂. При этом определяли рН

питательной среды и количество дрожжеподобных грибов.

Результаты исследования

Определение жизнеспособности, количества и численности культуры штамма лактобацилл, входящих в состав препарата лактожиналь (BESINS Healthcare, Бельгия)

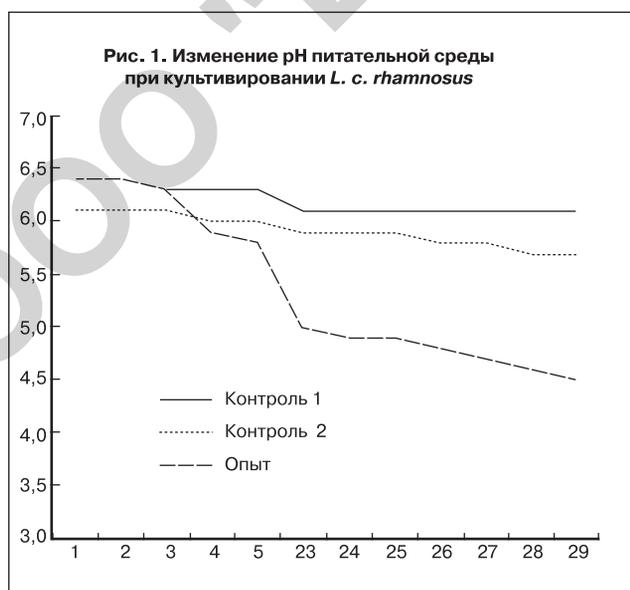
На среде MRS отмечали рост лактобацилл во всех пробах. На Columbia agar был отмечен однородный рост мелких полупрозрачных колоний 1–2 мм в диаметре с зоной гемолиза разной степени выраженности. Морфология выделенных микроорганизмов была типичной для лактобацилл: грамположительные палочки с ровными краями, не образующие спор, расположенные хаотично. По результатам MALDI-TOF масспектрометрии с дальнейшим сравнением с базой данных масспектров BioTyper бактерии идентифицированы как *Lactobacillus rhamnosus*. Количество жизнеспособных бактерий составило 10^{11} КОЕ/мл. Препарат лактожиналь содержит чистую культуру *Lactobacillus casei rhamnosus* в достаточно большом количестве.

Определение *in vitro* уровня рН питательной среды в процессе роста и накопления биомассы лактобацилл, входящих в состав препарата лактожиналь

По мере накопления биомассы лактобацилл и продуктов их жизнедеятельности в питательной среде MRS происходило снижение рН с 6,5 до 4,5 при наблюдении в течение 29 ч культивирования. Уровень рН питательной среды MRS без лактобацилл (контроль 1) и рН физиологического раствора с культурой лактобацилл, в котором они не размножались (контроль 2), оставался на уровне 5,7–6,4. Результаты определения рН представлены на рис. 1.

Определение чувствительности штамма *Lactobacillus c. rhamnosus* к антибактериальным препаратам *in vitro*, наиболее часто назначаемым в гинекологической практике

Как видно из результатов исследования, представленных в таблице, *L. c. rhamnosus* оказались чув-



ствительными к пенициллинам, аминогликозидам, хлорамфениколу, фторхинолонам. Резистентны эти лактобациллы к цефалоспорином I и III поколения, макролидам, линкозамидам, метронидазолу.

Оценка ингибирующего действия *L. c. rhamnosus* на дрожжеподобные грибы рода *Candida*

При совместном культивировании *L. c. rhamnosus* и разных штаммов и видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* уровень рН через 24, 48 и 72 ч был в пределах 3,5. При культивировании только лактобацилл рН питательной среды также был в этих пределах. При культивировании дрожжеподобных грибов рода *Candida* и в двух отрицательных контролях уровень рН колебался от 6,5 до 7,5 в течение 72 ч инкубации (рис. 2 см. на вклейке).

На рис. 3 (см. на вклейке) представлены данные совместного культивирования 10 штаммов *C. albicans* и *L. c. rhamnosus* в течение 72 ч. Из данных, представленных на этом рисунке, видно, что при начальной концентрации *C. albicans* 10^8 КОЕ/мл через 72 ч культивирования количество этих дрожжеподобных грибов значительно снижается — до 10^6 , 10^4 и 10^3 КОЕ/мл. Концентрация одного штамма *C. albicans* через 72 ч была сведена к нулю, этот штамм *C. albicans* в присутствии *L. c. rhamnosus* погиб.

На рис. 4 (см. на вклейке) представлены данные совместного культивирования в течение 72 ч 2 штаммов *C. krusei*, 3 штаммов *C. glabrata* и *L. c. rhamnosus*. Для разных штаммов этих видов дрожжеподобных грибов были получены разные результаты. Оба штамма *C. krusei* сохранили свою концентрацию 10^8 КОЕ/мл в течение 72 ч инкубации. Что касается *C. glabrata*, то под воздействием *L. c. rhamnosus* их концентрация была снижена через 72 ч совместного инкубирования с 10^8 КОЕ/мл

Таблица. Результаты определения чувствительности *L. c. rhamnosus in vitro* к антимикробным препаратам

Группа антимикробных препаратов	Название антибиотика	Результат
Пенициллины	Пенициллин	S
	Ампициллин	S
	Амоксициллин с клавулановой кислотой	S
	Карбенициллин	S
Аминогликозиды	Гентамицин	S
	Нетилмицин	S
Хлорамфеникол	Хлорамфеникол	S
Фторхинолоны	Офлоксацин	S
	Ципрофлоксацин	S
	Левофлоксацин	S
Цефалоспорины I и III поколения	Цефазолин	R
	Цефтазидим	R
	Цефотаксим	R
Макролиды	Эритромицин	R
	Азитромицин	R
Линкозамиды	Клиндамицин	R
Метронидазол	Метронидазол	R

Примечание. R – устойчивы, S – чувствительны.

до 10^6 КОЕ/мл для одного штамма и до нуля для двух штаммов.

Обсуждение

Лактобациллы составляют основу физиологического микробиоценоза влагалища. Они формируют колонизационную резистентность влагалища, участвуют в контроле вагинальной микрофлоры, конкурируя с другими микроорганизмами за адгезию к эпителиальным клеткам, разрушая, таким образом, биопленку, состоящую из патогенных микроорганизмов и/или ингибируя рост потенциальных патогенных микроорганизмов. Применение пробиотических препаратов, в состав которых входят штаммы лактобацилл, способных колонизировать влагалище при нарушенном микробиоценозе, особенно после или на фоне применения антибактериальных препаратов, представляет интерес как в отношении профилактики, так и в отношении лечения дисбиотических состояний влагалища [15, 16].

Исследование количества и качества лактобацилл, входящих в состав современных пробиотических препаратов, позволяет предлагать пробиотики, содержащие живые, ферментативно активные лактобациллы, способные к адгезии на эпителиальные клетки и к размножению в вагинальном биотопе. В состав препарата лактожиналь входит лиофилизированная культура лактобацилл *Lactobacillus casei* вариант *rhamnosus Döderlein* (Lcr35). В литературе описаны исследования по изучению адгезивных свойств этих лактобацилл. Нам было важно доказать наличие живых бактерий в достаточном количестве (более 10^{11} КОЕ/мл), способных колонизировать вагинальный эпителий. В 2008 г. S. Coudeyras, G. Jugie, M. Vermerie и C. Forestier показали, что именно эти штаммы лактобацилл способны *in vitro* к специфической и быстрой (в течение 1 ч) адгезии к клеткам влагалища, экзо- и эндоцервикса [8]. Авторы сделали вывод, что адгезия лактобацилл к клеткам эпителия влагалища может привести к колонизации слизистой оболочки влагалища и, таким образом, ограничить избыточный рост патогенных микроорганизмов.

Второй главной особенностью потенциальных пробиотиков является прямое подавление роста и размножения патогенных и условно патогенных микроорганизмов. В ходе исследования F. Atassi и соавт. (2006) было показано, что исследуемый штамм лактобацилл обладает бактерицидной активностью в отношении *P. bivia* и *G. vaginalis*. Авторы показали, что бактерицидная активность лактобацилл в отношении двух указанных видов микроорганизмов влагалища зависела от штамма и проявлялась в течение первых часов совместного культивирования [17]. Механизмы, лежащие в основе этой активности, не установлены, но, вероятно, они многофакторные и могут включать продукцию лактобациллами перекиси водорода, молочной кислоты и веществ с антибактериальным действием.

В нашем исследовании мы выявили явные конкурентные взаимоотношения дрожжеподобных гри-

бов рода *Candida* и *L. c. rhamnosus*. Особенно это относится к *C. albicans* и *C. glabrata*. Ранее M. Strus и соавт. (2005) отметили, что у некоторых штаммов лактобацилл был выявлен ингибирующий эффект в отношении *C. albicans* [18]. Угнетая избыточный рост *Candida* во влагалище, лактобациллы могут обеспечивать колонизационную устойчивость и поддерживать низкий уровень концентрации дрожжевых клеток, что особенно актуально для профилактики развития кандидоза на фоне антибактериальной терапии.

Обнадеживающие результаты получены нами при определении антибиотикорезистентности *L. c. rhamnosus*. Неудивительно, что эти лактобациллы чувствительны к пенициллинам. Это грамположительные микроорганизмы, а как известно, пенициллины действуют на клеточную стенку всех грамположительных бактерий. Следует отметить и подчеркнуть, что *L. c. rhamnosus* устойчивы к клиндамицину и метронидазолу. Эти антибактериальные препараты применяются для лечения бактериального вагиноза. Для лечения ряда инфекций, передаваемых половым путем, таких как хламидиоз, инфекции, ассоциированные с *Mycoplasma genitalium*, часто применяются макролиды. Эти лактобациллы устойчивы к наиболее часто применяемым макролидам. Поэтому перспективно заключение о том, что лактожиналь, содержащий *L. c. rhamnosus* в высокой концентрации, может быть использован не только в качестве препарата для восстановления нарушенного микробиоценоза влагалища после назначения антибиотиков, но и сразу на фоне антибактериальной терапии.

В результате клинических исследований по применению интравагинальных лактобацилл рядом исследователей сделано заключение, что это может привести к увеличению количества лактобацилл во влагалище и к восстановлению вагинальной микрофлоры до нормального состояния. L. Petricevic и A. Witt (2008) в ходе клинического исследования показали, что интравагинальное применение лактобацилл улучшает восстановление микрофлоры влагалища после лечения бактериального вагиноза антибиотиками [19].

Заключение

Поддержание или восстановление физиологического состава микрофлоры влагалища с применением правильно выбранных штаммов лактобацилл может быть ценным в профилактике и лечении инфекций мочеполовой системы у женщин. Пробиотический препарат лактожиналь, содержащий в своем составе живые бактерии *L. c. rhamnosus* в достаточной концентрации, которые способны угнетать рост дрожжеподобных грибов и резистентны к группам антимикробных препаратов, наиболее часто используемым в акушерстве и гинекологии, является весьма перспективным для профилактики бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. Этот препарат может быть использован для восстановления нарушенного микробиоценоза влагалища как у небеременных, так и у беременных женщин в любые сроки беременности.

Литература

1. Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2002; 34 p.
2. *Evrard B., Coudeyras S., Dosgilbert A., Charbonnel N., Alame' J., Tridon A., Forestier C.* Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *PLoS One.* 2011; 6(4): e18735.
3. *Ding W.K., Shah N.P.* Effect of various encapsulating materials on the stability of probiotic bacteria. *J. Food Sci.* 2009; 74(2): 100-7.
4. *Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Moller P.L., Michaelsen K.F.* et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999; 65(11): 4949-56.
5. *Lepargneur J.-P., Rousseau V.* Rôle protecteur de la flore de Doderlein. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2002; 31(5): 485-94.
6. *Saarela M., Virkajärvi I., Alakomi H.L., Mattila-Sandholm T., Vaari A., Suomalainen T., Mättö J.* Influence of fermentation time, cryoprotectant and neutralization of cell concentrate on freeze-drying survival, storage stability, and acid and bile exposure of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* cells produced without milk-based ingredients. *J. Appl. Microbiol.* 2005; 99(6): 1330-9.
7. *Grześkowiak L., Isolauri E., Salminen S., Gueimonde M.* Manufacturing process influences properties of probiotic bacteria. *Br. J. Nutr.* 2011; 105(6): 887-94.
8. *Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C.* Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008; 2008: 549640.
9. *Coudeyras S., Marchandin H., Fajon C., Forestier C.* Taxonomic and strain-specific identification of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* 35 within the *Lactobacillus casei* group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74(9): 2679-2689.
10. *Forestier C., De Champs C., Vatoux C., Joly B.* Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res. Microbiol.* 2001; 152(2): 167-73.
11. *De Champs C., Maroncle N., Balestrino D., Rich C., Forestier C.* Persistence of colonization of intestinal mucosa by a probiotic strain *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* Lcr35, after oral consumption. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(3): 1270-3.
12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4.2.1890-04. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6(4): 306-59. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics: Guidelines MUK 4.2.1890-04. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2004; 6(4): 306-59.]
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0. 2014; 79 p.
14. Disc diffusion supplemental tables. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007; 34-161.
15. *Falagas M. E., Betsi G. I., Athanasiou S.* Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13(7): 657-64.
16. *Kern A.M., Bohbot J.M., Cardot J.M.* Preventive treatment of vulvovaginal candidiasis with a vaginal probiotics (*Gynophilus® -Lcr Regenerans®*): results of the Candiflore observational study. *La Lettre du Gynécologue.* 2012; no. 370.
17. *Atassi F., Brassart D., Grob P., Graf F., Servin A.L.* *Lactobacillus* strains isolated from the vaginal microbiota of healthy women inhibit *Prevotella bivia* and *Gardnerella vaginalis* in coculture and cell culture. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006; 48(3): 424-32.
18. *Strus M., Kucharska A., Kukla G., Brzywczy-Włoch M., Maresz K., Heczko P.B.* The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties against *Candida*. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2005; 13(2): 69-75.
19. *Petricevic L., Witt A.* The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2008; 115(11): 1369-74.

Поступила 21.05.2014

Сведения об авторах:

Савичева Алевтина Михайловна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией микробиологии ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (921) 944-15-47. E-mail: savitcheva@mail.ru

Рыбина Елена Владимировна, врач-бактериолог лаборатории микробиологии ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН.

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (911) 220-15-44.

E-mail: elena.rybina@gmail.com

About the authors:

Savitcheva Alevtina Mikhailovna, MD, professor, head of Laboratory of Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line 3. Tel.: +79219441547. E-mail: savitcheva@mail.ru

Rybina Elena Vladimirovna, bacteriologist, laboratory of microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line 3. Tel. +79112201544. E-mail: elena.rybina@gmail.com