

In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола

А.М. Савичева^{1,2}, Е.В. Шипицына^{1,2}, Е.В. Спаськова^{1,2}

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

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



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: определение *in vitro* чувствительности микроорганизмов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста, к комбинированному препарату местного действия на основе метронидазола и клотримазола.

Дизайн: экспериментальное исследование.

Материалы и методы. Всего протестировали 421 изолят микроорганизмов влагалища: дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*); бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ) (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*); грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), грамположительных бактерий (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp.), лактобацилл (*Lactobacillus iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*). Для определения чувствительности микроорганизмов к препарату использовали агар Мюллера — Хинтона, препарат наносили калиброванной петлей объемом 10 мкл, учет результатов проводили визуально, измеряя диаметр зоны задержки роста после инкубации в течение 24 ч при температуре 37°C.

Результаты. Все протестированные изоляты двух видов рода *Candida*, а также изоляты *G. vaginalis* и *A. vaginae* были чувствительны к исследуемому препарату. Показатели чувствительности разных видов лактобацилл существенно варьировали. Все изоляты грамотрицательных и грамположительных бактерий были резистентны к препарату.

Заключение. Интравагинальный антимикробный препарат на основе метронидазола и клотримазола обладает высокой антимикробной *in vitro* активностью в отношении ключевых микроорганизмов, задействованных в развитии БВ (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и кандидозного вульвовагинита (*C. albicans* и *C. glabrata*), и не действует на основные виды лактобацилл — *L. crispatus* и *L. iners*.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, метронидазол/клотримазол, *in vitro* чувствительность микроорганизмов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спаськова Е.В. *In vitro* чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 65–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68

In vitro Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole

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

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine; 3 Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, Russian Federation 194100

Study Objective: To determine the *in vitro* sensitivity of microorganisms isolated from the vaginas of women of reproductive age to a combination topical preparation based on metronidazole and clotrimazole.

Study Design: This was an experimental study.

Materials and Methods: A total of 421 isolates of microorganisms were evaluated in the study, including *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*); bacteria associated with bacterial vaginosis (BV) (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*); Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.); Gram-positive bacteria (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp.); and lactobacilli (*Lactobacillus iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*). Microbial sensitivity to the study preparation was assessed using Mueller-Hinton agar. The study drug was applied with a 10 µL calibrated loop. Plates were read visually by measuring the diameters of zones of inhibition after incubation for 24 hours at 37°C.

Савичева Алевтина Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8007-2630. E-mail: savitcheva@mail.ru

Спаськова Елена Владимировна — врач-бактериолог лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3585-8770. E-mail: elena.yubina@gmail.ru

Шипицына Елена Васильевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7660-7068. E-mail: shipitsyna@inbox.ru

Study Results: All of the isolates tested from the two species of the genus *Candida*, *G. vaginalis*, and *A. vaginae* were sensitive to the study drug. The sensitivity of the various *Lactobacillus* species differed considerably. All of the isolates from the Gram-negative and Gram-positive bacteria were resistant to the study drug.

Conclusion: The intravaginal antimicrobial preparation based on metronidazole and clotrimazole examined in this study is highly active *in vitro* against the key microorganisms responsible for BV (*G. vaginalis* and *A. vaginae*) and *Candida* vulvovaginitis (*C. albicans* and *C. glabrata*), and has no effect on the main *Lactobacillus* species (*L. crispatus* and *L. iners*).

Keywords: vaginal microbiota, bacterial vaginosis, *Candida* vulvovaginitis, metronidazole/clotrimazole, *in vitro* microbial sensitivity.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Savicheva A.M., Shipitsyna E. V., Spasibova E.V. *In vitro* Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 65–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68

Вагинальные инфекции, к числу которых относят бактериальный вагиноз (БВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ), трихомоноз, аэробный (неспецифический) вагинит, являются основной причиной патологических вагинальных выделений. Вагинальные инфекции не только существенно снижают качество жизни женщины, но также ассоциированы с рядом воспалительных заболеваний репродуктивного тракта и становятся одной из частых причин развития инфекционных осложнений беременности.

Самые частые инфекционные заболевания влагалища — БВ и КВВ, которые в совокупности отвечают за большинство случаев патологических вагинальных выделений [1]. БВ — это полимикробный клинический синдром, для которого характерно замещение физиологической лактобациллярной микрофлоры влагалища другими микроорганизмами, главным образом анаэробными. Несмотря на то что с БВ ассоциирован целый спектр бактерий, результаты многих работ показали, что важнейшими маркерами БВ являются *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [2].

КВВ вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*. До 85% случаев КВВ обусловлены *C. albicans*, еще около 15% — *C. glabrata*, остальные виды встречаются гораздо реже [3].

В значительном числе случаев имеет место сочетание БВ и КВВ [4]. В связи с этим комплексная терапия указанных инфекций с использованием комбинированных препаратов представляется оптимальным подходом.

В настоящее время предлагается ряд комбинированных antimicrobных препаратов, которые отличаются высокой клинической эффективностью и могут с успехом применяться в терапии инфекций влагалища смешанной этиологии. К их числу относится Метрогил Плюс (Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия) — комбинированный препарат в виде геля для интравагинального применения, оказывающий антибактериальное, антимикотическое и противопрозоное действие. Препарат включает в себя метронидазол (10 мг в 1 г геля) и клотримазол (20 мг в 1 г геля), входящие в стандарты терапии БВ и КВВ соответственно.

Метронидазол является основным препаратом группы нитроимидазолов — синтетических antimicrobных препаратов с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов.

Метронидазол активен в отношении большинства анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов, клостридий, фузобактерий, *G. vaginalis*. К метрони-

дазолу чувствительны простейшие: трихомонады, лямблии, лейшмании, амёбы, балантидии.

Клотримазол — синтетический противогрибковый препарат из группы производных азолола для местного (в том числе интравагинального) лечения кандидоза и других микозов. Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Сообщается об умеренной активности клотримазола в отношении некоторых бактерий (стрептококков, стафилококков, бактероидов) и трихомонад, однако действие препарата на эти микроорганизмы в достаточной мере не изучено [5].

Целью данного исследования было определение *in vitro* чувствительности микроорганизмов, выделенных из влагалища, к комбинированному препарату местного действия на основе метронидазола и клотримазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в октябре 2017 года в лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». В работе использовали клинические изоляты микроорганизмов (всего 421 изолят), выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста: дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*), БВ-ассоциированных бактерий (*G. vaginalis*, *A. vaginae*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), грамположительных бактерий (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp.), лактобацилл (*Lactobacillus iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*).

Бактерии культивировали на плотных питательных средах: агаре Сабуро для дрожжеподобных грибов, 5% кровяном агаре для факультативно анаэробных бактерий, агаре Шедлера с 5% бараньей кровью для анаэробных бактерий. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия).

Для определения чувствительности микроорганизмов к препарату использовали агар Мюллера — Хинтона (Oxoid, Великобритания) без добавления или с добавлением 3% донорской эритроцитарной массы и 2% сыворотки крупного рогатого скота, в зависимости от потребности микроорганизмов в дополнительных питательных веществах.

Для тестирования чувствительности микроорганизмов к изучаемому препарату 0,5 мл взвеси каждого изолята в изотоническом растворе (мутность доводили до 0,5 по МакФарланду) наносили на поверхность плотной питательной среды и равномерно с помощью шпателя распределяли по поверхности. Затем калиброванной петлей объемом 10 мкл наносили исследуемый препарат (без разведения). Чашки Петри инкубировали в течение 24 ч при температу-

ре 37°C. Культуры гарднерелл и лактобацилл инкубировали в анаэробных пакетах с газогенерирующими пакетами (Oxoid, Великобритания) в течение 24 ч при температуре 37°C.

Учет результатов чувствительности микроорганизмов к препарату проводили визуально, измеряя диаметр зоны задержки роста. Чувствительной к данному препарату считали культуру микроорганизма с диаметром задержки роста для дрожжеподобных грибов более 18 мм, для других микроорганизмов — более 17 мм.

Статистическая обработка результатов включала определение частоты (%) чувствительных и резистентных изолятов по отношению к общему числу протестированных изолятов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты тестирования чувствительности микроорганизмов, выделенных из влагалища, представлены в таблице. Все протестированные изоляты *Candida* spp. были чувствительны к препарату. Среди протестированных изолятов *G. vaginalis* и *A. vaginae* также не выявлено ни одного резистентного. Показатели чувствительности разных видов лактобацилл существенно варьировали. Все протестированные изоляты *L. iners* и *L. crispatus* были резистентны к препарату, тогда как все изоляты *L. gasseri* чувствительны к нему. Из 23 протестированных изолятов *L. jensenii* 14 (60,9%) ингибировались препаратом, 9 (39,1%) нет. Все исследованные изоляты грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) и грамположительных бактерий (*S. agalactiae*, *Enterococcus* spp.) были резистентны к изучаемому препарату.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди женщин репродуктивного возраста наиболее распространенными гинекологическими инфекционными заболеваниями являются БВ и КВВ. Факторы, предрасполагающие к развитию этих заболеваний, во многом похожи. К ним относятся нарушения системного и местного иммунитета, эндокринная патология, неадекватная контрацепция, изменения нормаль-

ного микробиоценоза влагалища вследствие нерационального применения антибактериальных препаратов. Несмотря на то что оба заболевания не относятся к числу ИППП, сексуальное поведение имеет определенное значение в их трансмиссии.

Основное направление в лечении БВ — элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается применением метронидазола или клиндамицина (интравагинально или внутрь) или тинидазола (внутри) [1, 6, 7]. При КВВ используют клотримазол, миконазол, итраконазол, бутаконазол или натамицин интравагинально или флуконазол либо итраконазол (внутри) [1, 6, 7]. В связи с тем, что *C. glabrata* и некоторые другие так называемые *non-albicans* виды рода *Candida* имеют высокий уровень резистентности к системному антимикотику флуконазолу, а также в связи с ростом резистентности к флуконазолу *C. albicans* при лечении острого урогенитального кандидоза рекомендуется назначать местнодействующие лекарственные средства [1, 6, 7].

Поскольку роль смешанных вульвовагинальных инфекций в инфекционной патологии женских половых органов существенна, для достижения оптимальных терапевтических результатов представляется целесообразным использование комбинированных антимикробных препаратов. Согласно международным и отечественным рекомендациям, интравагинальные метронидазол и клотримазол относятся к препаратам первой линии при лечении БВ и КВВ соответственно. В связи с этим основное внимание в нашей работе было уделено микроорганизмам, вовлеченным в развитие указанных заболеваний. Необходимо отметить, что, несмотря на высокую антипротозойную активность метронидазола, мы не тестировали чувствительность к данному препарату *Trichomonas vaginalis* (возбудителя еще одной вагинальной инфекции — трихомониаза). Связано это с тем, что лечение трихомониаза местнодействующими формами метронидазола не рекомендовано ни международными, ни отечественными стандартами терапии [1, 6, 7].

Все протестированные нами изоляты *C. albicans* (n = 51) и *C. glabrata* (n = 7) были чувствительны к антимикотическому компоненту исследуемого препарата клотримазолу. Данные литературы относительно показателей резистентности дрожжеподобных грибов рода *Candida* к клотримазолу существенно разнятся, что может быть обусловлено как региональными различиями в стандартах терапии кандидоза, так и методологическими различиями между исследованиями. Так, в работе S. Khadka и соавт. (2017) 7,2% протестированных изолятов *C. albicans* и 14,2% изолятов *C. glabrata*, выделенных у женщин в Непале, были резистентны к клотримазолу [8]. В работе F.J. Wang и соавт. (2016) количество резистентных изолятов *C. albicans* и *C. glabrata*, выделенных у женщин в Китае, составило 3,1% и 50,5% соответственно [9]. D.S. ElFeku и соавт. (2016) в популяции женщин из Египта не выявили резистентные к клотримазолу изоляты *C. albicans* и *C. glabrata* [10].

Наши данные о высокой активности клотримазола в отношении самых распространенных при КВВ видах рода *Candida* согласуются с данными Е.И. Касихиной и соавт. (2012), также свидетельствующими о том, что подавляющее большинство штаммов *Candida* spp. в популяции российских женщин чувствительны к клотримазолу [11].

Метронидазол является эффективным препаратом для эрадикации большинства анаэробных микроорганизмов и на протяжении многих лет считается препаратом выбора, наряду с клиндамицином, для лечения БВ. Согласно результатам нашего исследования, метронидазол высокоактивен в отношении *G. vaginalis* и *A. vaginae*, которые рассматриваются как ключевые бактерии, вовлеченные в развитие БВ.

Таблица

In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к интравагинальному антимикробному препарату Метрогил Плюс, n (%)

Микроорганизмы (количество протестированных изолятов)	Количество чувствительных изолятов	Количество резистентных изолятов
<i>Candida albicans</i> (n = 51)	51 (100)	0
<i>Candida glabrata</i> (n = 7)	7 (100)	0
<i>Gardnerella vaginalis</i> (n = 47)	47 (100)	0
<i>Atopobium vaginae</i> (n = 8)	8 (100)	0
<i>Lactobacillus iners</i> (n = 12)	0	12 (100)
<i>Lactobacillus jensenii</i> (n = 23)	14 (60,9)	9 (39,1)
<i>Lactobacillus gasseri</i> (n = 23)	23 (100)	0
<i>Lactobacillus crispatus</i> (n = 25)	0	25 (100)
<i>Escherichia coli</i> (n = 56)	0	56 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 32)	0	32 (100)
<i>Enterobacter</i> spp. (n = 29)	0	29 (100)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (n = 57)	0	57 (100)
<i>Enterococcus</i> spp. (n = 51)	0	51 (100)

Наши данные в значительной мере разнятся с данными литературы, свидетельствующими о достаточно высоких показателях *in vitro* резистентности *G. vaginalis* и в большей степени *A. vaginae* к этому антибиотику.

Так, в недавнем исследовании D.M. Knupp de Souza и соавт. (2016) в экспериментах *in vitro* показатели резистентности *G. vaginalis* к метронидазолу, тинидазолу и секнидазолу составляли 59,8%, 60,3% и 71,6% соответственно [12].

Необходимо отметить, что, несмотря на низкую *in vitro* эффективность метронидазола в отношении некоторых бактерий, ассоциированных с БВ, лечение метронидазолом пациенток с манифестным БВ имеет те же показатели эффективности, что и терапия клиндамицином, обладающим более широким спектром антимикробной активности [13]. Возможное объяснение этому заключается в том, что метронидазол изменяет микрофлору влагалища путем эрадикации чувствительных к нему бактерий, а также воздействием на невосприимчивые к нему бактерии его гидроксильных метаболитов, которые могут быть эффективны *in vivo* [14].

Особого внимания заслуживает вопрос о действии исследуемого препарата на физиологическую (лактобациллярную) микрофлору влагалища. В нашем исследовании препарат не оказывал антибактериальное действие на рост *L. iners* и *L. crispatus*. Около 40% протестированных изолятов *L. jensenii* также были резистентны к препарату. В то же время Метрогил Плюс ингибировал рост всех изолятов *L. gasseri*.

Известно, что метронидазол не действует на лактобациллы. Так, M. Petrina и соавт. (2017) при тестировании чувствительности изолятов *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* к нитроимидазолам (метронидазолу, тинидазолу и секнидазолу) не обнаружили ни одного чувствительного к данным препаратам изолята [15]. В работе С. Neut и соавт. (2015) при тестировании чувствительности трех штаммов вагинальных лактобацилл (*L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*) к интравагинальным антимикробным препаратам все три вида лакто-

бацилл были резистентны как к метронидазолу, так и к клотримазолу и большинству других азолов, входящих в состав изучаемого препарата в виде единственного компонента [16].

Тем не менее при использовании некоторых комбинированных препаратов, включая комбинации метронидазола с антимикотиками, наблюдали подавление роста того или другого вида лактобацилл [16]. Резистентность *L. iners* — самого распространенного наряду с *L. crispatus* вида лактобацилл — к исследуемому препарату представляется нам важным результатом. Этот вид известен своими высокими адаптивными характеристиками, благодаря которым, как полагают, он первым заселяет влагалище после излечения от инфекции и создает условия для роста других видов лактобацилл [17].

Ингибирование роста всех изолятов *L. gasseri* и некоторых изолятов *L. jensenii* препаратом метронидазола/клотримазола, показанное в нашей работе, возможно, происходило за счет клотримазола, который оказывает умеренное антибактериальное действие. В то же время ни один из протестированных нами изолятов грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) и грамположительных бактерий (*S. agalactiae*, *Enterococcus* spp.) не был чувствителен к данному препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показаны высокая *in vitro* активность интравагинального антимикробного препарата Метрогил Плюс в отношении ключевых микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз (БВ) (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и кандидозный вульвовагинит (КВВ) (*C. albicans* и *C. glabrata*), и отсутствие влияния на основные виды лактобацилл — *L. iners* и *L. crispatus*. В совокупности с хорошими фармакокинетическими свойствами, такими как высокая биодоступность и низкая системная абсорбция, это позволяет рассматривать препарат как предпочтительное средство для лечения двух самых распространенных инфекционных заболеваний влагалища — БВ и КВВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS*. 2018; 29(13): 1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451
- Hardy L., Jaspers V., Abdellati S., De Baetselier I., Mwambarangwe L., Musengamana V. et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92(7): 487–91. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42(6): 905–27. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805
- Румянцева Т.А., Суряков В.А., Хайруллина Г.А., Чернышова Л.А., Гуцин А.Е. Вагинальные выделения у пациенток гинекологического профиля: этиология и подходы к диагностике. *Акушерство и гинекология*. 2015; 8: 96–101. [Rumyantseva T.A., Sursyakov V.A., Khairullina G.A., Chernyshova L.A., Gushchin A.E. Vaginal'nye vydeleniya u patsientok ginekologicheskogo profilya: etiologiya i podkhody k diagnostike. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 8: 96–101. (in Russian)]
- Kalhapure R.S., Sonawane S.J., Sikwal D.R., Jadhav M., Rambharose S., Mocktar C. et al. Solid lipid nanoparticles of clotrimazole silver complex: an efficient nano antibacterial against *Staphylococcus aureus* and MRSA. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2015; 136: 651–8. DOI: 10.1016/j.colsurf.2015.10.003
- Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem*. М.: Delovoi ekspress; 2016. 768 s. (in Russian)]
- Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137.
- Khadka S., Sherchand J.B., Pokhrel B.M., Parajuli K., Mishra S.K., Sharma S. et al. Isolation, speciation and antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from various clinical specimens at a tertiary care hospital, Nepal. *BMC Res. Notes*. 2017; 10(1): 218. DOI: 10.1186/s13104-017-2547-3

- Wang F.J., Zhang D., Liu Z.H., Wu W.X., Bai H.H., Dong H.Y. Species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of vulvovaginal *Candida* isolates in China. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016; 129(10): 1161–5. DOI: 10.4103/0366-6999.181964
- ElFeky D.S., Gohar N.M., El-Seidi E.A., Ezzat M.M., AboElew S.H. Species identification and antifungal susceptibility pattern of *Candida* isolates in cases of vulvovaginal candidiasis. *Alex. Med. J.* 2016; 52(3): 269–77. DOI: 10.1016/j.ajme.2015.10.001
- Касихина Е.И., Заславская М.И., Мухина И.В. Сравнительный анализ фунгицидного действия интравагинальных антимикотиков на грибы рода *Candida in vitro*. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(2): 11–16. [Kasikhina E.I., Zaslavskaya M.I., Mukhina I.V. Sravnitel'nyi analiz fungitsidnogo deistviya intravaginal'nykh antimikotikov na griby roda *Candida in vitro*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(2): 11–16. (in Russian)]
- Knupp de Souza D.M., Diniz C.G., Filho D.S., Andrade de Oliveira L.M., Coelho D.M., Talha L.S. et al. Antimicrobial susceptibility and vaginolysin in *Gardnerella vaginalis* from healthy and bacterial vaginosis diagnosed women. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2016; 10(9): 913–19. DOI: 10.3855/jidc.7161
- Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsoola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD006055. DOI: 10.1002/14651858.CD006055.pub2
- Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J. Infect. Dis.* 2012; 194(6): 828–36. DOI: 10.1086/506621
- Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017; 47: 115–19. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005
- Neut C., Verrière F., Nelis H.J., Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal *Lactobacillus* strains. *Open J. Obstet. Gynecol.* 2015; 5(3): 173–80. DOI: 10.4236/ojog.2015.53024
- Petrova M.I., Reid G., Vanechoutte M., Lebeer S. *Lactobacillus iners*: friend or foe? *Trends Microbiol.* 2017; 25(3): 182–91. DOI: 10.1016/j.tim.2016.11.007