

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 579.864.1:582.282.23]– 076
doi: 10.17021/2021.16.4.46.51

**ОЦЕНКА АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКОГО
ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ШТАММА ЛАКТОБАЦИЛЛ В ОТНОШЕНИИ ГРИБОВ
CANDIDA ALBICANS ПРИ СОВМЕСТНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ
НА ТВЕРДОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ**

*Ольга Георгиевна Шаповал

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Аннотация. Практическое применение пробиотических штаммов предполагает реализацию их антагонистической активности в отношении различных патогенов, включая дрожжеподобные грибы. Для скрининговой оценки наличия данной активности предложен метод совместного культивирования лактобацилл и грибов вида *Candida albicans* на твердой питательной среде при инокуляции производственного штамма лактобацилл вглубь питательной среды и штамма гриба – на ее поверхность с последующим инкубированием в аэробной атмосфере в течение 48 часов и подсчетом выросших колоний. В результате тестирования антагонистической активности пробиотического производственного штамма лактобацилл с помощью данного метода установлено достоверное по сравнению с контролем снижение количества колоний для всех взятых в опыт штаммов *Candida albicans*.

Ключевые слова: антагонистическая активность, лактобациллы, *Candida albicans*, лактоагар, пробиотический препарат, метод совместного культивирования.

Для цитирования: Шаповал О. Г. Оценка антагонистической активности пробиотического производственного штамма лактобацилл в отношении грибов *Candida albicans* при совместном культивировании на твердой питательной среде // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 4. С. 46–51.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ASSESSMENT OF ANTAGONISTIC ACTIVITY OF THE PROBIOTIC
MANUFACTURED LACTOBACILLUS STRAIN AGAINST CANDIDA ALBICANS
BY THE METHOD OF COCULTIVATION ON THE NUTRIENT AGAR**

Olga G. Shapoval

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russia

Abstract. The practice use of probiotic strains involves their antagonistic activity against various pathogens, including yeast-like fungi. The method of cocultivation of lactobacilli and fungi of the species *Candida albicans* on the nutrient agar was proposed for screening assessment of this activity. The manufactured strain of lactobacilli was inoculated into the nutrient medium, the fungus strains were inoculated on its surface with following incubation in aerobic atmosphere and calculation of isolated colonies of 48 hour *C.albicans* cultures. As a result of the testing of the probiotic manufactured strain antagonistic activity by the mentioned method a verified reduction in the number of colonies in comparison with the control values was determined for all tested strains of *C. albicans*.

Keywords: antagonistic activity, lactobacilli, *Candida albicans*, lactoagar, probiotic, method of cocultivation.

For citation: Shapoval O. G. Assessment of antagonistic activity of the probiotic manufactured lactobacillus strain against *Candida albicans* by the method of cocultivation on the nutrient agar. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (4): 46–51. (In Russ.).

* © О.Г. Шаповал, 2021

Введение. Современные представления о роли и функциях нормальной микрофлоры макроорганизма обуславливают необходимость пересмотра основ патогенеза многих заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы во многом вследствие открытых в последние годы эпигенетических механизмов их развития [1, 2]. Но пока результаты исследований в области эпигенетики не нашли широкого применения, ряд уже давно известных способов регуляции качественного и количественного состава нормальной микрофлоры остается актуальным, включая использование пробиотических препаратов [3]. Одними из основных микроорганизмов в составе пробиотиков являются представители рода *Lactobacillus* семейства *Lactobacillaceae*, призванные компенсировать дефицит собственной микрофлоры пациента и подавлять патогенную микрофлору.

Использование пробиотиков регламентируются Международной программой устойчивого развития – обеспечения здоровья и физического благополучия людей, принятой в 2002 г. и продленной в доработанном виде до 2030 г. Одним из механизмов подавляющего действия пробиотических штаммов на бактериальную микрофлору является антагонистическая активность, обусловленная у лактобактерий образованием органических кислот, перекиси водорода, бактериоцинов и других соединений, а в отношении грибковой микрофлоры она реализуется через образование гидроксипроизводных жирных кислот, бензойной кислоты, циклических дипептидов [4, 5, 6, 7]. Последняя особенно актуальна в настоящее время, учитывая рост частоты поражений, вызываемых условно патогенными грибами на фоне давления антибиотиков на бактерии.

Для определения антагонистической активности применяют простые и более методически сложные методы. В целях скринингового исследования могут использоваться методы перевернутого или двухслойного агара, имеющие, однако, ряд недостатков, заключающихся в получении низкой антагонистической активности тестируемых штаммов [8]. Комплексное изучение простых методик определения антагонистической активности обусловило создание собственной методики скринингового определения антагонизма лактобацилл в отношении грибов рода *Candida*. Основой такого подхода стали сходные культуральные потребности обоих таксонов и частота их встречаемости в составе одних и тех же биотопов макроорганизма (полости рта, кишечника, нижних отделов половой системы и мочевыводящих путей).

Цель: определить антагонистическую активность пробиотического производственного штамма лактобактерий в отношении клинических штаммов *Candida albicans* с использованием собственного метода – совместного культивирования исследуемых штаммов на твердой питательной среде.

Материалы и методы исследования. В работе использованы пробиотический производственный штамм лактобацилл, выделенный из синбиотического препарата «Максилак бэби» («Genexo Sp. z.o.o.», Польша), и 10 клинических штаммов *Candida albicans*, выделенных из влагалищного отделяемого беременных женщин.

Пробиотический штамм выделяли путем мерного посева 0,1 мл 10-кратного разведения пробиотического препарата в стерильном физиологическом растворе хлорида натрия в 20 мл расплавленного теплого лактобактагара в чашке Петри. Посевы инкубировали в аэробной атмосфере в течение двух суток. Изолированные колонии уколком бактериальной иглы пересевали в столбики лактобактагара и культивировали в течение двух суток в аэробной атмосфере. На основе агаровой культуры готовили суспензии в стерильном физиологическом растворе хлорида натрия для приготовления мазков, окрашенных по методу Грама, постановки теста на каталазу с целью ориентировочного подтверждения выделения культуры лактобацилл. Клинические штаммы грибов выделяли путем посева вагинального отделяемого на агар Сабуро с последующей идентификацией видов по сахаролитической активности, для чего использовали диски с углеводами («HiMedia Laboratories Pvt. Ltd», Индия) и питательный бульон с бромкрезоловым пурпурным («HiMedia Laboratories Pvt. Ltd», Индия). Антагонистическую активность определяли методом двухслойного агара и собственным методом – культивированием опытных штаммов на одном агаровом слое. Для реализации метода двухслойного агара и собственной методики по 1 мл приготовленной в стерильном физиологическом растворе хлорида натрия суспензии (10^9 КОЕ/мл) двухсуточной агаровой культуры штамма лактобацилл вносили в дно стерильных чашек Петри диаметром 10 см и добавляли 12 мл расплавленного теплого стерильного лактоагара (производитель ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Россия), тщательно перемешивая вращением в горизонтальной плоскости питательную среду и культуру. Для метода двухслойного агара после застывания питательной среды с инокулированными лактобациллами ее повторно заливали вторым слоем в том же объеме. При выполнении собственного метода к 1 мл суспензии лактобацилл добавляли 24 мл расплавленного теплого лактоагара. В обоих методах поверхность агара засеивали 0,1 мл содержащей 100 КОЕ или 10^3 КОЕ

и приготовленной в стерильном физиологическом растворе хлорида натрия суспензией двухсуточных агаровых культур *C. albicans*. Посевы инкубировали в аэробной атмосфере в течение 48 ч, после чего подсчитывали количество колоний грибов при условии получения газонного роста лактобацилл в глубине среды. В качестве контроля использовали посевы чистых культур штаммов обоих видов.

О наличии антагонистической активности судили по достоверности различий между средними арифметическими значениями и их стандартными отклонениями ($M \pm s$) количества колоний в контроле и при совместном культивировании штаммов с вероятностью 95 % [9]. Эксперимент повторяли трижды для проведения указанной статистической обработки.

Результаты исследования и их обсуждение. При использовании метода двухслойного агара значения средних арифметических и их стандартных отклонений $M \pm s$ количества колоний *C. albicans* оказались достоверно ниже контрольных значений у 7 опытных штаммов (табл. 1), при этом данное снижение приблизилось к минимальному уровню антагонистической активности, оцениваемому как 0,6 Lg лишь в отношении штамма № 6.

Таблица 1

Значения средних арифметических и их стандартных отклонений ($M \pm s$) количества колоний *C. albicans* в контроле и при совместном культивировании лактобацилл и грибов

Номер штамма <i>C. albicans</i>	Количество колоний					
	Контроль штаммов <i>C. albicans</i> с посевом без лактобацилл, посев 0,1 мл суспензии штамма гриба		Культивирование <i>C. albicans</i> совместно с лактобациллами методом двухслойного агара, посев 0,1 мл суспензии штамма гриба		Культивирование <i>C. albicans</i> совместно с лактобациллами с использованием собственного метода, посев 0,1 мл суспензии штамма гриба	
	с 100 КОЕ	с 1000 КОЕ	с 100 КОЕ	с 1000 КОЕ	с 100 КОЕ	с 1000 КОЕ
№ 1	92,6 ± 6,0	Газон	50,3 ± 8,5*	Газон	Нет роста	64,0 ± 7,0*
№ 2	89,6 ± 8,5	Газон	38,6 ± 4,5*	Газон	Нет роста	87,0 ± 10,8*
№ 3	91,6 ± 10,0	Газон	82,6 ± 8,3	Газон	Нет роста	91,0 ± 9,0*
№ 4	94,0 ± 7,0	Газон	74,0 ± 6,0	Газон	Нет роста	91,6 ± 4,7*
№ 5	96,6 ± 5,6	Газон	34,4 ± 6,0*	Газон	Нет роста	7,6 ± 1,5*
№ 6	94,6 ± 4,0	Газон	21,3 ± 4,5*	Газон	Нет роста	13,3 ± 3,0*
№ 7	87,3 ± 5,5	Газон	44,3 ± 8,7*	Газон	Нет роста	18,0 ± 6,0*
№ 8	89,3 ± 4,5	Газон	59,0 ± 6,0*	Газон	Нет роста	28,0 ± 4,0*
№ 9	94,0 ± 8,0	Газон	56,6 ± 6,1*	Газон	Нет роста	71,6 ± 4,7*
№ 10	79,0 ± 7,0	Газон	55,3 ± 6,0	Газон	Нет роста	62,3 ± 8,5*

Примечание: * – снижение количества колоний достоверно по сравнению с контрольным значением, $p < 0,05$

При использовании собственного метода антагонистическая активность опытного штамма лактобацилл была установлена в отношении всех опытных штаммов грибов *C. albicans*: количество колоний всех штаммов *C. albicans* при культивировании с лактобациллами оказалось достоверно ниже по сравнению с контролем, уровень активности, используемый Р. Hütt и соавторами [10], согласно логарифму кратности снижения также соответствовал минимальному 0,6–3 lg с диапазоном значений в нашем случае – 0,852–1,685 (табл. 2).

Таблица 2

Значения десятичного логарифма (lg) кратности снижения количества КОЕ *C. albicans* при культивировании с лактобациллами по сравнению с посевом *C. albicans* без лактобацилл

Номер штамма	Значение lg, полученное при использовании метода двухслойного агара	Значение lg, полученное при использовании собственного метода
№ 1	0,265	1,155
№ 2	0,365	1,01
№ 3	0,044	1,002
№ 4	0,103	1,009
№ 5	0,448	1,104
№ 6	0,647	0,852
№ 7	0,294	1,685
№ 8	0,179	1,503
№ 9	0,22	1,121
№ 10	0,154	1,105

Таким образом, при использовании нового метода совместного культивирования отчетливо проявлялся антагонистический потенциал исследуемого штамма лактобацилл.

Заключение. Современные подходы к определению антагонистической активности лактобацилл в отношении грибов могут быть основаны и на луночно-диффузионном методе, когда в среду со штаммом-мишенью диффундируют вещества из супернатанта бульонной культуры лактобацилл, и на модифицированном методе двухслойного агара [11, 12]. В последнем случае культуру грибов засевают на второй слой агара, залитый на первый слой, в течение суток проинкубированный с культурой лактобацилл, при этом используемые среды могут быть неодинаковыми [13]. Представленный метод занимает меньше времени, поскольку штаммы выращиваются одновременно, поэтому он может быть использован для скрининговой оценки антагонистической активности пробиотических штаммов лактобацилл в отношении штаммов *Candida albicans*, выделенных от пациентов, с целью прогноза эффективности применения лактобацилл *in vivo*. При необходимости можно продолжить подтитровку культур лактобацилл, если надо сравнить несколько пробиотических штаммов по антагонистической активности.

Недостатком данного метода может стать отсутствие преинкубирования лактобацилл в агаровом слое, но при изучении активности супернатантов установлено, что их антимикробные вещества хорошо проникают в агар и подавляют рост штаммов-мишеней [14]. К тому же присутствие самого штамма-мишени может стимулировать процесс образования подавляющих факторов, к которым, помимо перекиси водорода и лактата, относятся уксусная, гидроксифениллактическая, фениллактическая, 3-фенилпропановая, 3-(4-гидроксифенил)пропановая и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислоты, диацетил, ацетоин и неопознанные летучие вещества [15].

Интересным представляется тот факт, что антагонистическая активность лактобацилл против грибов носит штаммоспецифический и видоспецифический характер, то есть один штамм лактобацилл не обязательно проявляет антагонистические свойства в отношении всех тест-штаммов грибов как одного, так и разных видов [16]. Производственные пробиотические штаммы бактерий могут быть более активными в спектре подавляемых видов по сравнению с клиническими штаммами пробиотических бактерий [6].

Важно, что в литературе имеются сведения о различных типах взаимодействия в смешанных бульонных культурах между представителями рода *Lactobacillus* и грибами рода *Candida*, изучаемых в настоящее время и не обязательно носящих антагонистический характер, что может быть сведено к пересмотру концепции однонаправленного влияния штаммов одного вида микроорганизмов на другой вид (например, антагонизм лактобацилл – потенциальных штаммов-ингибиторов в отношении кандид – ожидаемых штаммов-мишеней) в концепцию взаимовлияния разных видов друг на друга [17, 18, 19].

В данном случае все штаммы *C. albicans* выступили в роли подавляемых из-за использования не клинического штамма, а производственных пробиотических штаммов лактобацилл, видовой состав которых в использованном синбиотике включает в себя 6 видов (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*), при этом представители двух видов (*L. rhamnosus* и *L. salivarius*) характеризуются наибольшим антагонистическим потенциалом в микрофлоре влагалища здоровых женщин [20].

Согласно полученным данным метод совместного культивирования может быть использован для определения наличия антагонистической активности лактобацилл в отношении штаммов грибов рода *Candida*.

Список источников

1. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейрoхимии. Обзор // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 1. С. 60–67.
2. Шендеров Б. А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей // Вестник восстановительной медицины. 2013, Специальный выпуск. С. 102–107.
3. Rondanelli M., Faliva M. A., Perna S., Giacosa A., Peroni G., Castellazzi A.-M. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses // Gut Microbes. 2018. Vol. 8. no. 6. P. 521–543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414.
4. Глушанова Н. А. Биологические свойства лактобацилл // Бюллетень сибирской медицины. 2003. Т. 2, № 4. С. 50–58.
5. Глушанова Н. А. Экспериментальное обоснование новых подходов к коррекции микробиоценоза кишечника : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 45 с.
6. Полянская И. С., Стоянова Л. Г., Семенихина В. Ф. Антагонистическая активность пробиотических штаммов: факторы регулирования // Молочная промышленность. 2017. № 1. С. 42–44.

7. Bergey's manual of systematic bacteriology / eds. Whitman W. B., De Vos P., Garrity G. M., Jones D., Krieg N. R., Ludwig W., Rainey F. A., Schleifer K.-H. New York : Springer-Verlag, 2009. Vol. 3. 1450 p.
8. Оришак Е. А., Бойцов А. Г., Нилова Л. Ю. Пат. 2428468 Рос. Федерация, МПК А61К 35/74 Способ индивидуального подбора пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии и/или бифидобактерии для элиминации условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от пациента при исследовании на дисбактериоз кишечника. Заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». № 2010122714/10; заявл. 03.06.2010; опубл. 10.09.2011. Бюл. № 25.
9. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. М. : Медгиз, 1962. 180 с.
10. Hütt P., Shchetova J., Löivukene K., Kullisaar T., Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens // J. Appl. Microbiol. 2006. Vol. 100, no. 6. P. 1324–1332.
11. Чернявская Е. Ф., Дутко А. А., Белясова Н. А. Усовершенствованный метод обнаружения бактериальных антагонистов среди пробиотически ценных штаммов // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. 2013. № 1. С. 73–77.
12. Bazukyan I., Matevosyan L., Toplaghalsyan A., Trchounian A. Antifungal activity of lactobacilli isolated from Armenian dairy products: an effective strain and its probable nature // AMB Express. 2018. Vol. 87, no. 8. P. 1–8. doi: 10.1186/s13568-018-0619-y.
13. Jorgensena R. M., Rikvolda P. T., Lichtenberg M., Jensen P. O., Kragelunda C., Twetmana S. Lactobacillus rhamnosus strains of oral and vaginal origin show strong antifungal activity in vitro // J. Oral Microbiol. 2020. Vol. 12, no. 1. 1832832. doi: 10.1080/20002297.2020.1832832.
14. Coman M. M., Verdenelli M. C., Cecchini C., Silvi S., Orpianesi C., Boyko N., Cresci A. In vitro evaluation of antimicrobial activity of Lactobacillus rhamnosus IMC 501®, Lactobacillus paracasei IMC 502® and SYNBIO® against pathogens // J. Appl. Microbiol. 2014. Vol. 117, no. 2. P. 518–527.
15. Leya Salas M., Mounier J., Maillard M. B., Valence F., Coton E., Thierry A. Identification and quantification of natural compounds produced by antifungal bioprotective cultures in dairy products // Food Chem. 2019. Vol. 301. 125260. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125260.
16. Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Ñahui Palomino R. A., Calonghi N., Cevenini R., Vitali B. Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of ant-candida activity // PloS One. 2015. Vol. 10, № 6. e0131220. doi:10.1371/journal.pone.0131220.
17. Лахтин М. В., Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Байракова А. Л., Беликова Е. В., Алешкин В. А., Афанасьев М. С. Взаимодействие пулов лактобацилл и кандид из одного и того же биотопа приводит к видзависимому упорядочиванию биопленкообразования в смешанных культурах: выявление трех микросистем функционально близкой группы кандид (*C. albicans* и *C. tropicalis*) // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 9. С. 83–84.
18. Лахтин М. В., Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Байракова А. Л., Беликова Е. В., Афанасьев М. С. Прогнозирование влияния пулов кандид на биопленкообразование видами лактобацилл из одного и того же биотопа // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 9. С. 84–85.
19. Черкасов С. В., Семенов А. В. Микробная регуляция антагонистической активности лактобактерий // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 109, № 2. С. 79–82.
20. Pino A., Bartolo E., Caggia C., Cianci A., Randazzo C. L. Detection of vaginal lactobacilli as probiotic candidates // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, no. 1. 3355. doi: 10.1038/s41598-019-40304-3.

References

1. Oleskin A. V., Shenderov B. A Biopolitical approach to rehabilitation: the potential role of microbial neurochemistry. Overview. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2013; (1): 60–67. (In Russ.).
2. Shenderov B. A. The role of nutrition and intestinal microflora in programming and implementing the epigenome of healthy and sick people. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2013; special issue. pp. 102–107.
3. Rondanelli M., Falivaa M. A, Perna S., Giacosa A., Peronia G., Castellaci A.-M. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. Gut Microbes. 2018; 8 (6): 521–543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414.
4. Glushanova N. A. Biological properties of lactobacilli. Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2003; 2 (4): 50–58. (In Russ.).
5. Glushanova N. A. Clinical substantiation of new approaches to correction of intestinal microbiocenosis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2005. 45 p. (In Russ.).
6. Polyanskaya I. S., Stoyanova L. G., Semenikhina V. F. Antagonistic activity of probiotic strains: regulatory factors. Molochnaya promyshlennost' = Dairy Industry. 2017; (1): 42–44. (In Russ.).
7. Bergey's manual of systematic bacteriology / edited by W. B. Whitman, P. De Vos, G. M. Garrity, D. Jones, N. R. Krieg, W. Ludwig, F. A. Rainey, K.-H. Schleifer. New York: Springer-Verlag; 2009; vol. 3. 1450 p.

8. Orishak E.A., Boytsov A. G., Nilova L. Yu. Method of the individual selection of probiotics containing lactobacteria and/or bifidobacterial for the elimination of opportunistic microorganisms isolated from the patient during the study for intestinal dysbacteriosis. Patent RF, no. 2428468. 2011. (In Russ.).
9. Ashmarin I. P., Vorob'ev A. A. Statistic methods in microbiological investigations. Moscow: Medgiz Publishing House; 1962. 180 p. (In Russ.).
10. Hütt P., Shchepetova J., Löivukene K., Kullisaar T., Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J. Appl. Microbiol.* 2006; 100 (6): 1324–1332.
11. Chernyavskaya E. F., Dutko A. A., Belyasova N. A. Improved detection of bacteria-antagonists among probiotic valuable strains. *Vesti natsional'noy Akademii nauk Belorussii, seriya Biologicheskoe nauki = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus, biological series.* 2013; (1): 73–77. (In Russ.).
12. Bazukyan I., Matevosyan L., Toplaghalsyan A., Trchounian A. Antifungal activity of lactobacilli isolated from Armenian dairy products: an effective strain and its probable nature. *AMB Express.* 2018; 87 (8): 1–8. doi: 10.1186/s13568-018-0619-y.
13. Jorgensena R. M., Rikvolda P. T., Lichtenberg M., Jensen P. O., Kragelunda C., Twetmana S. Lactobacillus rhamnosus strains of oral and vaginal origin show strong antifungal activity in vitro. *J. Oral Microbiol.* 2020; 12 (1): 1832832. doi: 10.1080/20002297.2020.1832832.
14. Coman M. M., Verdenelli M. C., Cecchini C., Silvi S., Orpianesi C., Boyko N., Cresci A. In vitro evaluation of antimicrobial activity of Lactobacillus rhamnosus IMC 501®, Lactobacillus paracasei IMC 502® and SYNBIO® against pathogens. *J. Appl. Microbiol.* 2014; 117 (2): 518–527.
15. Leya Salas M., Mounier J., Maillard M. B., Valence F., Coton E., Thierry A. Identification and quantification of natural compounds produced by antifungal bioprotective cultures in dairy products. *Food Chem.* 2019; 301: 125260. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125260.
16. Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Palomino Nahui R. A., Calonghi N., Cevenini R., Vitali B. Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of anti-candida activity. *PloS One.* 2015; 10 (6): e0131220. doi:10.1371/journal.pone.0131220.
17. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanas'ev S. S., Bayrakova A. L., Belikova E. V., Aleshkin V. A., Afanas'ev M. S. The interaction of lactobacillus and candida pools from the same biotope leads to the species-specific ordering of biofilm formation of the mixed cultures: the identification of three microecosystems of the functionally close group of candida (*C.albicans* and *C.tropicalis*). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2014; 59 (9): 83–84. (In Russ.).
18. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanas'ev S. S., Bayrakova A. L., Belikova E. V., Afanas'ev M. S. Predicting the impacts of candida pools on the biofilm formation by lactobacilli species from the same biotope. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2014; 59 (9): 84–85. (In Russ.).
19. Cherkasov S. V., Semenov A. V. Microbial regulation of antagonistic activity of lactobacilli. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2012; 109 (2): 79–82. (In Russ.).
20. Pino A., Bartolo E., Caggia C., Cianci A., Randazzo C. L. Detection of vaginal lactobacilli as probiotic candidates. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 3355. doi: 10.1038/s41598-019-40304-3.

Информация об авторе

О.Г. Шаповал, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия, e-mail: ogshapoval@gmail.com.

Information about the author

O.G. Shapoval, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russia, e-mail: ogshapoval@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 08.02.2021; одобрена после рецензирования 29.10.2021; принята к публикации 03.12.2021.

The article was submitted 08.02.2021; approved after reviewing 29.10.2021; accepted for publication 03.12.2021.