

IRSTI: 34.27.51, 76.01.11

N.S. ONGARBAYEVA<sup>1\*</sup>, A.S. BALGIMBAEVA<sup>1</sup>, B.B. BAIMAKHANOVA<sup>1</sup>,  
A.K. SADANOV<sup>1</sup>, O.N. LAKHK<sup>1</sup>, S.E. ORAZYMBET<sup>1</sup>, L.P. TRENOZHNIKOVA<sup>1</sup>,  
V.E. BEREZIN<sup>1</sup>, A.P. BOGOYAVLENSKIY<sup>1</sup>, Sh.M. MIRALIMOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research and Production center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Institute of Microbiology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Tashkent, Uzbekistan

\*e-mail: nuray.syrllybay@gmail.com

## PHARMACOTHERAPY FOR VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.06

### Abstract

Vulvovaginal candidiasis is one of the most common diseases in gynaecology, which is characterized by inflammatory lesions of the vaginal mucosa by yeast-like fungi of the *Candida* genus and develops on the background of a weakened immune system of the organism. Currently, despite the intensive development of the pharmacological industry and a wide range of antimycotic medicines, the problem of treatment of vulvovaginal candidiasis and the production of new effective drugs has not lost its relevance for modern gynaecology and pharmacy. This review is devoted to the pharmacotherapy of vulvovaginal candidiasis, and the search for new agents and treatment methods.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, fungal infections, antifungal drugs, roseofungin antibiotic.

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a common disease in women of reproductive age caused by the opportunistic polymorphic fungus *Candida albicans* (90%) and other closely related non-*albicans* *Candida* (NAC) species such as *C. glabrata* (10-15%), *C. tropicalis* (3-5%), *C. parapsilosis* (3-5%), *C. krusei* (1-3%), and others [1, 2]. Yeast-like fungi of the *Candida* genus of the Cryptococcaceae family are part of a healthy vaginal flora, but factors such as decreased immunity, irrational use of antibiotics, increased serum glucose levels, allergy, taking oral contraceptives with high estrogen content, dysbacteriosis on chronic GI tract diseases's background, pregnancy, lactation, menopause, stress and other factors [3] can induce recurrent VVC (RVVC, defined as >3 episodes per year).

Over the last 20 years, the incidence of vaginal candidiasis has a clear tendency to increase. Currently, vulvovaginal candidiasis ranks second after bacterial vaginosis in terms of prevalence [4-9]. Treatment and prevention of candidal vulvovaginitis is currently one of the crucial and urgent problems in gynaecology [10,11].

In many countries of the world, including Kazakhstan, there is a steady increase in vaginal infections, which firmly takes a leading place in the structure of obstetric and gynaecological morbidity. The introduction of modern technologies in clinical microbiology has made it possible to expand research and show that the negative impact of environmental factors on human microflora leads to a variety of pathologies. Despite the significant progress achieved in the diagnosis, therapy and prevention of vaginal dysbacteriosis, its incidence does not tend to decrease [12]. The incidence of vaginal candidiasis in the Republic of Kazakhstan, according to the Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases of the MH RK, increased by 100.3% from 2016 to 2022, in Almaty - 23 times [13].

The development of the pharmaceutical industry and clinical trials using various antimycotic drugs have not yet yielded 100% positive results against this disease [14-19].

The main problem in the treatment of vaginal candidiasis is the resistance of the infection to therapy, which causes a long course of the disease and a very high prevalence. This circumstance causes increased scientific and practical interest in improving the organization of medical and pharmaceutical care for patients with candidal vulvovaginitis, as well as in the development of

new original medicines that safely and effectively fight against this disease. It should be noted that Kazakhstan's market lacks not only original but also generic domestic medicines for candidiasis treatment.

Due to the widespread prevalence of vaginal candidiasis, drug resistance of its pathogens and the difficulty of treatment, the task of developing and producing new antifungal medicines is extremely important.

All antifungal medicines for the treatment of vulvovaginal candidiasis differ in the main active substance, efficacy against different species of *Candida* fungi, and mechanisms of action, which include fungistatic effect (inhibition of growth and reproduction of fungi) and fungicidal (destruction of fungal cells).

Medicines for the treatment of vulvovaginal candidiasis are divided into the following groups:

1. polyene medicines (nystatin, natamycin, ecofucin, etc.);
2. medicines of imidazole series (clotrimazole, ketoconazole, miconazole, isoconazole, omoconazole, econazole, butoconazole, thioconazole, etc.);
3. medicines of triazole series (itraconazole, fluconazole);
4. other medicines (iodine preparations and others).

### **Polyene antibiotics**

**Nystatin** (trade names Nistan, Nystat, Anticandin, Fungicidin, Fungistatin, Mycostatin, Moronal, Nystafungin, etc.), a polyene antibiotic produced by the actinomycete *Streptomyces noursei*, discovered in 1950 and for many years considered one of the most effective antifungal drugs. Nystatin is included in the Essential Medicines List of the World Health Organization [20].

Nystatin belongs to tetraenes by chemical structure. The antibiotic disrupts the integrity of the cytoplasmic membrane of fungus, and is almost not absorbed in the gastrointestinal tract; bioavailability does not exceed 3-5%. Nystatin is low toxicity and, as a rule, well tolerated by patients. For the treatment of vaginal candidiasis, local administration of nystatin in the form of suppositories of 100 thousand units for 7-14 days is used. The risk of developing resistance to nystatin is minimal [21].

**Natamycin** (trade names Pimafucin, Primafungin, Ecofucin) is a broad-spectrum tetraene antifungal antibiotic produced by *Streptomyces natalensis*. Most pathogenic yeast-like fungi, especially *C. albicans*, are sensitive to natamycin. Natamycin has been successfully used in clinical practice for more than 40 years for the treatment of vaginal candidiasis. The antibiotic is low toxic, does not irritate the skin and mucous membranes and, very importantly, can be used during pregnancy and lactation. It has been shown that the use of natamycin in pregnant women does not cause congenital anomalies in children [22-25].

**Ecofucin®** is a preparation with the active substance natamycin and an auxiliary substance - prebiotic lactulose. Ecofucin® has a fungicidal effect on fungi and yeasts, it is active against most yeast-like fungi, especially *C. albicans* and *C. glabrata*, often found in patients with vaginal candidiasis. Kuzmin et al. (2020) studies showed the efficacy and safety of Ecofucin®, suppositories for intravaginal administration, in comparison with a monocomponent medicine with natamycin, based on the assessment of the onset of clinical and microbiological remission of acute candidal vulvovaginitis in pregnant women. It has been shown that an additional component of Ecofucin, the prebiotic lactulose, provides microbiological efficiency, promoting the growth of normal vaginal microflora [26,27]. It is known that a normal level of lactobacilli in the vagina is a prerequisite for the complete recovery of patients with candidal vaginitis. This, in particular, may be since independent restoration of the vaginal microbiota is not always possible. It is possible to prevent exacerbations by restoring the vaginal biotope. Therefore, an important aspect of vulvovaginitis therapy is the restoration of normal vaginal microflora so that the physiological mechanisms of mucosal colonization by saprophytes contribute to the suppression of the growth of pathogenic fungi.

**Ecofucin®** is the first medicine for the eradication of *Candida* fungi with the effect of stimulating lactobacilli growth. Its use has been shown to increase the level of intrinsic *Lactobacillus spp.* in patients, which is of great importance for restoring the balance of vaginal microflora. In general, intravaginal use of lactulose together with standard local treatment with antifungal drugs, as well as for the restoration of vaginal microflora is a promising direction in the therapy of candidal vaginitis [28-29].

Azole medicines, due to their high efficacy, are the most numerous and frequently used group of antifungal agents in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Currently, they are also the most developed group of antifungal agents. Imidazoles and triazoles are used both topically and systemically [30].

### Medicines of the imidazole series

**Clotrimazole** (trade names Kanesten, Candide, Canizon, Antifungal, Funginal, etc.) is the most widely used azole antifungal drug due to its optimal price-quality ratio. Clotrimazole is highly active against fungi of the genus *Candida* (including *C. glabrata*) and belongs to the first-line drugs for the treatment of candidiasis [31,32]. Clotrimazole was developed in 1969 and is included in the World Health Organization's List of Essential Medicines [33,34]. Due to good tolerability, clotrimazole is approved as an over-the-counter drug [35]. The therapeutic action of clotrimazole is due, firstly, to damage the membrane structure by inhibiting the synthesis of ergosterol, which is an important component of the cell wall of fungi. In addition, clotrimazole binds directly to phospholipids in the cell membrane, causing changes in membrane permeability. Both mechanisms either inhibit fungal growth at low concentrations, 1-5 mg/mL (fungistatic effect), or destroy fungi at higher concentrations, 10-20 mg/mL (fungicidal effect) [36-38]. Significant advantages of clotrimazole are its lack of effect on lactobacilli and the possibility of its use from the second trimester of pregnancy [38].

**Ketoconazole** (trade names Brizoral, Vetoazol, Ketoconazole-FPO, Livarol, Dermazol, Mycosoral, Nizoral, Ornazole, Ketozol, Micosept, etc.) is a medicine with fungistatic and fungicidal effect, a synthetic dioxolane derivative of imidazole. Disruption of fungal membrane synthesis is the main property of the fungistatic action of this drug. At very high concentrations, achieved only by local application, severe damage to the fungal membrane produces a fungicidal effect. Another mechanism of action of ketoconazole is the inhibition of tissue respiration at the level of cytochrome C oxidase. And disturbed activity of membrane enzymes leads to suppression of cell wall chitin synthesis.

Ketoconazole was first synthesized in 1977 [39, 40]. Important features of ketoconazole are its effectiveness when taken orally, as well as its effect on both superficial and systemic mycoses. Ketoconazole, produced in the form of vaginal suppositories of 400 mg each, has found wide application in clinical practice. The medicine is characterized by a wide spectrum of antifungal activity. No resistant strains of vulvovaginal candidiasis pathogens have been found to ketoconazole. According to clinical studies, more than 93% of patients with an acute course of vulvovaginal candidiasis at the end of a 5-day course of therapy with ketoconazole achieved clinical and microbiological effects [41]. Ketoconazole in the form of tablets shows a mainly fungistatic effect, but in local forms (creams, vaginal suppositories) its concentrations (1-2%) are sufficient for the development of fungicidal action [42, 43].

**Miconazole** (trade names Mycosolone, Octarin, Aflorix, Funginazole, Mycostat, Klion-D, etc.) has a pronounced antifungal effect against fungi of the genus *Candida*, in particular *C. albicans*, as well as antibacterial activity against Gram-positive microorganisms. Miconazole has been successfully used for more than 30 years for the treatment of candidal vulvovaginitis. This medicine is characterized by the presence of two mechanisms of action. The first mechanism is similar to other azoles and includes inhibition of ergosterol synthesis. The other mechanism includes the inhibition of peroxidases, which leads to the accumulation of peroxide in the cell and cell death. The patterns of sensitivity to miconazole demonstrate that yeast fungi remain largely sensitive even in light of repeated exposure. Despite the development of new azoles and other

classes of antifungal agents, miconazole remains the most commonly prescribed agent for the treatment of vaginal candidiasis [44].

The combination of metronidazole (a bactericidal medicine) and miconazole nitrate has been successfully used in gynaecological practice in many countries of the world for several years for the treatment of bacterial vaginitis and candidal vulvovaginitis [45-49]. This combination of active substances used in patients with infectious-inflammatory obstetric-gynaecologic pathology has proved to be a remedy with high clinical efficacy. It is clinically proved that after the course of treatment with metronidazole in combination with miconazole, there was no resistance to therapy and no recurrence of the disease, as well as there was a long-term preservation of vaginal normocenosis. The medical form of this combination "Ginocaps" in the form of vaginal capsules is easy to use, which ensures adherence to therapy and improves the quality of patients' life at any age [50].

**Isoconazole** (trade names Travogen, Gyno-Travogen Ovulum, Travocort, etc.) is a medicine of the imidazole group, which is active against yeast-like fungi, as well as Gram-positive microorganisms, including staphylococci and streptococci; therefore, it can be used in vaginal infections of fungal and mixed genesis. Isoconazole was patented in 1968 and approved for medical use in 1979 [51].

**Econazole** (trade names Ecodax, Ekalin, Ifenec, Gino-Pevaril, Spectazole, etc.) is one of the medicines of the imidazole group, patented in 1968 and approved for medical use in 1974 [52]. Econazole alters the permeability of fungal cell membranes and has a pronounced fungicidal effect. Unlike most imidazoles, its molecule contains 3 chlorine atoms, which facilitates the solubility of econazole in lipids and allows the medicine to better penetrate deep into tissues.

**Thioconazole** (trade names Gino-Trozid, Trozid) was patented in 1975 and approved for medical use in 1982. The spectrum of thioconazole action includes *C. albicans*, *C. glabrata*, *Candida spp.* and some Gram-positive microorganisms [51].

W.H. Beggs's (1984) studies evaluated the antifungal activity of three imidazoles (ketoconazole, miconazole, thioconazole) to stationary phase growth inoculum cells of *C. albicans* [53]. It was demonstrated that thioconazole significantly exceeds miconazole and ketoconazole in activity against stationary phase cells, which is critical for stopping the process of relapse development. Thus, at a concentration of 0.2 µg/mL, thioconazole (MIC was 6.2 µg/mL) suppresses the growth of *C. albicans* by 70%. In addition, in concentrations four times higher than MIC, thioconazole has a rapid (within an hour) fungicidal effect.

### Medicines of Triazole series

**Itraconazole** is a synthetic broad-spectrum antifungal agent approved by the FDA and introduced into clinical practice in 1992. Itraconazole preparation for injection was introduced into medical practice in 2001 [54]. Itraconazole has a broad spectrum of action against pathogenic fungi, comparable to the activity of ketoconazole. Itraconazole is 95.0% effective against *C. albicans* and 75.0% effective against other *Candida* species [55].

**Terconazole** (trade names Tercospor, Terconal) belongs to the group of triazoles and is used for local treatment of candidal vulvovaginitis. By mechanism of action, terconazole is closer to imidazoles. In candidal vulvovaginitis, terconazole is not inferior to clotrimazole in terms of tolerability and efficacy [56]. Despite a short course of treatment, the symptoms of the disease are eliminated in 80-90% of cases.

**Fluconazole** (trade names Diflucan, Flucostat, Mycoflucan) was patented in 1981 and started commercial use in 1988 [51]. The medicine is included in the World Health Organization's List of Essential Medicines [34]. Fluconazole is available as a generic medicine [57]. In 2020, fluconazole was the 174th most commonly prescribed medicine in the United States with more than 3 million prescriptions [58]. Fluconazole is a first-generation triazole antifungal medicine. Unlike imidazole antifungals, which are mainly used locally, fluconazole and some other triazole antifungals are preferred in systemic treatment because of their improved safety and predictable absorption when taken orally [59]. Fluconazole is highly active against *C. albicans*: only about 3-

5% of *C. albicans* strains are resistant to fluconazole or have intermediate sensitivity. In the treatment of vaginal candidiasis caused by *Candida* non-albicans fungi, the prevalence of which has been steadily increasing recently, the use of fluconazole is ineffective [30].

Drug resistance of fungal infections is one of the serious problems of our time. Recently, the incidence of NAC-associated VVC has been increasing [60], which is characterized by resistance to azole group drugs, which complicates the treatment of VVC caused by NAC variants [61, 62]. Otececonazole and ibrexafungerp are drugs characterized by higher efficacy in the treatment of VVC and lower probability of side effects [63, 64]. Long-term antifungal schemes or alternative approaches (e.g. vaginal suppositories with boric acid) are often required for the treatment of VVC [65, 66]. According to the German guidelines of 2021, nystatin and cyclopyroxolamine can be used for *C. glabrata* infections [67], *C. dubliniensis* is sensitive to imidazoles, *C. tropicalis* and *C. guilliermondii* can be successfully treated as *C. albicans* infections [68].

Treatment of candidiasis should be comprehensive, in addition to eliminating pathogens, it should include restoration of the vaginal microbiota - the natural protective barrier. The vaginal microbiome studies in recent years have shown that the healthy vaginal microbiome is characterized by a predominance of lacidophilic bacteria of the *Lactobacillus spp.* genus which supports their use as potential treatments and symptom relief for VVC. By sequencing, it was determined that *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* and *L. Jensenii* are the dominant species of the vaginal microbiome of healthy women of reproductive age. At the same time, *Lactobacillus* inhibit the growth of the anaerobes *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, and *Megasphaera*, which cause bacterial vaginosis. Ravel et al. categorized into five types the state of the vaginal microbiome in asymptomatic women. These microbial communities are categorized as CST I (Community state types I), CST II, CST III and CST V, which are dominated by *L. Crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* and *L. jensenii*, respectively [69, 70].

*Lactobacilli* prevent colonization and overgrowth of pathogens by releasing metabolic by-products and acidifying the vaginal microenvironment (pH 3.5 - 4.5), for example, metabolites such as organic acid, hydrogen peroxide, bacteriocin and biosurfactant, may contribute to antifungal effects [71, 72]. In fact, the normal acidic pH of the vagina in women of reproductive age is determined by estrogen, glycogen, and lactobacilli [73-75].

*In vitro* experiments have shown that some *Lactobacillus* strains can inhibit *C. albicans* adhesion and growth, for instance, *L. pentosus TV35b* produces a bacteriocin-like peptide that inhibits *C. albicans* [76]. *Lactobacillus* block adhesion of *C. albicans* Y17 and Y18 to vaginal cells [77]. *L. delhalis* produces large amounts of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, which inhibits the growth of *C. albicans* more strongly and more rapidly than other strains isolated from the vagina of healthy women, while *L. plantarum* without H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exhibits the longest inhibitory activity, after 24 hours [78]. *L. rhamnosus* strain (Lcr35) reduces the adhesion of *C. albicans* to epithelial cells [79]. Exogenous lactobacilli: *L. rhamnosus*, *L. casei* and *L. acidophilus* inhibit biofilm formation in *C. albicans* [80]. Seven species of *L. crispatus* cell-free supernatants actively reduced the growth of *C. albicans* by inhibiting growth and hyphae formation. It has been shown that *L. crispatus* is a dominant genus of *Lactobacillus* that is present in the healthy vaginal microbiome and strongly suppresses growth and hyphae formation in *C. albicans* [81, 82]. Strains of *L. crispatus* and *L. delbrueckii* showed inhibitory activity against the number of colony-forming units of *Candida* [83]. 23 *Lactobacillus* strains isolated from the vaginal microbiome of healthy women had excellent adhesive properties, able to aggregate with *Gardnerella vaginalis* and *C. albicans*, producing large amounts of hydrogen peroxide and lactic acid. These results suggest that these strains have promising probiotic potential for the prevention and treatment of Bacterial Vaginosis (BV) and VVC [84].

Clinical studies using lactobacilli as probiotic colonizers have shown promising results [85, 86]. Some studies have confirmed the efficacy of oral or local lactobacilli, particularly *L. rhamnosus GR-1*, *L. Fermentum RC14* and *L. acidophilus* [87]. *L. rhamnosus GR-1* and *L. reuteri RC-14* exhibit antagonistic effects against the NAC-associated species *C. glabrata* [88]. Deterioration of microbiome composition due to the use of oral agents in the treatment of NAC, such as fluconazole and others, requires additional probiotic therapy [89]. Studies on the

intravaginal administration of probiotic capsules containing *L. plantarum* P17630 also show restoration of vaginal microflora [85]. A study by Stabile et al (2021) stated that preoral treatment with a preparation (Unilen® Microbio+) containing live strains of *Saccharomyces cerevisiae* and *L. idophilus* GLA-14 was more effective than topical treatment with clotrimazole alone (90% vs. 80%). No patient experienced any side effects during treatment. Moreover, the recurrence rate was twice as high in the group treated with clotrimazole alone than in the group treated with the drug [90]. Clinical trials of lactobacilli strains leading to inhibition of the growth of polymorphic fungi of the genus *Candida* confirm the effectiveness of them. However, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines in 2015, clearly stated that there is no evidence in the use of probiotics for the treatment of VVC [91].

Over the past 15 years, there has been an increased growth in the development and use of new antifungal agents. However, the ideal antifungal agent in terms of spectrum of activity, pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, resistance development, safety and medicine-medicine interaction profile remain elusive [92].

Thus, the search for new antimycotics for the treatment of vulvovaginal candidiasis, which have a broad spectrum of activity and do not have a systemic effect on the body, seems to be the key task in solving the issue of therapy of candidal vulvovaginitis [93].

Currently, the following foreign-made antifungal agents hold a dominant position in the pharmaceutical market of Kazakhstan for the treatment of vulvovaginal candidiasis (table) [94].

Table - Antifungal drugs used for the vulvovaginal candidiasis treatment

Azoles	Polyene antibiotics	Combined products	Other medications
1) <i>imidazole derivatives</i> : clotrimazole, ketoconazole, isoconazole, miconazole, butoconazole, omoconazole, sertaconazole, econazole, thioconazole, fenticonazole; 2) <i>triazole derivatives</i> : flucanazole, itraconazole, terconazole	Natamycin, nystatin, levorin, amphotericin B	Neomycin/nystatin/ polymyxin B, ternidazole/neomycin/ nystatin/prednisalone, nifuratel/nystatin, metronidazole/miconazole, metronidazole/chlorquinaldol, polyzynax, clion D, pimafucort, terginan, macmiror complex	Cyclopyrox (cyclopyroxolamine), povidone iodine, chlorhexidine, boric acid

Scientists of the Research and Production Center of Microbiology and Virology (Almaty, Kazakhstan) under the guidance of Dr B.Sc., Professor, Academician A.K. Sadanov produced a new pharmaceutical antifungal medicine "CanProFem-AK"®/"CanProFem-AK"® in the form of suppository for the treatment of candidal vaginal infections. The medicine is developed by the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, PhEur, USP and the concept of quality assurance of medicines based on ICN guidelines. The active drug substance of the drug is the original antifungal antibiotic Roseofungin, produced by a strain of soil microorganisms, which has high activity against pathogenic fungi - causative agents of human mycoses [95].

Antibiotic Roseofungin (registration number in the MH RK - RK-LS-5 № 023224) is a new medicine substance developed by scientists of Kazakhstan, based on which the dosage form of antifungal medicine "Roseofungin-AS, ointment 2%" for external use (registration number in the MH RK - RK-LS-5 № 023225) was developed. The novelty and originality of the strain-producer

of the antibiotic roseofungin *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* AS-20.14 was proved [96]. Based on the study of physicochemical properties, the novelty and originality of the antibiotic roseofungin were proved, and its empirical formula and chemical structure were established [97]. In comparative studies it was found that the spectrum of antifungal activity of Roseofungin is much broader than that of other polyene antibiotics used in medical practice: nystatin, amphotericin B, and levorin. Roseofungin has many positive characteristics of polyene antibiotics - a wide spectrum of activity, lack of toxicity in local application and lack of resistance to it by pathogenic fungi. All this makes this drug competitive with imported analogues, its efficacy is not only not inferior, but also surpasses the therapeutic properties of many foreign antifungal drugs.

The presence of high activity of the antibiotic roseofungin against pathogens of candidiasis was the basis for the development of a new medicine "CanProFem-AK"®/"CanProFem-AK"® in the form of a suppository on its basis. The advantages of this medicine are high activity against vaginal candidiasis pathogens and the absence of resistance to it. The antifungal medicine "CanProFem-AK"®/"CanProFem-AK"® in suppository form has successfully passed extended preclinical animal trials. Clinical trials are currently underway to study the tolerability, safety and therapeutic efficacy of CanProFem-AK® for the treatment of vulvovaginal candidiasis.

### Conclusion

In the register of medicinal products of the Republic of Kazakhstan 207 positions of antifungal medicines are registered, among which suppositories, tablets and capsules for vaginal use make up only about 10%, despite the high demand for these medicines by the population. Domestic preparations for the treatment of vaginal fungal infections are completely absent. All medicine substances are imported, which creates dependence on foreign exporters and limits the possibility of developing new effective medicines. The development and introduction of domestic medicines with high therapeutic efficacy into the medical practice of Kazakhstan will contribute to solving the problem of import substitution and expanding the range of vital medicines. Production of new high-quality and safe medicines according to GMP standards will enrich the range of vital drugs in Kazakhstan and will contribute to the development of the domestic industrial pharmaceutical industry. The development of a new pharmacological antifungal agent KanProFem-AK® for the treatment of vulvovaginal candidiasis based on an effective medicine substance is an undoubted contribution to the development of the domestic pharmaceutical industry.

### Funding

The work was carried out within the framework of program-targeted funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882248 "Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards" for 2023-2025).

### References:

- 1 Felix T.C., de Brito Röder D.V.D., Dos Santos Pedroso R. Alternative and Complementary Therapies for Vulvovaginal Candidiasis. *Folia Microbiologica*, 2019, 64: 133–141 (doi: 10.1007/s12223-018-0652-x)
- 2 Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans Candida Species: New insights. *Curr. Infect. Dis. Rep*, 2010, 12: 465–470 (doi:10.1007/s11908-010-0137-9)
- 3 Cole A.M. Innate Host Defense of Human Vaginal and Cervical Mucosae. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006, 306, 199-230 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16909923/>)
- 4 Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P., et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women's Health*, 2019, 19:48 (<https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8>)
- 5 Dubey A.K., Singla R.K. Current Trends in Anti-Candida Drug Development. *Curr Top Med Chem.*, 2019, 19(28): 2525-2526 (doi: 10.2174/156802661928191206162925)

- 6 Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.*, 2007, 369(95770): 1961–1971 (doi:10.1016/S0140-6736(07)60917 9)
- 7 Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Critical Reviews in Microbiology.*, 2011, 37(3): 250–261 (doi:10.3109/1040841X.2011.576332)
- 8 Achkar J.M., Fries B.C. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol. Rev.*, 2010, 23(2): 253–273 (doi: 10.1128/CMR.00076-09)
- 9 Del Cura Gonzalez I., Garcia de Blas G.F. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project. *BMC Public Health.* 2011, 31(11): 63–65 (doi: 10.1186/1471-2458-11-63)
- 10 Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Vulvovaginal candidiasis-modern ways of solving the problem. *Trudnyy patsient*, 2006, 9: 33-36 (doi: 10.1093/jac/dkl246)
- 11 Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., et.al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 190: 644-653 (doi:10.1056/NEJMoa033114)
- 12 V.M. Kemajkin, N.B. Tabinbaev, M.S. Hudajbergenova Ocenka tjazhelyh i hronicheskikh gribkovyh zabojevanij v Respublike Kazahstan. *J Fungi.* 2018, 4 (1): 34 (doi: 10.3390/jof4010034)
- 13 Otchet ob infekcijah, peredajushhihsja polovym putem i kozhnyh zabojevanijah. RGP na PHV «Kazahskij nauchnyj centr dermatologii i infekcionnyh zabojevanij» MZ RK. 2022: 6 (<https://kncdiz.kz/ru/>)
- 14 Rathod S.D., Buffler P.A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health.* 2014, 14(1): 43 (<https://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-14-43>)
- 15 Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, 214(1): 15-21 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>)
- 16 Hashukoeva A. Z., Safonina M.S., Andreasjan G.O. i dr. Terapevticheskie podhody v lechenii vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Medicinskij sovet.* 2020, 13: 138-146 (doi: 10.21518/-701X-2020-13-138-146)
- 17 Bajramova G.R., Baranov I.I., Priputnevich T.V. i dr. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: klinicheskie i terapevticheskie aspekty v praktike akushera-ginekologa. *Akusherstvo i ginekologija: novosti, mnenija, obuchenie*, 2017; 4: 63–69 ([clck.ru/3ApVe2](http://clck.ru/3ApVe2))
- 18 Mendling W., Brasch J., Cornely O.A., et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*, 2015, 58(1.1): 1-15 (<https://dx.doi.org/10.1111/myc.12292>)
- 19 Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R., et.al. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality-of-life issues. *Arch. Gynecol. Obstet*, 2019, 300(3): 647–650 (<https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>)
- 20 World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. 2019 ([clck.ru/3ApHmu](http://clck.ru/3ApHmu))
- 21 Sergeev A.Ju., Sergeev Ju.V. *Kandidoz: priroda infekcii, mehanizmy agressii i zashhity, diagnostika i lechenie.* M., 2000
- 22 Raab P.W. *Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine.* Stuttgart, 1973
- 23 Malova I.O., Petrunin D.D. Natamicin - protivogribkovoje sredstvo klassa polienovyh makrolidov s neobychnymi svojstvami. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2015, 91(3): 161-184 (doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-161-184)
- 24 Patel V.R. Natamycin in the treatment of vaginal candidiasis in pregnancy. *Practitioner.*, 1973, 210(259): 701–703 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4584444/>)
- 25 Available: (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284447> accessed on 24 May 2024)
- 26 Kuz'min V.N., Bogdanova M.N. Jekofucin® – pervyj preparat dlja jeradikacii gribov roda *Candida* s jeffektom stimuljacii rosta laktobacill u beremennyh zhenshin. *RMZh*, 2020, 6: 28-33 ([clck.ru/3ApWAe](http://clck.ru/3ApWAe))
- 27 Krotin P.N., Kirilenko O.V. Kombinacija protivogribkovogo preparata i prebiotika v terapii ostrogo kandidoznogo vul'vovaginita. *RMZh. Mat' i ditja*, 2019, 2: 120–125 (doi: 10.32364/2618–8430-2019-2-2-120–125)
- 28 Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe*, 2019, 59: 100–106 (doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002)



- 29 Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J.Antimicrob.Chemother.*, 2006, 58(2): 266–272 (doi: 10.1093/jac/dkl246)
- 30 Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.*, 2015, 64(03): 1–137 (doi:10.18370/2309–4117.2015.24.51–56)
- 31 Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.*, 2014, 117(3): 611–617 (doi: 10.1111/jam.12554)
- 32 Alsterholm M., Karami N., Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study. *Acta. Derm. Venereol.*, 2010, 90(3): 239–245 (doi: 10.2340/00015555-0840)
- 33 Walker S.R. *Trends and Changes in Drug Research and Development*. Springer Science & Business Media, 2012 (<https://clck.ru/3A9Z8M>)
- 34 World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. *Geneva: World Health Organization*. 2019 ([clck.ru/3ApHmu](https://clck.ru/3ApHmu))
- 35 DPMA register. Marken - Registerauskunft. [register.dpma.de](https://register.dpma.de) (<https://clck.ru/3A9byK>)
- 36 Zheltikova T.M, Glushakova A.M. Ocenka fungicidnoj aktivnosti razlicnyh sistemnyh antimikotikov in vitro. *Medicinskij sovet*, 2010, 3-4: 32–37 ([clck.ru/3ApWtY](https://clck.ru/3ApWtY))
- 37 Moroz V.A. Farmakologicheskie aspekty ispol'zovanija protivomikrobnih sredstv v lechenii infekcij zhenskoi polovoi sfery. *Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija*, 2010, 1-2: 184–191 ([clck.ru/3ApWtY](https://clck.ru/3ApWtY))
- 38 Mgerjan A.N. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: jeffektivnost' terapii klotrimazolom. *Jeffektivnaja farmakoterapija*, 2019, 15(26): 36–41 (doi: 10.33978/2307–3586-2019-15-26-36-41)
- 39 Phillips Rhea, Rosen, Theodore. Topical Antifungal Agents. *In book: Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2023: 460–472 (doi:10.1016/B978-1-4377-2003-7.00037-6)
- 40 Howland R.D. *Pharmacology*. Baltimore, 2009
- 41 Rahmatulina M.R., Bol'shenko N.V., Tarasenko Je. N. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: varianty tradicionnoj terapii. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*, 2020, 19(6): 855–861 (doi: 10.17116/klinderma202019061855)
- 42 Prilepskaja V.N., Ankirskaja A.S., Bajramova G.R. i dr. Jeffektivnost' Livarola (ketokonazola) v terapii ostrogo vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Akusherstvo i ginekologija*, 2007, 3: 67–71
- 43 Mirzabolaeva A.K., Dolgo-Saburova Ju.V., Kolb Z.K. i dr. Opyt primenenija vaginal'nyh suppozitoriev "Livarol" u bol'nyh OKVV. *Ginekologija*, 2006, 2 (8): 11-14 (<https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27727>)
- 44 Barasch A, Griffin A.V., Barasch A., et al. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiol.*, 2008, 3(3): 265-269 (doi: 10.2217/17460913.3.3.265)
- 45 McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J. Infect. Dis.*, 2015, 211(12): 1875–1882 (doi: 10.1093/infdis/jiu818)
- 46 Peixoto F., Camargos A., Duarte G., et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008, 102(3): 287–292 (doi: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014)
- 47 Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.*, 2015, 292(2): 371–376 (doi: 10.1007/s00404-015-3638-9)
- 48 Wen A., Srinivasan U., Goldberg D., et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J. Infect. Dis.*, 2014, 209(7): 1087–1094 (doi: 10.1093/infdis/jit632)
- 49 Markova Je.A. Jeffektivnost' vaginal'noj formy sochetanija metronidazola i mikonazola nitrata dlja terapii bakterial'nogo vaginoza i kandidoznogo vul'vovaginita. *RMZh. Mat' i ditja*, 2020, 3(3): 205-210 (doi: 10.32364/2618–8430-2020-3-3-205–210)
- 50 Nebyshinec L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A. I. i dr. Opyt klinicheskogo primenenija preparata «Ginokaps» v terapii vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Medicinskie novosti*, 2010, 12: 49–52
- 51 Fischer J., Ganellin C.R. *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons, 2006: 504 (<https://doi.org/10.1002/3527608001>)
- 52 Thienpont D., Van Cutsem J., Van Nueten J.M. et al. Biological and toxicological properties of econazole, a broad-spectrum antimycotic. *Arzneimittel-Forschung.*, 1975, 25(2): 224–230 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1173036/>)

- 53 Beggs W.H. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, 26(5): 699–701 (doi: 10.1128/AAC.26.5.699)
- 54 Boogaerts M.A., Maertens J., Van der Geest R., et al. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45(3): 981–985 (doi: 10.1128/AAC.45.3.981-985.2001)
- 55 Vacheva-Dobrevski R., Kovachev S., Nacheva A. et al. Comparative study of itraconazole and fluconazole therapy in vaginal candidosis. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2004, 43(1): 20-3 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168649/>)
- 56 Sood G., Nyirjesy P., Weitz M.V., et al. Terconazole cream for non-*Candida albicans* fungal vaginitis: results of retrospective analysis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000, 8:240-243 (doi: 10.1155/S1064744900000351)
- 57 Fluconazole. The American Society of Health-System Pharmacists. *Archived from the original*. 2016 (<https://clck.ru/3A9aWm>)
- 58 Fluconazole - Drug Usage Statistics. 2022 (<https://clck.ru/3A9aUU>)
- 59 US Pharmacist. *Archived from the original*. 2015 (<https://clck.ru/3A9ai8>)
- 60 Hamad M., Kazandji N., Awadallah S., Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses*, 2014, 57: 184–190 (doi:10.1111/myc.12141)
- 61 Bitew A., Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: Species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*, 2018, 18: 94 (doi:10.1186/s12905-018-0607-z. 23)
- 62 Choukri F., Benderdouche M., Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *Journal de Mycologie Medicale*, 2014, 24: 303–307 (doi:10.1016/j.mycmed.2014.05.001)
- 63 Nishimoto A.T., Wiederhold N.P., Flowers S.A., Zhang Q. et al. In Vitro Activities of the Novel Investigational Tetrazoles VT-1161 and VT-1598 Compared to the Triazole Antifungals against Azole-Resistant Strains and Clinical Isolates of *Candida Albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, 63 (6) (doi: 10.1128/AAC.00341-19)
- 64 Larkin E.L., Long L., Isham N., Borroto-Esoda K., Barat S., Angulo D., Wring S., Ghannoum M. A Novel 1,3-Beta-d-Glucan Inhibitor, Ibrexafungerp (Formerly SCY-078), Shows Potent Activity in the Lower PH Environment of Vulvovaginitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, 63 (doi:10.1128/AAC.02611-18)
- 65 Powell A.M., Gracely E., Nyirjesy P. Non-albicans *Candida* Vulvovaginitis: Treatment experience at a tertiary care vaginitis center. *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 2016, 20: 85–89 (doi:10.1097/LGT.000000000000126)
- 66 Ray D., Goswami R., Banerjee U., Dadhwal V. et al. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care*, 2007, 30: 312–317 (doi: 10.2337/dc06-1469)
- 67 Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., Hof H., Mayser P. et al. Guideline: Vulvovaginal Candidosis (AWMF 015/072, Level S2k). *Mycoses*, 2021, 64: 583–602 (doi: 10.1111/myc.13248)
- 68 Moran G.P., Sanglard D., Donnelly S.M., Shanley D.B., Sullivan D.J., Coleman D.C. Identification and Expression of Multidrug Transporters Responsible for Fluconazole Resistance in *Candida Dublinensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42: 1819–1830 (doi: 10.1128/AAC.42.7.1819)
- 69 Balakrishnan S.N., Yamang H., Lorenz M.C., Chew S.Y. and Than L.T. L. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis. *Pathogens*, 2022, 11 (6): 618 (doi: 10.3390/pathogens11060618)
- 70 Smith S.B, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.*, 2017, 595: 451–63 (doi: 10.1113/JP271694)
- 71 Wang S., Wang Q., Yang E., Yan L., Li T. and Zhuang, H. Antimicrobial compounds produced by vaginal *Lactobacillus crispatus* are able to strongly inhibit *Candida albicans* growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions. *Front. Microbiol.*, 2017, 8 (doi: 10.3389/fmicb.2017.00564)
- 72 Fuochi V., Cardile V., Petronio Petronio G., and Furneri P.M. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *J. Appl. Microbiol.*, 2019, 126 (5): 1541–1550 (doi: 10.1111/jam.14164)

- 73 Donders GGG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2007, 21:355–73 (doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002)
- 74 Danielsson D., Teigen P.K., Moi H. The genital ecosystem: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Ann NY Acad Sci.*, 2011, 1230: 48–58 (doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06041.x)
- 75 O’Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS ONE*, 2013, 8:e80074 (doi: 10.1371/journal.pone.0080074)
- 76 Okkers D.J., Dicks L.M., Silvester M., Joubert J.J. and Odendaal H.J. Characterization of pentocin TV35b, a bacteriocin-like peptide isolated from *Lactobacillus pentosus* with a fungistatic effect on *Candida albicans*. *J. Appl. Microbiol.*, 1999, 87 (5): 726–734 (doi: 10.1046/j.1365-2672.1999.00918.x)
- 77 Osset J., Garcia E., Bartolome R.M. and Andreu A. Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Med. Clin. (Barc)*, 2001, 117 (8): 285–288 (doi: 10.1016/s0025-7753(01)72089-1)
- 78 Strus M., Brzychczy-Wloch M., Kucharska A., Gosiewski T. and Heczko P.B. Inhibitory activity of vaginal *Lactobacillus* bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis. *Med. Dosw Mikrobiol.*, 2005, 57 (1): 7–17 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16130291/>)
- 79 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, 549640 (doi:10.1155/2008/549640)
- 80 Matsubara V.H., Wang Y., Bandara H.M.H.N., Mayer M.P.A., Samaranyake L.P. Probiotic *Lactobacilli* Inhibit Early Stages of *Candida Albicans* Biofilm Development by Reducing Their Growth, Cell Adhesion, and Filamentation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, 100: 6415–6426 (doi: 10.1007/s00253-016-7527-3)
- 81 Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., Hof H., Mayser P. et al. Guideline: Vulvovaginal Candidosis (AWMF 015/072, Level S2k). *Mycoses*, 2021, 64: 583–602 (doi: 10.1111/myc.13248. Epub 2021 Feb 27)
- 82 Moran G.P., Sanglard D., Donnelly S.M., Shanley D.B., Sullivan D.J., Coleman D.C. Identification and Expression of Multidrug Transporters Responsible for Fluconazole Resistance in *Candida Dubliniensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42: 1819–1830 (doi: 10.1128/AAC.42.7.1819)
- 83 Li T., Liu Z., Zhang X., Chen X. and Wang S. Local probiotic *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus delbrueckii* exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis in a rat model. *Front. Microbiol.*, 2019, 10 (1033) (doi: 10.3389/fmicb.2019.01033)
- 84 Santos C.M.A., Pires M.C.V., Leao T.L., Hernandez Z.P., Rodriguez M.L., Martins A.K.S. et al. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology*, 2016, 162 (7): 1195–1207 (doi: 10.1099/mic.0.000302)
- 85 De Seta F., Parazzini F., De Leo R., Banco R., Maso G.P. et al. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: A retrospective comparative study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014, 182: 136–139 (doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018)
- 86 Murina F., Graziottin A., Vicariotto F., De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis? A clinical study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2014, 48: 102–S105 (doi: 10.1097/MCG.0000000000000225)
- 87 Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvo vaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58: 266–72 (doi: 10.1093/jac/dkl246)
- 88 Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T.L. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *J. Appl. Microbiol.*, 2015, 118: 1180–1190 (doi: 10.1111/jam.12772)
- 89 Martinez R.C., Franceschini S.A., Patta M.C., Quintana S.M., Candido R.C., Ferreira J.C., et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol.*, 2009, 48: 269–74 (doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x.)
- 90 Stabile G., Gentile R.M., Carlucci S., Restaino S., De Seta F. A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora. *Healthcare*, 2021, 9: 1555 (doi: 10.3390/healthcare9111555)
- 91 Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Vulvovaginal Candidiasis (VVC). 2021 (<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>)
- 92 Johnson Melissa D. Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. *Infectious Disease Clinics of North America. Fungal Infections*, 2021, 35(2): 341–371 (doi: 10.1016/j.idc. ISSN0891-5520)

93 Mihajlov A.V., Reshet'ko O.V., Lucevich K.A. Farmakoterapija vul'vovaginal'nogo kandidoza s pozicii farmakojepidemiologii i dokazatel'noj mediciny. *Bolezni i vozбудiteli*, 2007, 9 (1): 34-47 (clck.ru/3ApZKt)

94 Ogneshhenko N.A. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: chto novogo? *Vestnik hirurgii Kazahstana*, 2012, 4: 70-72 (clck.ru/3ApaSc)

95 Nikitina E. T., Karkinbaeva A. Antimikrobnaja aktivnost' rozeofungina. *Vestnik AN Kaz SSR. Ser. biol.*, 1970, 5: 67-70

96 Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenochnikova L.P., Balgimbaeva A.S. *Shtamm Streptomyces roseoflavus v. roseofungini AS-20.14 - vysokoaktivnyj proizvodstvenno cennyj producent polienovogo antibiotika rozeofungin. LPP «Research and Production center for Microbiology and Virology» (RK). №31866. Zajavl. 11.06.2015. Opubl. 28.02.2017. Bjul. №4*

97 Daurenbekova (Balgimbaeva) A.S. Karbonil-kon'jugirovannye pentaenovyе antibiotiki iz streptomicetov, vydelennyh iz pochv Kazahstana. Avtoref. kand. dis. Alma-Ata, 1989

Н.С. ОНГАРБАЕВА<sup>1\*</sup>, А.С. БАЛГИМБАЕВА<sup>1</sup>, Б.Б. БАЙМАХАНОВА<sup>1</sup>, А.К. САДАНОВ<sup>1</sup>,  
О.Н. ЛАХК<sup>1</sup>, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ<sup>1</sup>, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА<sup>1</sup>, В.Э. БЕРЕЗИН<sup>1</sup>,  
А.П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ<sup>1</sup>, Ш.М. МИРАЛИМОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Микробиология институты Өзбекстан Республикасы Ғылым Академиясы, Ташкент,  
Өзбекстан

\*e-mail: nuray.syrllybay@gmail.com

## ВУЛЬВОВАГИНАЛДЫ КАНДИДОЗДЫҢ ФАРМОКОТЕРАПИЯСЫ

### Түйін

Вульвовагинальды кандидоз - *Candida* туысының ашытқы тәрізді саңырауқұлақтармен қынаптың шырышты қабатының қабыну зақымдалуымен сипатталатын және организмнің иммундық статусының төмендеуінің аясында дамиды, гинекологиядағы ең көп таралған аурулардың бірі. Бүгінгі таңда заманауи фармакологиялық өндірістің қарқынды дамуына және зей саңырауқұлақтарына қарсы препараттардың көптігіне қарамастан, вульвовагинальды кандидозды емдеу және жаңа тиімді препараттарды жасау мәселесі, гинекология мен фармацевтикада өзектілігін жоғалтпайды. Бұл шолу вульвовагинальды кандидоздың фармакотерапиясына, жаңа препараттар мен емдеу әдістерін іздеуге арналған.

**Кілтті сөздер:** вульвовагинальды кандидоз, саңырауқұлақты инфекциялар, зейге қарсы препараттар, розеофунгин антибиотигі

МРНТИ: 34.27.51, 76.01.11

Н.С. ОНГАРБАЕВА<sup>1\*</sup>, А.С. БАЛГИМБАЕВА<sup>1</sup>, Б.Б. БАЙМАХАНОВА<sup>1</sup>, А.К. САДАНОВ<sup>1</sup>,  
О.Н. ЛАХК<sup>1</sup>, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ<sup>1</sup>, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА<sup>1</sup>, В.Э. БЕРЕЗИН<sup>1</sup>,  
А.П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ<sup>1</sup>, Ш.М. МИРАЛИМОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

\*e-mail: nuray.syrllybay@gmail.com

## ФАРМОКОТЕРАПИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.06

### Аннотация

Вульвовагинальный кандидоз – одно из самых распространённых заболеваний в гинекологии, которое характеризуется воспалительным поражением слизистой оболочки влагалища

дрожжеподобными грибами рода *Candida* и развивается на фоне снижения иммунного статуса организма. На сегодняшний день для современной гинекологии и фармации, несмотря на интенсивное развитие фармакологической индустрии и огромный арсенал антимикотических препаратов, проблема лечения вульвовагинального кандидоза и создания новых эффективных препаратов не теряет своей актуальности. Данный обзор посвящен фармакотерапии вульвовагинального кандидоза, поиску новых средств и методов лечения.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, грибковые инфекции, антифунгальные препараты, антибиотик розеофунгин

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста, вызываемое условно-патогенным полиморфным грибом *Candida albicans* (90%) и другими близкородственными *non-albicans Candida* (NAC) видами, такими как *C. glabrata* (10–15%), *C. tropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), *C. krusei* (1–3%) и др. [1, 2]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* семейства *Cryptococcaceae* являются частью здоровой вагинальной флоры, но такие факторы, как снижение иммунитета, нерациональное применение антибиотиков, повышение уровня глюкозы в сыворотке крови, аллергия, прием оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов, дисбактериоз на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), беременность, лактация, стресс и другие факторы [3] могут индуцировать рецидивирующий ВВК (РВВК, определяемый как >3 эпизодов в год).

В течение последних 20 лет заболеваемость вагинальным кандидозом имеет отчетливую тенденцию к возрастанию. В настоящее время по частоте распространения вульвовагинальный кандидоз занимает второе место после бактериального вагиноза [4–9]. Лечение и профилактика кандидозного вульвовагинита в настоящее время является одной из важных и насущных проблем в гинекологии [10,11].

Во многих странах мира, в том числе и Казахстане, отмечен неуклонный рост вагинальных инфекций, которые прочно занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Внедрение современных технологий в клиническую микробиологию позволило расширить исследования и показать, что отрицательное воздействие факторов внешней среды на микрофлору человека ведет к разнообразной патологии. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, терапии и профилактике дисбактериозов влагалища, их частота не имеет тенденции к снижению [12]. Заболеваемость вагинальным кандидозом в Республике Казахстан, по данным Казахского научного центра дерматологии и инфекционных заболеваний МЗРК, с 2016 по 2022 г. увеличилась на 100,3%, в городе Алматы – в 23 раза [13].

Развитие фарминдустрии и клинические исследования, проводимые с применением различных антимикотических препаратов, пока не дают стопроцентных положительных результатов в борьбе с этим недугом [14–19].

Основной проблемой при лечении вагинального кандидоза является устойчивость инфекции к терапии, что обуславливает длительное течение заболевания и очень высокую распространенность. Данное обстоятельство вызывает повышенный научно-практический интерес к совершенствованию организации медико-фармацевтической помощи больным с кандидозным вульвовагинитом, а также к разработке новых оригинальных препаратов, безопасно и эффективно борющихся с данным заболеванием. Необходимо отметить, что на рынке Казахстана отсутствуют не только оригинальные, но и генерические отечественные препараты для лечения кандидозов.

В связи с широким распространением вагинального кандидоза, лекарственной устойчивостью его возбудителей и трудностью лечения, задача разработки и создания новых противогрибковых препаратов является чрезвычайно актуальной.

Все противогрибковые препараты для лечения вульвовагинального кандидоза отличаются основным действующим веществом, эффективностью в отношении различных видов грибов *Candida*, механизмами действия, которые включают фунгистатический

эффект (подавление роста и размножения грибов) и фунгицидный (уничтожение грибковых клеток).

Препараты для лечения вульвовагинального кандидоза подразделяются на следующие группы:

1. препараты полиенового ряда (нистатин, натамицин, эконофуцин и др.);
2. препараты имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, миконазол, изоконазол, омоконазол, эконазол, буютоконазол, тиокконазол и др.);
3. препараты триазолового ряда (итраконазол, флуконазол);
4. прочие препараты (препараты йода и другие).

### **Полиеновые антибиотики**

**Нистатин** - (торговые названия Нистан, Нистат, Антикандин, Фунгицидин, Фунгистатин, Микостатин, Моронал, Нистафунгин и др.), полиеновый антибиотик, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces noursei*, открыт в 1950 году и долгие годы считается одним из самых эффективных лекарственных средств противогрибкового действия. Нистатин включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [20].

По химической структуре нистатин относится к тетраенам. Антибиотик нарушает целостность цитоплазматической мембраны гриба, почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте; биодоступность не превышает 3–5%. Нистатин малотоксичен и, как правило, хорошо переносится больными. С целью лечения вагинального кандидоза используют местное введение нистатина в виде свечей по 100 тыс. ЕД в течение 7–14 дней. Риск развития устойчивости к нистатину минимален [21].

**Натамицин** (торговые названия Пимафуцин, Примафунгин, Эконофуцин) – противогрибковый тетраеновый антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый *Streptomyces natalensis*. К натамицину чувствительны большинство патогенных дрожжеподобных грибов, особенно *C. albicans*. Натамицин более 40 лет успешно используется в клинической практике для лечения вагинального кандидоза. Антибиотик малотоксичен, не вызывает раздражения кожи и слизистых оболочек и, что очень важно, может применяться при беременности и в период лактации. Показано, что применение натамицина у беременных женщин не вызывает врожденных аномалий у детей [22-25].

**Эконофуцин®** – препарат с действующим веществом натамицин и вспомогательным веществом — пребиотиком лактулозой. Эконофуцин® оказывает фунгицидное действие на грибы и дрожжи, активен в отношении большинства дрожжеподобных грибов, особенно *C. albicans* и *C. glabrata*, часто обнаруживаемых у пациенток с вагинальным кандидозом. В исследованиях Кузьмина и др. (2020) показаны эффективность и безопасность препарата Эконофуцин®, суппозитории для интравагинального введения, в сравнении с монокомпонентным лекарственным препаратом с МНН натамицин, на основании оценки сроков наступления клинической и микробиологической ремиссии острого кандидозного вульвовагинита у беременных женщин. Показано, что дополнительный компонент Эконофуцина, пребиотик лактулоза, обеспечивает микробиологическую эффективность, способствуя росту нормальной микрофлоры влагалища [26,27]. Известно, что нормальный уровень лактобактерий во влагалище является необходимым условием для полного выздоровления больных с кандидозным вагинитом. Это, в частности, может быть связано с тем, что самостоятельное восстановление микробиоты влагалища не всегда возможно. Предупредить обострения можно, восстановив вагинальный биотоп. Поэтому важным аспектом терапии вульвовагинита становится восстановление нормальной микрофлоры влагалища для того, чтобы физиологические механизмы колонизации слизистой сапрофитами способствовали подавлению роста патогенных грибов.

Препарат Экофуцин® является первым препаратом для эрадикации грибов рода *Candida* с эффектом стимуляции роста лактобацилл. Показано, что его применение влияет на увеличение уровня собственных *Lactobacillus spp.* у больных, что имеет большое значение для восстановления баланса микрофлоры влагалища. В целом интравагинальное использование лактулозы вместе со стандартным местным лечением противогрибковыми препаратами, а также для восстановления микрофлоры влагалища является перспективным направлением в терапии кандидозного вагинита [28-29].

**Азольные препараты**, в связи с их высокой эффективностью, являются наиболее многочисленной и часто применяемой группой противогрибковых средств в лечении вульвовагинального кандидоза. В настоящее время – это также самая разрабатываемая группа противогрибковых препаратов. Имидазолы и триазолы используются как местно, так и системно [30].

### **Препараты имидазолового ряда**

**Клотримазол** (торговые названия Канестен, Кандид, Канизон, Антифунгол, Фунгинал, и др.) является наиболее широко используемым противогрибковым азольным препаратом в связи с оптимальным соотношением цены и качества. Клотримазол высоко активен в отношении грибов рода *Candida* (включая *C. glabrata*) и относится к препаратам первого ряда для лечения кандидозов [31,32]. Клотримазол разработан в 1969 году и включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [33, 34]. Благодаря хорошей переносимости, клотримазол одобрен как безрецептурный препарат [35]. Терапевтическое действие клотримазола обусловлено, во-первых, повреждением мембранной структуры путем ингибирования синтеза эргостерола, являющегося важным компонентом клеточной стенки грибов. Кроме того, клотримазол связывается непосредственно с фосфолипидами в клеточной мембране, вызывая изменение проницаемости мембраны. Оба механизма либо подавляют рост грибов при низких концентрациях, 1-5 мг/мл (фунгистатическое действие), либо уничтожают грибы при более высоких концентрациях, 10-20 мг/мл (фунгицидный эффект) [36-38]. Существенными преимуществами клотримазола являются отсутствие влияния на лактобактерии и возможность его применения со второго триместра беременности [38].

**Кетоконазол** (торговые названия Бризорал, Ветозорал, Кетоконазол-ФПО, Ливарол, Дермазол, Микозорал, Низорал, Ороназол, Ketozol, Micosept и др.). - лекарственное средство, обладающее фунгистатическим и фунгицидным эффектом, синтетическое диоксолановое производное имидазола. Нарушение синтеза мембраны грибов является главным свойством фунгистатического действия этого препарата. При очень высоких концентрациях, достигаемых только при местном применении, тяжелые повреждения мембраны грибов дают фунгицидный эффект. Другим механизмом действия кетоконазола является угнетение тканевого дыхания на уровне цитохром С оксидазы. При этом нарушенная деятельность мембранных ферментов приводит к подавлению синтеза хитина клеточной стенки.

Кетоконазол впервые был синтезирован в 1977 году [39, 40]. Важными особенностями кетоконазола являются его эффективность при приеме внутрь, а также его действие как на поверхностные, так и системные микозы. Широкое применение в клинической практике нашел кетоконазол, выпускаемый в виде вагинальных суппозиториев по 400 мг. Препарат характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К кетоконазолу не выявлено резистентных штаммов возбудителей вульвовагинального кандидоза. По данным клинических исследований, более чем у 93% пациенток с острым течением вульвовагинального кандидоза по окончании 5-дневного курса терапии кетоконазолом достигается клиничко-микробиологический эффект [41]. Кетоконазол в виде таблеток проявляет преимущественно фунгистатический эффект, но в местных формах (кремы, вагинальные суппозитории) его концентрации (1–2%) достаточны для развития фунгицидного действия [42, 43].

**Миконазол** (торговые названия Микозолон, Октарин, Афлорикс, Фунгиназол, Микостат, Клион-Д и др.) обладает выраженным противогрибковым действием в отношении грибов рода *Candida*, в частности *C. albicans*, а также антибактериальной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов. Миконазол более 30 лет успешно применяется для лечения кандидозного вульвовагинита. Это средство отличается наличием двух механизмов действия. Первый механизм схож с другими азолами и включает ингибирование синтеза эргостерола. Другой механизм включает ингибирование пероксидаз, что приводит к накоплению пероксида в клетке и гибели клеток. Закономерности чувствительности к миконазолу демонстрируют, что дрожжевые грибы остаются в значительной степени чувствительными даже в свете многократного воздействия. Несмотря на создание новых азолов и других классов противогрибковых препаратов, миконазол остается наиболее часто назначаемым средством для лечения вагинального кандидоза [44].

В гинекологической практике во многих странах мира уже в течение нескольких лет с целью терапии бактериального вагинита и кандидозного вульвовагинита успешно используется комбинация метронидазола (бактерицидного препарата) и миконазола нитрата [45-49]. Именно данная комбинация действующих веществ, применяемая у пациенток с инфекционно-воспалительной акушерско-гинекологической патологией, зарекомендовала себя как средство с высокой клинической эффективностью. Клинически доказано, что после курса лечения метронидазолом в сочетании с миконазолом не развивалось резистентности к терапии и не возникало рецидивов заболевания, а также наблюдалось длительное сохранение нормоценоза влагалища. Лекарственная форма этой комбинации «Гинокапс» в виде вагинальных капсул удобна в применении, что обеспечивает приверженность терапии и повышает качество жизни пациенток в любом возрасте [50].

**Изоконазол** (торговые названия Травоген, Гино-Травоген Овулум, Травокорт и др.) - препарат группы имидазолов, который активен в отношении дрожжеподобных грибов, а также грамположительных микроорганизмов, в том числе стафилококков и стрептококков, поэтому может быть использован при инфекциях влагалища грибкового и смешанного генеза. Изоконазол запатентован в 1968 году и одобрен для медицинского применения в 1979 году [51].

**Эконазол** (торговые названия Экодакс, Экалин, Ифенек, Гино-Певарил, Спектазол и др.) - один из препаратов группы имидазолов, запатентован в 1968 году и одобрен для медицинского применения в 1974 году [52]. Эконазол изменяет проницаемость клеточных мембран гриба, обладает выраженным фунгицидным действием. В отличие от большинства имидазолов молекула его содержит 3 атома хлора, что облегчает растворимость эконазола в липидах и позволяет препарату лучше проникать вглубь тканей.

**Тиоконазол** (торговые названия Гино-Трозид, Трозид) запатентован в 1975 году и одобрен для медицинского применения в 1982 году. Спектр действия тиоконазола включает *C. albicans*, *C. glabrata*, *Candida* spp., и некоторые грамположительные микроорганизмы [51].

В исследовании W.H. Beggs (1984) оценивалась противогрибковая активность трех имидазолов (кетоконазола, миконазола, тиоконазола) к клеткам инокулята стационарной фазы роста *C. albicans* [53]. Продемонстрировано, что тиоконазол значительно превосходит миконазол и кетоконазол по активности против клеток стационарной фазы, что критически важно для остановки процесса развития рецидивов. Так, при концентрации 0,2 мкг/мл тиоконазол (МИК составляла 6,2 мкг/мл) подавляет рост *C. albicans* на 70%. Кроме того, в концентрациях, в четыре раза превышающих МИК, тиоконазол оказывает быстрый (в течение часа) фунгицидный эффект.



### Препараты триазолового ряда

**Итраконазол** - синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия одобрено FDA и введено в клиническую практику в 1992 году. Препарат итраконазола для инъекций введен в медицинскую практику в 2001 году [54]. Итраконазол обладает широким спектром действия в отношении патогенных грибов, сопоставимым с активностью кетоконазола. Итраконазол эффективен на 95,0% в отношении *C. albicans* и на 75,0% - в отношении других видов *Candida*. [55].

**Терконазол** (торговые названия Теркоспор, Терконал) относится к группе триазолов и применяется для местного лечения кандидозного вульвовагинита. По механизму действия терконазол ближе к имидазолам. При кандидозном вульвовагините по переносимости и эффективности терконазол не уступает клотримазолу [56]. Несмотря на короткий курс лечения, симптомы заболевания устраняются в 80–90% случаев.

**Флуконазол** (торговые названия Дифлюкан, Флюкостат, Микофлюкан) запатентован в 1981 году и поступил в коммерческое использование в 1988 году [51]. Препарат включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [34]. Флуконазол выпускается в виде универсального лекарственного средства [57]. В 2020 году флуконазол был 174-м наиболее часто назначаемым лекарственным средством в США с более чем 3 миллионами рецептов [58]. Флуконазол - триазольный противогрибковый препарат первого поколения. В отличие от имидазольных противогрибковых средств, которые в основном используются местно, флуконазол и некоторые другие триазольные противогрибковые препараты предпочтительнее в системном лечении из-за их повышенной безопасности и предсказуемой абсорбции при пероральном приеме [59]. Флуконазол высокоактивен в отношении *C. albicans*: лишь около 3–5% штаммов *C. albicans* резистентны к флуконазолу или имеют промежуточную чувствительность. В терапии вагинального кандидоза, вызванного грибами *Candida non-albicans*, распространенность которого в последнее время неуклонно растет, применение флуконазола неэффективно [30].

Одной из серьезных проблем современности является устойчивость грибковых инфекций к лекарственным средствам. В последнее время повышается частота возникновения НАС-ассоциированного ВВК [60], которому свойственна устойчивость к препаратам азоловой группы, что усложняет лечение ВВК вызываемым НАС вариантами [61, 62]. Отесеконазол и ибрексафунгерп – препараты, характеризующиеся более высокой эффективностью при лечении ВВК и меньшей вероятностью возникновения побочных эффектов [63, 64]. Часто для лечения ВВК требуются длительные противогрибковые схемы или альтернативные подходы (например, вагинальные свечи с борной кислотой) [65, 66]. Согласно немецким рекомендациям 2021 г. для случаев ВВК, вызванных *C. Glabrata*, возможно применение нистатина и циклопироксоламина [67], *C. dubliniensis* чувствителен к имидазолам, *C. tropicalis* и *C. guilliermondii* можно успешно лечить как инфекции, вызванные *C. albicans* [68].

Лечение кандидоза должно быть комплексным, помимо элиминации возбудителя, должно включать восстановление микробиоты влагалища - естественного защитного барьера. Исследования вагинального микробиома последних лет показали, что для здоровой влагалищной микробиомы характерно преобладание лацидофильных бактерий рода *Lactobacillus spp.*, что способствует их применению в качестве потенциальных методов лечения и облегчения симптомов ВВК. Путем секвенирования было определено, что *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. Iners* и *L. Jensenii* являются доминирующими видами вагинального микробиома здоровых женщин репродуктивного возраста. В то же время лактобактерии подавляют рост анаэробов *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera*, вызывающих бактериальный вагиноз. Ravel и др. разделили на пять типов состояние вагинального микробиома у бессимптомных женщин. Эти микробные сообщества классифицируются как CST I (Community state types I), CST II, CST III и CST V, в которых преобладают *L. Crispatus*, *L. gasseri*, *L. Iners* и *L. jensenii* соответственно [69, 70].

Лактобактерии предотвращают колонизацию и чрезмерный рост патогенов путем выделения побочных продуктов метаболизма и подкисления микросреды влагалища (рН 3,5–4,5), к примеру, такие метаболиты как органическая кислота, перекись водорода, бактериоцин и биосурфактант, могут способствовать противогрибковому эффекту [71, 72]. По сути, нормальный кислый рН влагалища у женщин репродуктивного возраста определяется эстрогеном, гликогеном и лактобактериями [73-75].

Эксперименты *in vitro* показали, что некоторые штаммы *Lactobacillus* могут ингибировать адгезию и рост *C. albicans*, к примеру, *L. pentosus* TV35b продуцирует бактериоцин подобный пептид, ингибирующий *C. albicans* [76]. *Lactobacillus* блокируют адгезию *C. albicans* Y17 и Y18 к вагинальным клеткам [77]. *L. delhali*s продуцирует большое количество H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, который сильнее ингибирует рост *C. albicans* и быстрее, чем другие штаммы, выделенные из влагалища здоровых женщин, а *L. plantarum* без H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> проявляют самую длительную ингибирующую активность - через 24 часа [78]. Штамм *L. rhamnosus* (Lcr35) снижает адгезию *C. albicans* к эпителиальным клеткам [79]. Экзогенные лактобактерии: *L. rhamnosus*, *L. casei* и *L. Acidophilus* ингибируют образование биопленки у *C. albicans* [80]. Семь видов бесклеточных супернатантов *L. Crispatus* активно снижали рост *C. albicans* путем подавления роста и образования гифов. Показано, что *L. Crispatus* является доминантным родом *Lactobacillus*, который присутствует в здоровом влагалищном микробиоме и сильно подавляет рост и образование гиф у *C. albicans* [81, 82]. Штаммы *L. Crispatus* и *L. Delbrueckii* продемонстрировали ингибирующую активность в отношении количества колониеобразующих единиц *Candida* [83]. 23 штамма лактобактерий, выделенных из вагинального микробиома здоровых женщин, обладали отличными адгезионными свойствами, способных агрегировать с *Gardnerella vaginalis* и *C. albicans*, продуцируя большое количество перекиси водорода и молочной кислоты. Эти результаты позволяют предположить, что эти штаммы обладают многообещающим пробиотическим потенциалом для профилактики и лечения бактериального вагиноза (БВ) и ВВК [84].

Клинические исследования с использованием лактобацилл в качестве пробиотических колонизаторов показали многообещающие результаты [85, 86]. Некоторые исследования подтвердили эффективность пероральных или местных лактобацилл, в частности *L. rhamnosus* GR-1, *L. Fermentum* RC14 и *L. Acidophilus* [87]. *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 проявляют антагонистическое действие по отношению к НАС-ассоциированного виду *C. glabrata* [88]. Ухудшения состава микробиома из-за применения оральных средств в лечении ВВК, таких как флуконазол и др., требует дополнительную терапию пробиотиками [89]. Исследования по интравагинальному применению пробиотических капсул с содержанием *L. plantarum* P17630 также свидетельствуют об восстановлении микрофлоры влагалища [85]. В исследовании Stabile et al. (2021 г.) сказано, что пероральное лечение препаратом (Unilen® Microbio+), содержащим живые штаммы *Saccharomyces cerevisiae* и *L. idophilus* GLA-14 более эффективно, чем местное лечение одним клотримазолом (90% против 80%). Ни у одного пациента во время лечения не возникло побочных эффектов. Более того, частота рецидивов была в два раза выше в группе, получавшей только клотримазол, чем в группе, получавшей препарат [90]. Клинические испытания штаммов лактобактерий, ведущих к ингибированию роста полиморфных грибов рода *Candida* подтверждают эффективность их действия. Однако в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) 2015 г., четко указано на отсутствие доказательств в применении пробиотиков для лечения ВВК [91].

За последние 15 лет наблюдается усиленный рост разработок и использования новых противогрибковых препаратов. Однако идеальное антифунгальное средство с точки зрения спектра активности, фармакокинетических/фармакодинамических свойств, развития резистентности, безопасности и профиля лекарственного взаимодействия пока остается недостижимым [92].

Таким образом, поиск новых антимикотиков для лечения вульвовагинального кандидоза, обладающих широким спектром действия и не оказывающих системного влияния на организм, представляется ключевой задачей в решении вопроса терапии кандидозного вульвовагинита [93].

В настоящее время для лечения вульвовагинального кандидоза доминирующее положение на фармацевтическом рынке Казахстана занимают следующие антифунгальные средства зарубежного производства (таблица) [94].

Таблица – Противогрибковые препараты, используемые для лечения вульвовагинального кандидоза

Азолы	Полиеновые антибиотики	Комбинированные препараты	Другие препараты
<p>1) производные имидазола: клотримазол, кетоконазол, изоконазол, миконазол, бутконазол, омокконазол, сертаконазол, эконазол, тиокконазол, фентиконазол;</p> <p>2) производные триазола: флуканазол, итраконазол, терконазол</p>	Натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В	Неомицин/нистатин/полимиксин В, тернидазол/неомицин/нистатин/преднизалон, нифурател/нистатин, метронидазол/миконазол, метронидазол/хлорхиналдол, полижинакс, клион Д, пимафукурт, тержинан, макмирор комплекс	Циклопирокс (циклопироксоламин), повидон-йод, хлоргексидин, борная кислота

Учеными Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии (г. Алматы, Казахстан) под руководством д.б.н., профессора, академика А.К. Саданова создан новый фармацевтический противогрибковый препарат «КанПроФем-АК»<sup>®</sup>/«CanProFem-АК»<sup>®</sup> в форме суппозиториев для лечения кандидозных вагинальных инфекций. Препарат разработан в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РК, ЕФ, ФСША и концепцией обеспечения качества лекарственных средств, основанной на руководствах ИСН. Активной лекарственной субстанцией препарата является оригинальный противогрибковый антибиотик розеофунгин, продуцируемый штаммом почвенного микроорганизма, обладающий высокой активностью в отношении патогенных грибов – возбудителей микозов человека [95].

Антибиотик Розеофунгин (регистрационный номер в МЗ РК - РК-ЛС-5№023224) является новой лекарственной субстанцией, разработанной учеными Казахстана, на основе которой создана лекарственная форма противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения (регистрационный номер в МЗ РК - РК-ЛС-5№023225). Доказана новизна и оригинальность штамма-продуцента антибиотика розеофунгина *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* AS-20.14 [96]. На основании изучения физико-химических свойств доказана новизна и оригинальность антибиотика розеофунгина, установлены его эмпирическая формула и химическая структура [97]. В сравнительных исследованиях установлено, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значительно шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина. Розеофунгин обладает многими положительными характеристиками полиеновых антибиотиков – широким спектром активности, отсутствием токсичности при местном применении и отсутствием резистентности к нему со стороны патогенных грибов. Все это делает данный препарат конкурентоспособным по отношению к импортным аналогам, его эффективность не только

не уступает, но и превосходит лечебные свойства многих зарубежных противогрибковых лекарственных средств.

Наличие высокой активности у антибиотика розеофунгина в отношении возбудителей кандидоза послужило основанием для создания на его основе нового лекарственного препарата «КанПроФем-АК»®/«CanProFem-АК»® в форме суппозиториев. Преимуществами данного препарата являются высокая активность в отношении возбудителей вагинального кандидоза и отсутствие к нему устойчивости. «КанПроФем-АК»®/«CanProFem-АК»® успешно прошел расширенные доклинические испытания на животных. В настоящее время проводятся клинические испытания - исследование переносимости, безопасности и терапевтической эффективности препарата КанПроФем-АК® для лечения вульвовагинального кандидоза.

### Заключение

В реестре лекарственных средств Республики Казахстан зарегистрировано 207 позиций противогрибковых препаратов, среди которых суппозитории, таблетки и капсулы для вагинального применения составляют только около 10%, несмотря на высокую востребованность этих препаратов населением. Все лекарственные субстанции импортируются, что создаёт зависимость от зарубежных экспортёров и ограничивает возможность разработки новых эффективных препаратов. Создание и введение в медицинскую практику Казахстана отечественных препаратов с высокой терапевтической эффективностью будет способствовать решению проблемы импортозамещения и расширению ассортимента жизненно-важных лекарственных средств. Выпуск новых качественных и безопасных лекарственных препаратов по стандартам GMP обогатит ассортимент жизненно-важных препаратов в Казахстане и будет способствовать развитию отечественной промышленной фарминдустрии. Разработка нового фармакологического противогрибкового средства КанПроФем-АК® для терапии вульвовагинального кандидоза на основе эффективной лекарственной субстанции является несомненным вкладом в развитие отечественной фарминдустрии.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP» на 2023-2025 гг.).

### Литература:

- 1 Felix T.C., de Brito Röder D.V.D., Dos Santos Pedroso R. Alternative and Complementary Therapies for Vulvovaginal Candidiasis. *Folia Microbiologica*, 2019, 64: 133–141 (doi: 10.1007/s12223-018-0652-x)
- 2 Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans Candida Species: New insights. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2010, 12: 465–470 (doi:10.1007/s11908-010-0137-9)
- 3 Cole A.M. Innate Host Defense of Human Vaginal and Cervical Mucosae. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006, 306, 199-230 (clck.ru/3AoyRi)
- 4 Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P., et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women's Health*, 2019, 19:48 (<https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8>)
- 5 Dubey A.K., Singla R.K. Current Trends in Anti-Candida Drug Development. *Curr Top Med Chem.*, 2019, 19(28): 2525-2526 (doi: 10.2174/156802661928191206162925)
- 6 Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.*, 2007, 369(95770): 1961–1971 (doi:10.1016/S0140-6736(07)60917 9)
- 7 Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Critical Reviews in Microbiology.*, 2011, 37(3): 250–261 (doi:10.3109/1040841X.2011.576332)

- 8 Achkar J.M., Fries B.C. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol. Rev.*, 2010, 23(2): 253–273 (doi: 10.1128/CMR.00076-09)
- 9 Del Cura Gonzalez I., Garcia de Blas G.F. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project. *BMC Public Health*. 2011, 31(11): 63–65 (doi: 10.1186/1471-2458-11-63)
- 10 Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Vulvovaginal candidiasis-modern ways of solving the problem. *Trudnyiy patsient*, 2006, 9: 33-36 (doi: 10.1093/jac/dkl246)
- 11 Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 190: 644-653 (doi:10.1056/NEJMoa033114)
- 12 Кемайкин В.М., Табинбаев Н.Б., Худайбергенова М.С. Оценка тяжелых и хронических грибковых заболеваний в Республике Казахстан. *J Fungi*, 2018, 4 (1):34 (doi: 10.3390/jof4010034)
- 13 Отчет об инфекциях, передающихся половым путем и кожных заболеваниях. РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК. 2022: 6 (<https://kncdz.kz/ru/>)
- 14 Rathod S.D., Buffler P.A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health*.2014, 14(1): 43 (<https://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-14-43>)
- 15 Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, 214(1): 15-21 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>)
- 16 Хашукоева А.З., Сафоница М.С., Андреасян Г.О. и др. Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*, 2020, 13:138-146 (doi: 10.21518/-701X-2020-13-138-146)
- 17 Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В. и др. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*, 2017, 4: 63–69 ([clck.ru/3ApVe2](http://clck.ru/3ApVe2))
- 18 Mendling W., Brasch J., Cornely O.A., et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*, 2015, 58(1.1): 1-15 (<https://dx.doi.org/10.1111/myc.12292>)
- 19 Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R., et al. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality-of-life issues. *Arch. Gynecol. Obstet*, 2019, 300(3): 647–650 (<https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>)
- 20 World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. 2019 ([clck.ru/3ApHmu](http://clck.ru/3ApHmu))
- 21 Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М., 2000
- 22 Raab P.W. *Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine*. Stuttgart, 1973
- 23 Malova I.O., Petrunin D.D. Natamicin - protivogribkovoe sredstvo klassa polienovykh makrolidov s neobychnymi svojstvami. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2015, 91(3): 161-184 (doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-161-184)
- 24 Patel V.R. Natamycin in the treatment of vaginal candidiasis in pregnancy. *Practitioner.*, 1973, 210(259): 701–703 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4584444/>)
- 25 Доступно: (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284447> дата обращения: 24 мая 2024 г.)
- 26 Кузьмин В.Н., Богданова М.Н. Экофуцин® – первый препарат для эрадикации грибов рода *Candida* с эффектом стимуляции роста лактобацилл у беременных женщин. *РМЖ*, 2020, 6: 28-33 ([clck.ru/3ApWAe](http://clck.ru/3ApWAe))
- 27 Кротин П.Н., Кириленко О.В. Комбинация противогрибкового препарата и пребиотика в терапии острого кандидозного вульвовагинита. *РМЖ. Мать и дитя*, 2019, 2: 120–125 (doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-120-125)
- 28 Ruzkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe*, 2019, 59: 100–106 (doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002)
- 29 Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J.Antimicrob.Chemother.*, 2006, 58(2): 266–272 (doi: 10.1093/jac/dkl246)
- 30 Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.*, 2015, 64(03): 1–137 (doi:10.18370/2309-4117.2015.24.51-56)

- 31 Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.*, 2014, 117(3): 611–617 (doi: 10.1111/jam.12554)
- 32 Alsterholm M., Karami N., Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study. *Acta. Derm. Venereol.*, 2010, 90(3): 239–245 (doi: 10.2340/00015555-0840)
- 33 Walker S.R. *Trends and Changes in Drug Research and Development*. Springer Science & Business Media, 2012 (<https://clck.ru/3A9Z8M>)
- 34 World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. *Geneva: World Health Organization*. 2019 ([clck.ru/3ApHmu](https://clck.ru/3ApHmu))
- 35 DPMA register. Marken - Registerauskunft. register.dpma.de (<https://clck.ru/3A9byK>)
- 36 Желтикова Т.М., Глушакова А.М. Оценка фунгицидной активности различных системных антимикотиков in vitro. *Медицинский совет*, 2010, 3-4: 32–37 ([clck.ru/3ApWtY](https://clck.ru/3ApWtY))
- 37 Мороз В.А. Фармакологические аспекты использования противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*, 2010, 1-2: 184–191 ([clck.ru/3ApXAi](https://clck.ru/3ApXAi))
- 38 Мгерян А.Н. Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом. *Эффективная фармакотерапия*, 2019, 15(26): 36-41 (doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-26-36-41)
- 39 Phillips Rhea, Rosen, Theodore. Topical Antifungal Agents. *In book: Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2023: 460–472 (doi:10.1016/B978-1-4377-2003-7.00037-6)
- 40 Howland R.D. *Pharmacology*. Baltimore, 2009
- 41 Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Тарасенко Э.Н. Вульвовагинальный кандидоз: варианты традиционной терапии. *Клиническая дерматология и венерология*, 2020, 19(6): 855-861 (doi: 10.17116/klinderma202019061855)
- 42 Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. и др. Эффективность Ливарола (кетоконазола) в терапии острого вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*, 2007, 3: 67–71
- 43 Мирзаболаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Колб З.К. и др. Опыт применения вагинальных суппозиторий "Ливарол" у больных ОКБВ. *Гинекология*, 2006, 2 (8): 11-14 (<https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27727>)
- 44 Barasch A, Griffin A.V., Barasch A., et al. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiol.*, 2008, 3(3): 265-269 (doi: 10.2217/17460913.3.3.265)
- 45 McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J. Infect. Dis.*, 2015, 211(12): 1875–1882 (doi: 10.1093/infdis/jiu818)
- 46 Peixoto F., Camargos A., Duarte G., et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008, 102(3): 287–292 (doi: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014)
- 47 Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.*, 2015, 292(2): 371–376 (doi: 10.1007/s00404-015-3638-9)
- 48 Wen A., Srinivasan U., Goldberg D., et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J. Infect. Dis.*, 2014, 209(7): 1087–1094 (doi: 10.1093/infdis/jit632)
- 49 Маркова Э.А. Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. *РМЖ. Мать и дитя*, 2020, 3(3): 205-210 (doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210)
- 50 Небышинец Л.М., Красниченко Л.С., Мартинович А. И. и др. Опыт клинического применения препарата «Гинокапс» в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинские новости*, 2010, 12: 49–52
- 51 Fischer J., Ganellin C.R. *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons, 2006: 504 (<https://doi.org/10.1002/3527608001>)
- 52 Thienpont D., Van Cutsem J., Van Nueten J.M. et al. Biological and toxicological properties of econazole, a broad-spectrum antimycotic. *Arzneimittel-Forschung.*, 1975, 25(2): 224–230 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1173036/>)
- 53 Beggs W.H. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, 26(5): 699–701 (doi: 10.1128/AAC.26.5.699)

- 54 Boogaerts M.A., Maertens J., Van der Geest R., et al. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45(3): 981–985 (doi: 10.1128/AAC.45.3.981-985.2001)
- 55 Vacheva-Dobrevski R., Kovachev S., Nacheva A. et al. Comparative study of itraconazole and fluconazole therapy in vaginal candidosis. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2004, 43(1): 20-3 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168649/>)
- 56 Sood G., Nyirjesy P., Weitz M.V., et al. Terconazole cream for non-Candida albicans fungal vaginitis: results of retrospective analysis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000, 8:240-243 (doi: 10.1155/S1064744900000351)
- 57 Fluconazole. The American Society of Health-System Pharmacists. *Archived from the original*. 2016 (<https://clck.ru/3A9aWm>)
- 58 Fluconazole - Drug Usage Statistics. 2022 (<https://clck.ru/3A9aUU>)
- 59 US Pharmacist. *Archived from the original*. 2015 (<https://clck.ru/3A9ai8>)
- 60 Hamad M., Kazandji N., Awadallah S., Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses*, 2014, 57: 184–190 (doi:10.1111/myc.12141)
- 61 Bitew A., Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: Species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*, 2018, 18: 94 (doi:10.1186/s12905-018-0607-z. 23)
- 62 Choukri F., Benderdouche M., Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of Candida spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *Journal de Mycologie Medicale*, 2014, 24: 303–307 (doi:10.1016/j.mycmed.2014.05.001)
- 63 Nishimoto A.T., Wiederhold N.P., Flowers S.A., Zhang Q. et al. In Vitro Activities of the Novel Investigational Tetrazoles VT-1161 and VT-1598 Compared to the Triazole Antifungals against Azole-Resistant Strains and Clinical Isolates of Candida Albicans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, 63 (6) (doi: 10.1128/AAC.00341-19)
- 64 Larkin E.L., Long L., Isham N., Borroto-Esoda K., Barat S., Angulo D., Wring S., Ghannoum M. A Novel 1,3-Beta-d-Glucan Inhibitor, Ibrexafungerp (Formerly SCY-078), Shows Potent Activity in the Lower PH Environment of Vulvovaginitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, 63 (doi:10.1128/AAC.02611-18)
- 65 Powell A.M., Gracely E., Nyirjesy P. Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment experience at a tertiary care vaginitis center. *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 2016, 20: 85–89 (doi:10.1097/LGT.0000000000000126)
- 66 Ray D., Goswami R., Banerjee U., Dadhwal V. et al. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care*, 2007, 30: 312–317 (doi: 10.2337/dc06-1469)
- 67 Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., Hof H., Mayser P. et al. Guideline: Vulvovaginal Candidosis (AWMF 015/072, Level S2k). *Mycoses*, 2021, 64: 583–602 (doi: 10.1111/myc.13248)
- 68 Moran G.P., Sanglard D., Donnelly S.M., Shanley D.B., Sullivan D.J., Coleman D.C. Identification and Expression of Multidrug Transporters Responsible for Fluconazole Resistance in Candida Dubliniensis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42: 1819–1830 (doi: 10.1128/AAC.42.7.1819)
- 69 Balakrishnan S.N., Yamang H., Lorenz M.C., Chew S.Y., Than L.T. L. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis. *Pathogens*, 2022, 11 (6): 618. (doi: 10.3390/pathogens11060618)
- 70 Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.*, 2017, 595: 451–63 (doi: 10.1113/JP271694)
- 71 Wang S., Wang Q., Yang E., Yan L., Li T. and Zhuang, H. Antimicrobial compounds produced by vaginal lactobacillus crispatus are able to strongly inhibit candida albicans growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions. *Front. Microbiol.*, 2017, 8 (doi: 10.3389/fmicb.2017.00564)
- 72 Fuochi V., Cardile V., Petronio G., and Furneri P.M. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by lactobacillus sp. strains from human vagina. *J. Appl. Microbiol.*, 2019, 126 (5): 1541–1550 (doi: 10.1111/jam.14164)
- 73 Donders GGG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2007, 21:355–73 (doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002)

- 74 Danielsson D., Teigen P.K., Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Ann NY Acad Sci.*, 2011, 1230: 48–58 (doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06041.x)
- 75 O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS ONE*, 2013, 8:e80074 (doi: 10.1371/journal.pone.0080074)
- 76 Okkers D.J., Dicks L.M., Silvester M., Joubert J.J. and Odendaal H.J. Characterization of pentocin TV35b, a bacteriocin-like peptide isolated from lactobacillus pentosus with a fungistatic effect on candida albicans. *J. Appl. Microbiol.*, 1999, 87 (5): 726–734 (doi: 10.1046/j.1365-2672.1999.00918.x)
- 77 Osset J., Garcia E., Bartolome R.M. and Andreu A. Role of lactobacillus as protector against vaginal candidiasis. *Med. Clin. (Barc)*, 2001, 117 (8): 285–288 (doi: 10.1016/s0025-7753(01)72089-1)
- 78 Strus M., Brzychczy-Wloch M., Kucharska A., Gosiewski T. and Heczko P.B. Inhibitory activity of vaginal lactobacillus bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis. *Med. Dosw Mikrobiol*, 2005, 57 (1): 7–17 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16130291/>)
- 79 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, 549640 (doi:10.1155/2008/549640)
- 80 Matsubara V.H., Wang Y., Bandara H.M.H.N., Mayer M.P.A., Samaranyake L.P. Probiotic Lactobacilli Inhibit Early Stages of Candida Albicans Biofilm Development by Reducing Their Growth, Cell Adhesion, and Filamentation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, 100: 6415–6426 (doi: 10.1007/s00253-016-7527-3)
- 81 Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., Hof H., Mayser P. et al. Guideline: Vulvovaginal Candidosis (AWMF 015/072, Level S2k). *Mycoses*, 2021, 64: 583–602 (doi: 10.1111/myc.13248. Epub 2021 Feb 27)
- 82 Moran G.P., Sanglard D., Donnelly S.M., Shanley D.B., Sullivan D.J., Coleman D.C. Identification and Expression of Multidrug Transporters Responsible for Fluconazole Resistance in Candida Dubliniensis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42: 1819–1830 (doi: 10.1128/AAC.42.7.1819)
- 83 Li T., Liu Z., Zhang X., Chen X. and Wang S. Local probiotic lactobacillus crispatus and lactobacillus delbrueckii exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis in a rat model. *Front. Microbiol.*, 2019, 10 (1033) (doi: 10.3389/fmicb.2019.01033)
- 84 Santos C.M.A., Pires M.C.V., Leao T.L., Hernandez Z.P., Rodriguez M.L., Martins A.K.S. et al. Selection of lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology*, 2016, 162 (7): 1195–1207 (doi: 10.1099/mic.0.000302)
- 85 De Seta F., Parazzini F., De Leo R., Banco R., Maso G.P. et al. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: A retrospective comparative study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014, 182: 136–139 (doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018)
- 86 Murina F., Graziottin A., Vicariotto F., De Seta F. Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis? A clinical study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2014, 48: 102–S105 (doi: 10.1097/MCG.0000000000000225)
- 87 Falagas M.E, Betsi G.I, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvo vaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58: 266-72 (doi: 10.1093/jac/dkl246)
- 88 Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T.L. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing Candida glabrata isolates. *J. Appl. Microbiol.*, 2015, 118: 1180–1190 (doi: 10.1111/jam.12772)
- 89 Martinez R.C, Franceschini S.A, Patta M.C, Quintana S.M, Candido R.C, Ferreira J.C, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus pro biotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14. *Lett Appl Microbiol*, 2009, 48: 269-74 (doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x.)
- 90 Stabile G., Gentile R.M., Carlucci S., Restaino S., De Seta F. A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora. *Healthcare*, 2021, 9: 1555 (doi: 10.3390/healthcare9111555)
- 91 Руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем. Вульвовагинальный кандидоз (BBK). 2021 (<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>)
- 92 Johnson Melissa D. Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. *Infectious Disease Clinics of North America. Fungal Infections*, 2021, 35(2): 341–371 (doi: 10.1016/j.idc. ISSN0891-5520)



93 Михайлов А.В., Решетько О.В., Луцевич К.А. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиции фармакоэпидемиологии и доказательной медицины. *Болезни и возбудители*, 2007, 9 (1): 34-47 (clck.ru/3ApZKt)

94 Огнещенко Н.А. Вульвовагинальный кандидоз: что нового? *Вестник хирургии Казахстана*, 2012, 4: 70-72 (clck.ru/3AraSc)

95 Никитина Е.Т., Каркинбаева А. Антимикробная активность розеофунгина. *Вестник АН Каз ССР. Сер. биол.*, 1970, 5: 67-70

96 Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П., Балгимбаева А.С. Штамм *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин. ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии» (РК). №31866. Заявл. 11.06.2015. Опубл. 28.02.2017. Бюл. №4

97 Дауренбекова (Балгимбаева) А.С. Карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики из стрептомицетов, выделенных из почв Казахстана. Автореф. канд. дис. Алма-Ата, 1989