

<https://doi.org/10.17116/otorino20188306167>

Опportunистические микозы ЛОР-органов. Сообщение 1

Д.м.н., проф. С.Б. БЕЗШАПОЧНЫЙ*, к.м.н. С.В. ЗАЧЕПИЛО, к.б.н., доц. В.П. ПОЛЯНСКАЯ, к.б.н. Н.А. БОБРОВА, к.б.н., доц. В.И. ФЕДОРЧЕНКО

Кафедра оториноларингологии с офтальмологией (зав. — д.м.н., проф. С.Б. Безшапочный), кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии (зав. — д.м.н., проф. Г.А. Лобань) Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава, Украина, 36011

В обзоре обобщена информация о заболеваниях верхних дыхательных путей и уха, обусловленных условно-патогенными грибами, рассмотрены причины роста заболеваемости опportunистическими инфекциями, среди которых ведущее место занимают микозы. Описаны экзогенные и эндогенные факторы риска и частота их возникновения. Перечислены основные возбудители опportunистических микотических инфекций ЛОР-органов. Особое внимание уделено факторам колонизационного иммунитета верхних дыхательных путей и уха, механизмам формирования антифунгальной невосприимчивости макроорганизма. Представлены сведения о факторах патогенности мицелиальных и дрожжеподобных микромицетов, рассмотрены основные патогенетические механизмы (адгезия, инвазивный рост и пенетрация) при микотических поражениях. Указанные биологические свойства грибов подтверждают их способность вызывать широкий спектр патологических изменений — от поверхностных поражений кожи и слизистой оболочки ЛОР-органов до глубоких инвазивных процессов. Описаны защитные клеточные и гуморальные иммунные реакции макроорганизма, которые возникают в ответ на внедрение гриба-возбудителя. Перечислены основные нозологические формы микозов ЛОР-органов, определена ведущая роль дрожжеподобных грибов рода *Candida* в развитии микотических поражений данных биотопов (64,65%). В структуре дрожжеподобных грибов наиболее патогенным является вид *Candida albicans*. Среди плесневых микромицетов ведущая роль в развитии микозов ЛОР-органов принадлежит виду *Aspergillus niger*.

Ключевые слова: ЛОР-органы, микозы, опportunистические грибы, мицелиальные грибы, дрожжеподобные грибы.

Opportunistic mycoses of ENT organs. Part 1

S.B. BEZSHAPOCHNY*, S.V. ZACHEPILO, V.P. POLYANSKAYA, N.A. BOBROVA., V.I. FEDORCHENKO

The Ukrainian State Higher Education Institution «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, the Ukraine, 36011

The present literature review summarizes information about the diseases of the upper respiratory tract and the ears caused by opportunistic fungi. The factors responsible for the increased frequency of opportunistic infections, among which mycosis is the leading one, are given. The exogenous and endogenous risk factors are described. The main pathogens of opportunistic mycotic infections of the ENT-organs are listed. Special attention is given to the mechanism underlying the development of anti-colonial immunity of the upper respiratory tract and the ears and the formation of the antifungal immunity of the macroorganism as a whole. The data on the pathogenetic factors of mycelial and yeast-like micromycetes are presented. The main variants of the pathogenetic mechanisms, such as adhesion, invasive growth, and penetration, behind the formation of the mycotic lesions are considered. These biological properties of the fungi contribute to their ability to cause a wide range of pathological changes — from the superficial lesions of the skin and mucous membranes of the ENT organs to the deep invasive processes. The protective cellular and humoral immune reactions of a macroorganism that develop in response to the introduction of a pathogenic fungus are described. The review lists the main nosological forms of mycosis known to affect the ENT-organs with special reference to the leading role of the yeast-like fungi belonging to the genus *Candida* in the development of mycotic lesions of these biotopes (64.65%). The most pathogenic species, *Candida albicans*, prevails in the structure of the yeast-like fungi biome whereas the leading role in the development of mycosis of the ENT organs by micromycetes of mold belongs to the species *Aspergillus niger*.

Keywords: ENT-organs, mycoses, opportunistic fungi, mycelial fungi, yeast-like fungi.

В последние десятилетия наблюдается опасная тенденция роста уровня заболеваемости человека опportunистическими микозами [1—4]. Этиологическим фактором этой группы грибковых заболеваний являются различные виды условно-патогенных грибов, которые характеризуются низкой патогенностью и либо входят в состав природных микробных сообществ различных биотопов человека, либо проникают внутрь макроорганизма из окружающей среды [5, 6]. Развитие таких инфекций чаще происходит на фоне угнетения естественной антимикотической резистентности организма человека [3, 5, 7, 8]. Основными возбудите-

лями опportunистических грибковых инфекций, в том числе верхних дыхательных путей и уха, являются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и дрожжеподобные грибы рода *Candida* [8, 9]. Мицелиальные микромицеты широко распространены в природе, и только при определенных условиях могут приобретать патогенные свойства и вызывать поражения органов и систем человека. Рост частоты и значимости опportunистических инфекций на современном этапе характерен для всех стран. Наряду с этим в настоящее время значительно выросла заболеваемость глубокими микозами, к которым относятся и неко-

торые микотические поражения ЛОР-органов [2, 5, 9—11]. Чаще всего это связано с увеличением количества иммунокомпрометированных пациентов в общей популяции человечества, широким внедрением инвазивных методов диагностики и хирургического лечения, использованием медикаментозных средств, длительное применение которых снижает иммунные ресурсы человека, ростом заболеваний, приводящих к развитию вторичной иммунной недостаточности. Особое значение в инициации патогенетических процессов оппортунистических микозов, в частности верхних дыхательных путей и уха, имеют эндогенные и экзогенные факторы риска их развития, при которых грибковые микроорганизмы переходят от сапрофитного способа жизни к паразитарному и вызывают заболевания. Основными экзогенными факторами являются микротравмы кожи и слизистой оболочки, длительное лечение антибиотиками разных химических групп, самостоятельное и бесконтрольное их употребление, прием кортикостероидных гормонов, цитостатиков, оральных контрацептивов, общее переохлаждение или перегревание, особенности характера питания (дефицит белков и витаминов), условий труда (повышенная влажность, загазованность и запыленность), нарушение санитарно-гигиенических норм, загрязнение окружающей среды, повышение радиационного фона и ухудшение экологии состояния.

Среди эндогенных факторов, которые способствуют возникновению и развитию грибковых поражений уха и верхних дыхательных путей, вызванных условно-патогенными грибами, выделяют наличие у больных иммунодефицитных состояний (особенно СПИДа), хронических заболеваний, сахарного диабета и других эндокринопатий, нарушение обмена веществ, ожирение, патологию ЖКТ, дисбактериозы различной степени, злокачественные новообразования и перенесенные трансплантации органов и тканей, хроническую интоксикацию (алкоголизм, наркомания), а также возрастные особенности пациента (новорожденные, грудные дети, люди пожилого возраста) [12—16].

Реализация патогенного потенциала возбудителей оппортунистических микозов возможна при нарушении механизмов неспецифической и специфической защиты макроорганизма.

Неспецифические механизмы антифунгальной резистентности макроорганизма представлены природными физиологическими барьерами — кожей и слизистой оболочкой (СО). При условии целостности и нормального функционирования пограничных тканей неспецифические факторы клеточной и гуморальной защиты в большинстве случаев создают эффективную преграду для проникновения возбудителей микозов во внутреннюю среду организма человека и способны предупредить развитие грибковой инфекции.

Целостность природного кожного барьера, процесс постоянного слущивания эпителия, наличие молочных и жирных кислот, ферментов в секретах серных и сальных желез кожи наружного слухового прохода, а также присутствие аутохтонной (облигатной) микрофлоры, которая адгезируется на поверхности эпителиоцитов и выделяет вещества (бактериоцины, энзимы, короткоцепочечные жирные кислоты и др.), угнетающие размножение алохтонных патогенных микроорганизмов, формируют колонизационную резистентность кожи наружного слухового прохода и тем самым препятствуют проникновению микромитетов во внутреннюю среду макроорганизма. Колонизационный

иммунитет СО полости носа, околоносовых пазух, носоглотки и гортани обеспечивается функциональными возможностями однослойного многоядного реснитчатого (мерцательного) эпителия — мукоцилиарным транспортом, наличием лизоцима и секреторных иммуноглобулинов, муцина в составе назального секрета и секретов желез эпителиальных покровов глотки и гортани, присутствием индигенных микробных ассоциаций на поверхности эпителиоцитов. Таким образом, совокупность этих механизмов предупреждает адгезию и дальнейшую инвазию грибковых микроорганизмов в ткани человека [8, 17].

С другой стороны, в случае механического повреждение пограничных тканей или при угнетении активности одного или нескольких факторов колонизационной резистентности кожи или СО создаются благоприятные условия для попадания грибов во внутреннюю среду макроорганизма и их дальнейшей колонизации.

Начальным этапом цепочки патогенетических изменений при микотической инфекции является адгезия грибов к поверхности СО или кожи, в последующем — их колонизация, которые возможны только при нарушении природного баланса между бактериями и грибами. Процесс прилипания грибковых патогенов к эпителиоцитам кожи или СО обеспечивается наличием лигандов (адгезинов) на наружной поверхности клеточной стенки возбудителя [17]. Эти структуры взаимодействуют со специфическими поверхностными рецепторами цитоплазматических мембран эпителиальных клеток различных биотопов человека. Адгезивная способность микромитетов обуславливает дальнейшую колонизацию тканей макроорганизма, а инвазивные свойства возбудителей приводят к развитию деструктивных процессов в эпителиоцитах. Возможность прилипания зависит от видовой принадлежности гриба определенного рода и вирулентности отдельных штаммов в пределах одного вида. Процессу адгезии препятствуют бактерии физиологических микробиоценозов [18]. Однако при нарушении количественного и качественного состава микробных сообществ аутохтонной микрофлоры адгезивные способности грибковых клеток существенно повышаются. Возможность адгезии для грибковых инфекционных агентов возрастает также под воздействием преимущественного большинства антибактериальных антибиотиков, глюкокортикоидных гормонов, цитостатиков. Кислый уровень pH кожи (в интервале 4—7) и СО ЛОР-органов (в интервале 5—6,5), физиологическая десквамация эпителия, наличие в составе слизи лизоцима и секреторного IgA тормозят процесс адгезии микромитетов к поверхности клеток кожи и СО человека.

Следующая стадия патогенеза грибковой инфекции характеризуется инвазивным ростом возбудителя. Протеолитические, липолитические ферменты (аспартилпротеаза, эластаза, гиалуронидаза, фосфолипаза, липаза и др.) грибов, которые являются факторами их патогенности, разрушают структурные элементы клеток макроорганизма и реализуют не только начальный момент развития микотического поражения — адгезию к поверхности эпителиоцитов, но и дальнейшую их колонизацию, инвазию и пентрацию. Наличие фосфолипазной активности у определенных видов грибковых микроорганизмов повышает их инвазивные возможности [17, 19—22]. Дальнейшая пентрация мицелия и инактивация секреторных антител реализуются за счет наличия литических секреторных энзимов клеток микромитетов. Протеиназа грибковых клеток обеспечивают, кроме перечисленных патогенетических

процессов, защиту возбудителей от иммунологических факторов организма человека. Морфологическая трансформация (диморфизм) возбудителей грибковых инфекций облегчает их миграцию через поврежденные пограничные ткани и обеспечивает последующую пенетрацию в толщу здоровых тканей. Так, гифальные морфологические формы микромицетов быстрее и лучше распространяются в тканях человека, чем дрожжевые [19].

Наличие в составе клеточной стенки грибов рода *Candida* маннана связывают с супрессивным действием на Т-зависимые иммунные реакции, что способствует снижению защитных сил хозяина. Существование диплоидной вегетативной фазы у некоторых видов грибковых возбудителей (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) обеспечивает патогену изменчивость, стойкость к мутациям, воздействию неблагоприятных факторов, приспособление к условиям макроорганизма, помогает преодолевать защитные механизмы последнего [8, 19].

Таким образом, определенные биологические особенности микромицетов, в частности динамическая структура клеточной стенки, способность к фенотипическим переключениям, секреция протеиназа, позволяют клеткам возбудителя избегать воздействия факторов противогрибковой резистентности макроорганизма, антифунгальных препаратов и противостоять конкуренции со стороны бактериальной микрофлоры [8, 23, 24, 26].

Ответные реакции макроорганизма на внедрение грибов во внутреннюю среду представлены защитными гуморальными и клеточными факторами иммунитета. Инвазивные возможности грибов ограничиваются деятельностью макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, которые скапливаются вокруг элементов гриба, и усиленной десквамацией эпителия. Однако захват грибковых клеток макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами не сопровождается формированием завершенной фагоцитарной реакции, что объясняется большими размерами клеток паразитов (псевдогифы или истинной гифы) [24, 26, 27]. Наряду с этим нейтрофилы способны к поглощению фрагментов грибковых клеток. Разрушение клеток микромицетов происходит преимущественно за счет выброса фунгицидных веществ макрофагами и нейтрофилами с последующей их элиминацией. Для макрофагов и нейтрофилов характерно наличие ряда окислительных (системы кислородных радикалов, оксида азота) и неокислительных (протеолитические системы, дефензины, лактоферрин, лизоцим) фунгицидных механизмов, которые обеспечивают элиминацию элементов грибов. Значительная роль окислительного звена фунгицидной защиты обеспечивается ферментом — рекомбинантной миелопероксидазой, под воздействием которой усиливается фунгицидная активность фагоцитов. Дефицит данного фермента обуславливает незавершенный фагоцитоз и способствует развитию грибковой инфекции. В настоящее время система оксида азота считается одним из основных фунгицидных механизмов. Фермент синтеза оксида азота превращает аргинин в клетках патогенов в оксид азота, что приводит к разрушению клеток гриба вследствие угнетения в них синтеза ДНК. Индукция фермента обеспечивается воздействием ИФН- γ , который продуцируется Т-хелперами 1-го типа. Снижение активности системы оксида азота происходит под влиянием ИЛ-4, ИЛ-10, которые являются продуктами Т-хелперов 2-го типа. Увеличение количества этих клеток способствует ослаблению противогрибкового иммунитета [8, 24, 26].

Для максимальной активности ферментных систем свободных радикалов необходимо наличие ионов железа. Данный микроэлемент является необходимым компонентом для роста и развития грибковых клеток. Так, окислительные фунгицидные системы реализуют, кроме прямого фунгицидного действия, опосредованный фунгистатический эффект, обусловленный недостаточностью ионов железа в очаге воспаления. Неокислительные фунгицидные механизмы фагоцитов представлены протеолитическими ферментами лизосом, дефензинами, лизоцимом, лактоферрином, низким уровнем рН в фаголизосомах [24, 26, 28]. Дефицит некоторых факторов этих систем приводит к снижению защитной активности макрофагов и нейтрофилов, что в свою очередь способствует развитию грибковой инфекции [24, 29].

Макрофаги играют важную роль в индукции клеточного звена иммунитета и обеспечивают эффективную защиту макроорганизма от условно-патогенных грибов. Активация макрофагами иммунного ответа осуществляется цитокинами, которые регулируют межклеточное взаимодействие, стимулируют или угнетают рост, дифференциацию и функциональную активность клеток. Макрофагальные интерлейкины являются активаторами Т-хелперов, НК-клеток, а также способны усиливать фунгицидную активность нейтрофилов [25]. Роль комплемента заключается как в непосредственной элиминации грибковых клеток, так и в образовании факторов, которые обеспечивают опсонизацию грибов с последующим их захватом фагоцитами. Активация системы комплемента в разные периоды грибкового заболевания осуществляется альтернативным, лектиновым и классическим путем. Однако в процессе эволюции у грибковых микроорганизмов сформировались механизмы ингибирования факторов естественной защиты макроорганизма (антилактоферриновая, антииммуноглобулиновая, антилизоцимная, антикомплементарная активность) [19].

Роль НК-клеток в механизмах противогрибковой защиты изучена недостаточно. Основная их функция заключается во взаимодействии с антигенами грибковых клеток и инициации клеточных реакций противогрибкового иммунитета, которые усиливают фагоцитоз. Однако фунгицидное действие данной популяции лимфоцитов в значительной степени менее выражено, чем у макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов.

Различные популяции Т-лимфоцитов принимают участие в иммунном ответе при всех грибковых инфекциях. Роль клонов Т-клеток заключается как в прямом фунгицидном действии (Т-киллеры), так и в опосредованной стимуляции фагоцитоза — усилении активности Т-хелперов 1-го типа. Популяция Т-киллеров способна к уничтожению макрофагов с незавершенным процессом фагоцитоза, внутри которых содержатся клетки гриба-возбудителя. Продукция Т-киллерами ИФН- γ и ИЛ-2 обеспечивает стимуляцию Т-хелперов 1-го типа и НК-клеток, повышает эффективность фагоцитоза, угнетает деятельность Т-хелперов 2-го типа. Активация Т-хелперов 1-го типа стимулирует фагоцитоз при грибковых инфекциях, предопределяет выздоровление. Повышение активности Т-хелперов 2-го типа обуславливает угнетение функции Т-хелперов 1-го типа, фагоцитоза, фунгицидного действия макрофагов и нейтрофилов [8, 24, 26].

При микотических поражениях различных локализаций наблюдается синтез специфических иммуноглобулинов всех классов. Для острой стадии грибковой инфекции характер-

но повышение продукции IgM. Доказано взаимодействие секреторных IgA с грибковыми протеиназами и маннанами поверхностных структур. Таким образом, эти антитела препятствуют патоген-опосредованному лизису белков макроорганизма и дальнейшей адгезии клеток гриба-возбудителя. Роль специфических IgG заключается в опсонизации клеток грибковых патогенов и активации комплемента по классическому пути. При микотических инфекциях в сыворотке крови часто определяются IgE к манновым и белковым антигенам микромицетов. Угнетение клеточных механизмов иммунного ответа сопровождается усиленной секрецией антител. Усиленная продукция IgE отражает степень активности Т-хелперов 2-го типа, которые подавляют клеточные реакции противогрибкового иммунитета. Так, рост титра специфических IgE может служить прогностическим показателем неблагоприятного течения микозов, а также наблюдается при грибковых аллергических реакциях на фоне сенсибилизации макроорганизма спорами и фрагментами мицелия грибов-возбудителей [24, 26, 27].

При контакте грибковых антигенов со структурными компонентами клеток иммунной системы человека развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Выраженные реакции ГЗТ способствуют благоприятному прогнозу микотической инфекции, слабая интенсивность или отсутствие этих реакций приводят к хроническому течению грибкового заболевания. Отдельные антигенные структуры возбудителей кандидоза по своей специфичности подобны антигенам тканей человека, что может стать причиной развития у последнего аутоиммунных нарушений [8].

Проблемы эффективного противогрибкового иммунитета связаны главным образом с морфологическими, а также физиологическими особенностями (длинными нитями мицелия, продукцией протеолитических ферментов) микромицетов и их различными иммуномодуляторными механизмами, способствующими снижению защитных сил организма хозяина.

Формирования стойкой невосприимчивости к повторному инфицированию грибковыми патогенами после перенесенного микотического заболевания не наблюдается, постинфекционный противогрибковый иммунитет мало напряженный и невыраженный.

Нозологическими формами грибковых заболеваний ЛОР-органов являются фарингомикоз, отомикоз, грибо-

вое воспаление полости носа и околоносовых пазух, ларингомикоз. Среди этих заболеваний выделяют поверхностные и глубокие микозы. При поверхностных микозах поражается кожа наружного слухового прохода, СО среднего уха, глотки, гортани. К глубоким микозам относятся поражения околоносовых пазух, инфильтративные процессы в глотке, гортани, среднем ухе и послеоперационных полостях среднего уха [2, 12, 16, 28, 29].

Данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что ведущее место в структуре грибковых заболеваний ЛОР-органов принадлежит фарингомикозам (44,6% всех микозов верхних дыхательных путей и уха), отомикозы составляют 42,4%, микотическое поражение полости носа и околоносовых пазух — 8%, а ларингомикоз — 5%. Этиологический спектр возбудителей грибковых поражений ЛОР-органов представлен следующими патогенами: плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus* вызывают заболевания в 35,35% случаев, а дрожжеподобные грибы рода *Candida* — в 64,65%. Так, микотические заболевания уха и околоносовых пазух чаще вызывают плесневые грибы, а возбудителями грибковых поражений слизистой оболочки глотки преимущественно являются дрожжеподобные грибы. Среди плесневых микромицетов ведущая роль в развитии микозов ЛОР-органов принадлежит виду *Aspergillus niger* (62,6%), вид *Aspergillus fumigatus* является этиологическим фактором микотических инфекций верхних дыхательных путей и уха почти в 14,1% случаев. В структуре дрожжеподобных грибов наиболее патогенным является вид *Candida albicans*, выделенный в 35,83% случаев, следующий по частоте вид — *Candida tropicalis* (10,6% случаев), *Candida parapsilosis* вызывает заболевание в 9,97%, *Candida krusei* — в 9,35% случаев [2, 28, 30, 31].

По данным А.И. Крюкова и соавт. [2, 16], частота фарингомикоза в структуре воспалительных заболеваний глотки составляет 28,68%, отомикоза среди наружного и среднего отита — 25,23%, ларингомикоза при хронических воспалениях гортани — 20%, микотического поражения носа и околоносовых пазух при воспалительных процессах данной локализации — 9%. Приведенные данные свидетельствуют о значительной распространенности микозов в структуре воспалительных заболеваний ЛОР-органов и актуальности вопросов диагностики и лечения этой патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Эпидемиология оппортунистических микозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;3:21-31. Ссылка активна на 30.03.18. [Shkarin VV, Saperkin NV. Epidemiology opportunistic mycoses. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;3:21-31. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <http://www.vestnikdv.ru/jour/article/view/315/316>
- Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха. *Проблемы медицинской микологии*. 2011;13(1):28-31. Ссылка активна на 30.03.18. [Kryukov AI, Kunel'skaya VYa, Shadrin GB. Epidemiology of fungal diseases of upper respiratory tract and ear. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2011;13(1):28-31. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/awarticles/MAPO_1_2011_A4c.pdf
- Вринчану Н.О. Кандидоз. Проблемы та перспективи антифунгальної терапії (частина I). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016;6(51):3-11. Ссылка активна на 30.03.18. [Vrinchanu NO. Candidiasis. Challenges and perspectives of antifungal therapy (part I). *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*. 2016;6(51):3-11. Accessed March 30, 2018. (In Ukr.)]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ft_2016_6_2
- Волянський Ю.Л., Руденко А.В., Савінова О.М., Бірюкова С.В. *Таксономія, біологічна характеристика, методи вилучення та ідентифікації грибів роду Candida*. Методичні рекомендації. Харків. 2013. [Volianskyi YuL, Rudenko AV, Savinova OM, Biriukova SV. *Taksonomiia, biolohichna kharakterystyka, metody vyluchennia ta identyfikatsii hrybiv rodu Candida*. Metodychni rekomendatsii. Kharkiv. 2013. (In Ukr.)].
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Грибковые инфекции*. Руководство для врачей. М.: Бинوم; 2008. [Sergeev AYU, Sergeev YuV. *Gribkovye infekcii*. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Binom; 2008. (In Russ.)].

6. Полянская В.П., Коваленко Н.П., Коваленко И.А. *Медицинская микология*. Полтава: ПУЕТ; 2012. [Polyanskaya VP, Kovalenko NP, Kovalenko IA. *Medical Mycology*. Poltava: PUET; 2012. (In Russ.)].
7. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. *Руководство по медицинской микологии*. М.: Медицина; 1978. [Kashkin PN, Sheklakov ND. *Rukovodstvo po medicinskoj mikologii*. M.: Medicina; 1978. (In Russ.)].
8. Минухин В.В., Замазий Т.Н., Коваленко Н.И. *Опportunистические микозы*. Методические указ. Харьков: ХНМУ; 2016. [Minuhin VV, Zamazij TN, Kovalenko NI. *Opportunisticheskie mikozy*. Metod. ukaz. Har'kov. 2016. (In Russ.)]. <https://docplayer.ru/49221257-Opportunisticheskie-mikozy.html>
9. Кунельская В.Я. Микозы в отоларингологии. *Consilium Medicum*. 2001;8:371-375. [Kunel'skaya VYa. Mycosis in otolaryngology. *Consilium Medicum*. 2001;8:371-375. (In Russ.)].
10. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. *Диагностика микозов*. Пособие для врачей. СПб.: СПбМАПО; 2004. [Aravjiskij RA, Klimko NN, Vasil'eva NV. *Diagnostika mikofov*. Posobie dlya vrachej. SPb.: SPbMAPO; 2004. (In Russ.)].
11. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Диагностика и лечение отомикоза. *Справочник поликлинического врача*. 2010;6:29-31. [Kunel'skaya VYa, Shadrin GB. Diagnosis and treatment of otomycosis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010;6:29-31. (In Russ.)].
12. Кунельская В.Я. *Микозы в оториноларингологии*. М.: Медицина; 1989. [Kunel'skaya VYa. *Mikozy v otorinolaringologii*. M.: Medicina; 1989. (In Russ.)].
13. Чистякова В.Р., Наумова И.В. *Ототомикозы в детском возрасте*. М.: Медицинское информационное агентство; 2001. [Chistyakova VR, Naumova IV. *Otomikozy v detskom vozraste*. M.: Medinformagentstvo; 2001. (In Russ.)].
14. Заболотный Д.И., Зарицкая И.С., Вольская О.Г. Роль грибов в патологии верхних дыхательных путей и уха. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. 2002;5:2-15. [Zabolotnyj DI, Zarickaia IS, Vol'skaya OG. The role of fungi in the pathology of the upper respiratory tract and ear. *Zhurnal vushnih, nosovih i gorlovih hvorob*. 2002;5:2-15. (In Ukr.)].
15. Бурова С.А., Макова Г.Н., Клешиин Д.А. Ототомикозы. *Успехи медицинской микологии*. 2004;II:218-220. [Burova SA, Makova GN, Kleshin DA. Otomycosis. *Uspekhi medicinskoj mikologii*. 2004;II:218-220. (In Russ.)].
16. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Микотические поражения ЛОР-органов. *Фарматека*. 2012;5:46-50. Ссылка активна на 30.03.18. [Kryukov AI, Kunel'skaya VYa, Shadrin GB. Mycotic Damage in Otorhinolaryngology. *Farmateka*. 2012;5:46-50. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/mikoticheskie-porazheniya-lor-organov>
17. Хмельницкий О.К., Быков В.Л., Хмельницкая Н.М. *Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых условно-патогенными грибами*. Пособие для врачей. СПб. 2000. [Hmel'nickij OK, Bykov VL, Hmel'nickaya NM. *Patomorfologicheskaya diagnostika mikofov, vyzyvаемых условно-patogennymi gribami*. Posobie dlya vrachej. SPb. 2000. (In Russ.)]. <https://www.rusmedserv.com/mycology/html/labora15.htm>
18. Петрушанко Т.А., Черета В.В., Лобань Г.А. Скрининговая диагностика микробиологических нарушений полости рта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;6:48-50. Ссылка активна на 30.03.18. [Petrushanko TA, Chereda VV, Loban GA. The screening diagnostic of micro ecological disorders of oral cavity. *Klin Lab Diagn*. 2014;6:48-50. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <https://elib.umsa.edu.ua/jsui/bitstream/umsa/2192/1/Screening%20diagnosis%20of%20microbiological%20disorders%20of%20the%20oral%20cavity.pdf>
19. Капустина О.А., Карташова О.Л. Факторы патогенности грибов рода *Candida* и возможность их регуляции эфирными маслами. *Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН*. 2013;1:3. Ссылка активна на 30.03.18. [Kapushtina OA, Kartashova OL. Pathogenic factors of *Candida* and their regulation by essential oils. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra URO RAN*. 2013;1:3. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20421236>
20. Hoegli L, Ollert M, Korting HC. The role of *Candida albicans* secreted aspartic proteinase in the development of candidosis. *J Mol Med (Berl)*. 1996;74(3):135-142. Accessed March 30, 2018. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01575445>
21. Schaller M, Schafer W, Korting HC, Hube B. Differential expression of secreted aspartyl proteinases in a model of human oral candidosis and in patient samples from the oral cavity. *Mol Microbiol*. 1998;29(2):605-615. Accessed March 30, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720876>
22. Schaller M, Korting HC, Schäfer W, Sanglard D, Hube B. Investigations on the regulation of secreted aspartyl proteases in a model of oral candidiasis in vivo. *Mycoses*. 1998;41(2):69-73. Accessed March 30, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10085691>
23. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Кандидоз ротовой полости. *Проблемы медицинской микологии*. 2003;5(1):21-26. Ссылка активна на 30.03.18. [Lesovoj VS, Lipnickij AV, Ochкурова OM. Candidosis of oral cavity. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2003;5(1):21-26. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz7.htm>
24. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ. *Клінічна імунологія та алергологія*. Вінниця: Нова книга; 2006. [Kazmirchuk VE, Kovalchuk LV. *Klinichna imunohiia i alerholohiia*. Vinnytsia: Nova knyha; 2006. (In Ukr.)].
25. Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости. *Проблемы медицинской микологии*. 2015;17(4):4-13. Ссылка активна на 30.03.18. [Shabashova NV, Danilova EYu. Mucosal immunity and oral microbiota. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2015;17(4):4-13. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25139811>
26. Сергеев А.Ю. Иммунитет при кандидозе. *Имунопатология, алергологія, інфектологія*. 1999;1:91-99. Ссылка активна на 30.03.18. [Sergeev AYU. Immunity in candidiasis. *Imunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 1999;1:91-99. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=715>
27. Панченко А.Д., Булкина Н.В. Современные представления о патогенезе и иммунологических механизмах грибковой инфекции полости рта. *Фундаментальные исследования*. 2012;2:426-429. [Panchenko AD, Bulkina NV. Modern representations of pathology and immunologic mechanisms of fungoid infection in the oral cavity. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;2:426-429. (In Russ.)].
28. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Современный подход к диагностике и лечению микотических поражений ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 2012;6:76-81. [Kunel'skaya VYa, Shadrin GB. The modern approach to diagnostics and treatment of mycotic lesions in ear, nose, and throat. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012;6:76-81. (In Russ.)].
29. Ядченко Е.С., Ситников В.П., Шляга И.Д. Ототомикоз наружного и среднего уха: клиника, диагностика и лечение. *Проблемы здоровья и экологии*. 2009;4:18-27. Ссылка активна на 30.03.18. [Yadchenko ES, Sitnikov VP, Shlyaga ID. Otomycosis of the external and the middle ear: clinic, diagnostics and treatments. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2009;4:18-27. Accessed March 30, 2018. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/otomikoz-naruzhnogo-i-srednego-uha-klinika-diagnostika-i-lechenie-obzor-literatury>
30. Pontes ZB, Silva AD, Lima Ede O, Guerra Mde H, Oliveira NM, Carvalho MF, Guerra FS. Otomycosis: a retrospective study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(3):367-370. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942009000300010>
31. Vennwald I, Klemm E. Otomycosis: diagnosis and treatment. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):202-211. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.003>

Поступила 17.04.18