

УДК 616-056.43-018.73-092.19-085.37

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-32-46

Для цитирования: Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 32–46

## Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии

Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е.

Государственный научный центр (ГНЦ) «Институт иммунологии»  
Россия, 115478, г. Москва, Кашифское шоссе, 24

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время повышение барьерной проницаемости слизистых оболочек респираторной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рассматривается как один из факторов предрасположенности к аллергии, определяющий вероятность возникновения аллергического ответа. Безусловно, для обсуждения данной проблемы необходимо понимание механизмов взаимодействия слизистых оболочек различных систем между собой, объясняющих единство их функций. Особый интерес при аллергических заболеваниях представляют особенности влияния микробиома, а также нарушения его состояния на формирование иммунного ответа при контакте с аллергенами. Рассмотрены структура эпителиального барьера дыхательных путей, ЖКТ, механизмы проведения аллергена через барьерные системы с последующим взаимодействием с ассоциированными с барьерными тканями клетками. Обсуждается возможная роль барьерной функции слизистых оболочек при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ).

**Ключевые слова:** барьерная функция слизистых оболочек, аллергены, микробиом, сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, atopический дерматит.

### ВВЕДЕНИЕ

Понятие местного, или мукозального (от лат. *mucosa* – слизистая оболочка), иммунитета сформировано в 1930-х гг. прошлого столетия выдающимся отечественным ученым А.М. Безредкой [1]. Мукозальная система иммунитета человека включает три основные составляющие: лимфоидные ткани желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной и мочеполовой систем, которые подвергаются наиболее интенсивной антигенной нагрузке. Физиологическая роль лимфоидной ткани, ассоциированной с желудком и кишечником, заключается в созда-

нии иммунной толерантности (неотвечаемости) к пищевым аллергенам и защите организма от патогенных микроорганизмов [2]. Представления об иммунной системе, ассоциированной с дыхательным аппаратом, сложились в 1980-е гг. в рамках общего учения об иммунной системе слизистых оболочек. Установлено, что в защите слизистых оболочек важную роль играет местная иммунная система, которая обладает рядом анатомических особенностей и функционирует в значительной мере независимо от системного иммунитета [1].

Повышение барьерной проницаемости на данный момент рассматривается как один из основных вариантов предрасположения к аллергии, который определяет вероятность возникнове-

✉ Амантурлиева Мирамгуль Есенгельдыевна,  
e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru.

ния аллергического ответа. Барьерная функция осуществляется комплексом неспецифических факторов (продольное течение воздуха или жидкости, перистальтические движения, движения ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов и др.), специфических (выработка иммуноглобулинов и др.) и неспецифических (продукция лизоцима, лактоферрина, интерферона, антимикробных пептидов и др.) иммунных меха-

низмов (табл. 1) [1]. У больных с атопией установлено повышение проницаемости к аллергенам всех барьерных тканей, через которые аллерген может проникнуть в организм: кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, ЖКТ. Повышение проницаемости тканевых барьеров обусловлено как генетически опосредованными механизмами, так и средовыми воздействиями, установленное благодаря многочисленным исследованиям.

Таблица 1

Барьерная функция кожи и слизистых оболочек				
Показатель	Кожа	Кишечник	Легкие	Глаза/Нос/Ротовая полость
Механическая	Эпителиальные клетки плотного контакта			
	Продольное течение воздуха или жидкости		Движение слизи с помощью ресничек	Слезы, назальные реснички
Химическая	Жирные кислоты	Низкий pH	Легочный сурфактант	Энзимы слез и слюны (лизоцим)
		Энзимы (пепсин)		
	$\beta$ -дефензины, ламеллярные тельца, кателицидины	$\alpha$ -дефензины (криптидины), REGIII, лектицидины, кателицидины	$\alpha$ -дефензины (криптидины), кателицидины	Гистатины $\beta$ , дефензины
Микробиологическая	Нормальная микрофлора			

Примечание. Адаптировано из Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease. New York: 6th ed. Garland Science, 2001: 800.

При поступлении антигена очень быстро происходит его нейтрализация на месте входных ворот, не позволяя развиваться адаптивному иммунному ответу. Врожденный иммунитет играет основную роль в удалении апоптических и некротизированных клеток и реконструкции поврежденных тканей. Распознавание осуществляют паттерн-распознающие рецепторы: TLR (TOLL-like receptors), NLR (NOD-like receptors) и RIL (RIG-receptors), которые экспрессируются на дендритных клетках, макрофагах, эпителиоцитах, кератиноцитах и эпителиальных клетках [3]. Многие аллергены, включая аллергены клещей домашней пыли, содержат разные биохимически активные молекулы, которые повышают проницаемость эпителиального барьера, но, кроме того, могут облегчать и развитие сенсibilизации к поступающему через тканевой барьер аллергену за счет стимуляции образования провоспалительных цитокинов и активации клеток, участвующих в иммунном ответе. Ранее полагали, что главным фактором повышения эпителиальной проницаемости является протеолитическая активность аллергена клещей домашней пыли. Однако позже оказалось, что нарушение функции эпителиального барьера и продукция провоспалительного хемокина могут не зависеть от их протеазной активности. Аллерген клеща домашней пыли также

может разрушать адгезивный белок окклюдин и позволять аллергену проникать через эпителиальный барьер. Подобным образом цистеин- и серинпротеиназы пылевых зерен и грибов способны разрушать плотные контакты. Поэтому сложный и изменчивый состав естественного материала клещей домашней пыли может быть ответствен за избирательное повышение проницаемости барьерной ткани к аллергенам клещей и облегчение сенсibilизации к этим аллергенам. В настоящее время механизм предрасположения к аллергии, обусловленный повышенной барьерной проницаемостью, рассматривается как основа аллергической патологии [4–8].

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПОКРОВА И ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МУКОЗАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Несмотря на разнообразие функций слизистых оболочек, они имеют общие черты строения и выполняют единую барьерную функцию, начиная со слизистой респираторного тракта, которая контактирует с многочисленными антигенами окружающей среды и заканчивая ЖКТ, пред-

ставляющим собой сложный мир взаимодействия микробиоты, пищевых антигенов и слизистой оболочки. Изменения в одной системе ведут к неминуемым переменам в другой. Следовательно, слизистые оболочки дыхательных путей и ЖКТ не только выполняют общую для них функцию, а также взаимосвязаны между собой, что описано в отечественной и зарубежной литературе.

### Дыхательные пути

Рассматривая барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей, необходимо учитывать особенности их строения: отделы (проводящий и собственно дыхательный) дыхательного тракта с их многочисленным разнообразием клеток (реснитчатые, бокаловидные, базальные, хемочувствительные и др.), которые выстилают воздухоносные пути. Наиболее важными составляющими барьерной функции эпителия являются следующие три системы. Во-первых, мукоцилиарная система, обеспечивающая захват и удаление

из воздухоносных путей ингалированных чужеродных частиц. Во-вторых, межклеточные плотные (окклюдин, клаудин-соединительные молекулы адгезии и др.) и адгезивные соединения, расположенные ниже плотных контактов, которые контролируют и определяют параклеточную проницаемость эпителиального слоя. В-третьих, секретируемые, в том числе антимикробные, продукты (рис. 1), микробиом дыхательных путей, врожденные лимфоидные клетки, а также эозинофилы, недавно ценившиеся как клетки защиты, дополнительно формируют разные уровни защиты и ответа к любому возможному вторжению. Поэтому важно, чтобы данные системы работали согласованно, так как от этого зависит ограничение допуска в организм через воздухоносные пути чужеродного материала [4, 9]. Мукоцилиарная система осуществляет в первую очередь неспецифический механизм защиты слизистой оболочки дыхательных путей от разнообразных внешних факторов.

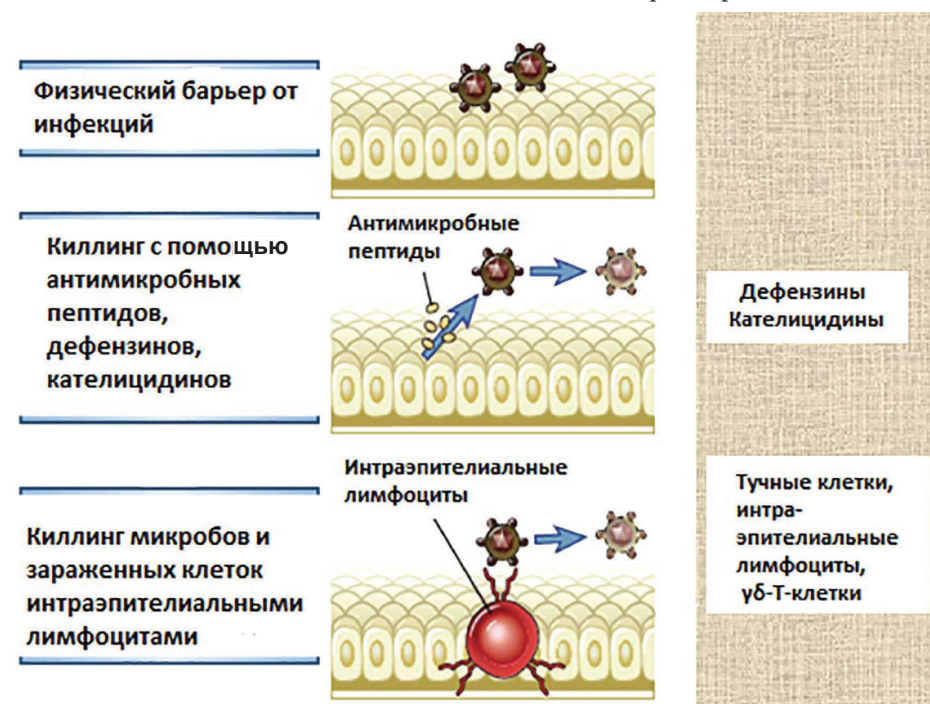


Рис. 1. Роль эпителиального барьера (адаптировано из Abbas A., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th Edition. Elsevier, 2012: 305)

В нормальных условиях мукоцилиарный клиренс и активный пул альвеолярных макрофагов вместе с секретируемыми IgA, муцином и другими факторами противомикробной защиты являются эффективной оборонительной системой нижних дыхательных путей. На фоне хронических заболеваний с персистирующим воспалением (например, бронхиальная астма) некоторые из этих линий обороны не функционируют, способ-

ствуя развитию и поддержанию бактериальной обсемененности в респираторном тракте. Мукостаз и нарушение дренажной функции бронхов на фоне локального и системного иммунодефицита создают благоприятные условия для постоянной колонизации бронхиального дерева микроорганизмами [10, 11]. При изучении нарушений мукоцилиарного клиренса при хроническом полипозном риносинусите и аллергическом

рините выявлено накопление антигенов, способствующих воспалению. Это ухудшение главным образом возникает в результате воспалительных или экологических стимулов, таких как аллергены и продукты жизнедеятельности микробов [9]. Прочные, или плотные, адгезивные контактные соединения расположены в апико-латеральной области эпителиальных клеток и имеют прямое отношение к обеспечению барьерной функции проводящего отдела воздухоносных путей. Прочные контакты определяют транспорт растворов и ионов. Адгезивные контакты обеспечивают межклеточную адгезию и способствуют образованию плотных соединений между ними. Окислительные стрессы, вирусы и многие другие внешние и внутренние факторы имеют точкой приложения своего действия апико-латеральный соединительный комплекс [4].

N. Zhang et al. уделили большое внимание в своей статье эозинофильным внеклеточным ловушкам, которые рассмотрены в качестве участников врожденных иммунных реакций, непосредственно затрагивающих барьерную функцию эпителия. Вопрос о роли эозинофильных внеклеточных ловушек в развитии патологий респираторного тракта остался открытым и стал предметом дальнейших исследований. Также авторами рассмотрен вопрос о роли рецепторов вкуса, которые экспрессируются эпителиальными клетками верхних дыхательных путей, во врожденном иммунитете. Активация рецептора горького вкуса приводит к стимуляции мукоцилиарного клиренса и прямого антибактериального эффекта. Другое исследование показало, что активация рецептора вкуса к сладкому может подавить T2R-опосредованную секрецию антимикробных пептидов, подразумевая регуляторную роль этих рецепторов во врожденном иммунитете верхних отделов респираторного тракта [9].

Иммунологическая защита слизистой оболочки верхних дыхательных путей определяется в первую очередь секреторными антителами. Местно продуцируемые иммуноглобулины представлены главным образом (65–96%) димерами (Mr 385 кД), содержащими соединительные J-цепи (“joining” chain), и более крупными полимерами IgA, которые получили общее название «полимерный IgA» (pIgA) [12–14]. Полимерный IgA способен более эффективно нейтрализовать вирусы, бактериальные токсины, ферменты и агглютинировать бактерии по сравнению с мономерной формой IgA [15]. Секреторный IgA (sIgA) блокирует адгезию широкого спектра микроорганизмов к эпителиальным клеткам поверхно-

сти слизистой оболочки [16, 17]. Эффект sIgA в большой степени зависит от состояния нормальной микрофлоры, колонизирующей поверхность слизистой оболочки, и содержания во внешних секретах антимикробных веществ, таких как лактоферрин, лактопероксидаза, лизоцим и др. IgA принимает участие в регуляции иммунного ответа, усиливая антибактериальную активность фагоцитов [18]. Антитела SIgA и SIgM осуществляют свои биологические функции в слое слизистого секрета муцина, подавляя колонизацию эпителия инфекционными агентами и сдерживая приток растворимых антигенов. Этот тип секреторного иммунитета слизистых представляет собой первую линию гуморальной защиты и обозначается термином «иммунное исключение», поскольку он предупреждает попадание чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма и их взаимодействие с иммунной системой ограничивается поверхностью слизистых и кожных покровов [1]. В 2010 г. Е.В. Безрукова, Б.А. Молотилов рассмотрели динамику клинической картины и показателей локального иммунитета при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при сочетанных формах сенсibilизации у больных поллинозом и показали, что до лечения в период ремиссии выявлен дефицит sIgA в слюне. После проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) в период лечения отмечалось повышение sIgA [18]. Несомненно, барьерная функция слизистых оболочек дыхательных путей включает множество уровней защиты, которые не только предотвращают проникновение чужеродных организмов и веществ в субэпителиальное пространство, но также обнаруживают и сообщают иммунной системе организма о надвигающейся опасности.

### *Желудочно-кишечный тракт*

Первым отделом ЖКТ является ротовая полость, слизистая оболочка которой – основные входные ворота для многих инфекций и первая линия защиты дыхательных путей, последующих отделов ЖКТ, постоянно подвергающихся воздействию разнообразных микроорганизмов, антигенов, аллергенов. В то же время слизистая оболочка полости рта выполняет иммунные функции как часть мукозальной подсистемы, которая, в свою очередь, входит в общую иммунную систему. В эпителиальном пласте, собственно слизистой оболочке полости рта, подслизистом слое слизистой оболочки полости рта находятся клеточные элементы и гуморальные факторы, спо-



способны реагировать на разнообразные антигены, механические, химические и другие воздействия [3]. Биологическое значение слизистой оболочки ротовой полости рассматривается в следующих аспектах. Во-первых, определяется физико-химическими, врожденными иммунными факторами и Т-регуляторными клетками, которые предотвращают сильное клинически выраженное воспаление. Во-вторых, слизистые оболочки первыми встречаются с антигенами внешней среды, и антигенная нагрузка на них особенно велика. В-третьих, это колонизационная резистентность, выражающаяся в совокупности механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микробиоте, которая рассматривается как неспецифический микробиологический и иммунологический барьер защиты от различных факторов агрессии, обеспечивающий предотвращение заселения хозяина посторонними микроорганизмами. В-четвертых, органы ротовой полости и их секреты содержат ферментные и неферментные факторы антиоксидантной защиты организма. Из всего выше перечисленного складывается барьерная функция слизистой оболочки ротовой полости [3, 19]. При рассмотрении слизистой оболочки следующих отделов ЖКТ следует отметить, что данный гистогематический барьер представлен единой ферментной системой, которая выполняет две основные функции – защитную и регулируемую. Кишечная цитопротекция включает преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитный слизистый барьер. Основными компонентами преэпителиального защитного барьера являются слизи; иммуноглобулины А1 и А2, связанные с гликопротеинами слизи; гликокаликс с его нормальными реологическими параметрами, обеспечивающими резистентность эпителия к бактериальным и химическим агентам; ряд низкомолекулярных кишечных метаболитов, обеспечивающих колонизационную резистентность слизистой оболочки в отношении условно патогенных и патогенных микроорганизмов [20]. Колонизация комменсалов уменьшает IgE-базофильную ось и увеличивает стимуляцию TLR, что способствует повышению толерантности. Дисбактериоз и уменьшение стимуляции TLR играют ведущую роль в увеличении Th2-типа ответа и IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Следовательно, изменение микробиома кишечника приводит к нарушению баланса микроорганизмов в дыхательных путях, коже, других отделах ЖКТ (рис. 2) [21]. Эпителиальный (внутренний) защитный барьер включает апикальные клеточные

мембраны и тесные межклеточные соединения, блокирующие пассаж в клетку макромолекул и препятствующие их межклеточному проникновению. В состав постэпителиального барьера входит кровоток, обеспечивающий фагоцитоз, гуморальные иммунные реакции и другие механизмы защиты, а также функционирование преэпителиального и эпителиального барьеров [20].

Лимфоидная ткань ЖКТ является самым большим органом системы иммунитета в организме. Площадь слизистой оболочки тонкой кишки составляет 300 м<sup>2</sup>, а число лимфоцитов – 1 012 на 1 м. Условно выделяют индуктивную и эффекторную зоны лимфоидной ткани кишечника. Индуктивная зона состоит из Пейеровых (Peyer) бляшек, глоточных и небных миндалин, лимфоидных фолликулов аппендикса, солитарных фолликулов и брыжеечных лимфатических узлов. В индуктивной зоне происходит распознавание, представление антигена и формирование популяции антиген-специфических Т- и В-лимфоцитов. Эффекторная зона состоит из лимфоцитов собственной пластинки (*lamina propria*) и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, в этой зоне осуществляется синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами и цитокинов – моноцитами (макрофагами), Т-клетками и естественными киллерами, а также эпителиальными клетками слизистой оболочки. Важным компонентом мукосальной системы иммунитета являются интраэпителиальные лимфоциты, которые участвуют в регулировании кишечного гомеостаза, поддержании барьерной функции эпителия, отвечают за противоинфекционную защиту, регулируют адаптивный и врожденный иммунный ответ. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов являются Т-клетками CD8+, несут αβ- или γδ-Т-клеточные рецепторы. Содержание Т-клеток, несущих γδ-антигенраспознающий рецептор, в слизистой тонкого кишечника составляет 40% по сравнению с 10% таких клеток, находящихся в коже, и 10–20% – в слизистых оболочках бронхолегочного и уrogenитального трактов [2, 22–24].

Таким образом, в ЖКТ имеются механизмы, участвующие в сохранении постоянства внутренней среды организма. Нарушение этих механизмов может быть причиной развития патологических процессов во всем организме.

## МИКРОБИОМ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Микрофлора играет важную роль в поддержании здоровья человеческого организма на оптимальном уровне. Микробиом – это сообщество

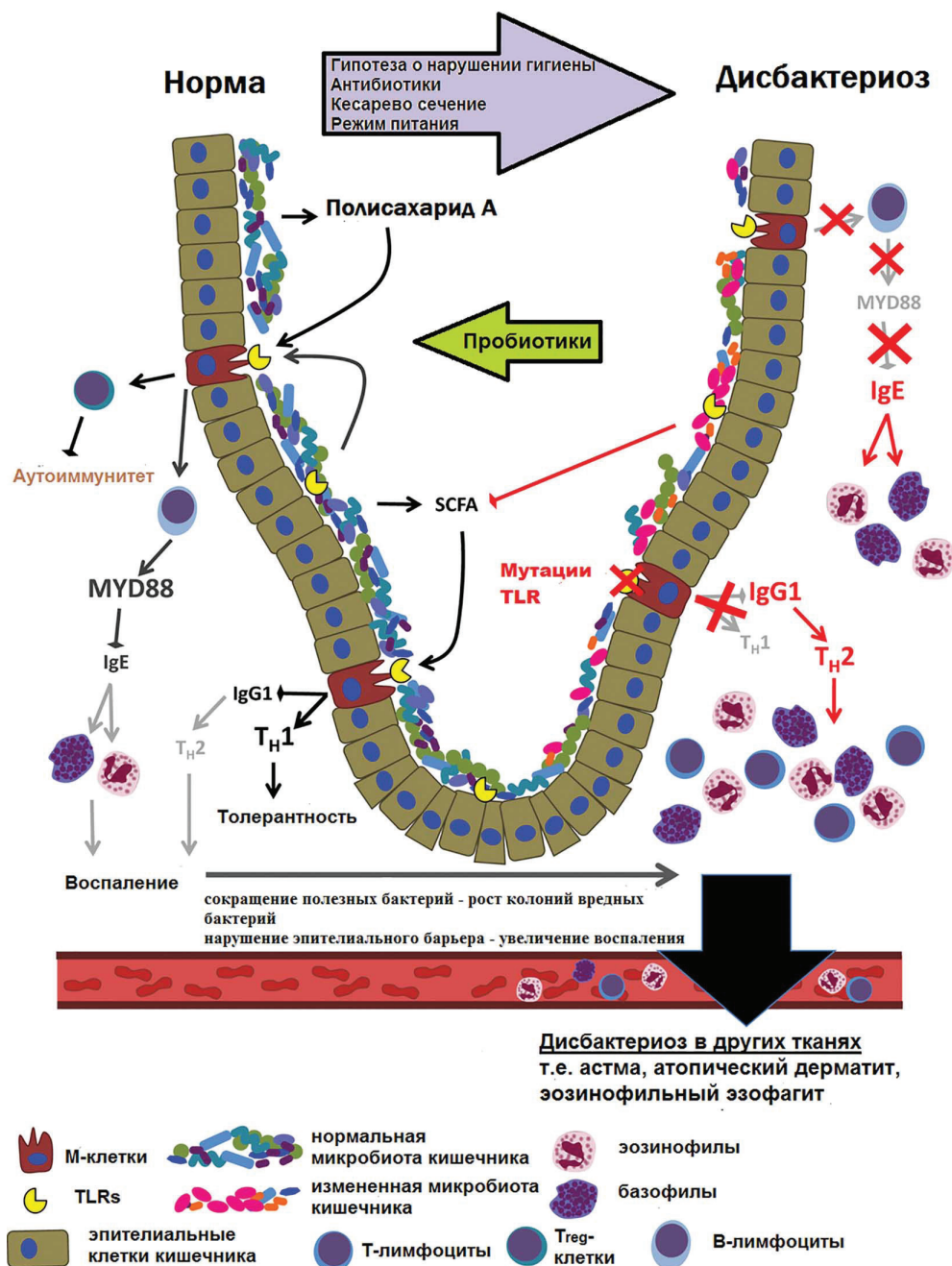


Рис. 2. Бактерии-комменсалы и их роль в развитии толерантности (адаптировано из [21])

всех микроорганизмов, живущих при человеке (на слизистой ротовой полости, глотки, носа, ЖКТ, уретры, влагалища, на коже и др.). В настоящее время микрофлора рассматривается как метаболически активный орган [25].

Состояние микробного пейзажа слизистой оболочки ротовой полости в значительной степени зависит от мукозального иммунитета, что обусловлено бактерицидными свойствами ротовой жидкости. Она включает большое количество антибактериальных протеинов – лизоцима, лактоферрина, лактопероксидазы, иммуноглобулинов,

агглютининов и муцина; пептидов антимикробного действия – гистатинов, дефензинов и каталецидина (LL-37); клетки врожденного иммунитета: нейтрофильные гранулоциты и участники адаптивного иммунитета – лимфоидные клетки [26–28]. Все защитные факторы взаимосвязаны и находятся в динамическом равновесии. Микроорганизмы слизистой оболочки полости рта легко переходят в сообщающиеся полости и органы и взаимодействуют с их биотой. Поэтому при снижении защитных свойств ротовой жидкости, в результате которого происходит замещение

условно-патогенной микробиоты патогенной, происходит развитие дисбиоза слизистой оболочки полости рта различной степени тяжести, часто взаимосвязанного с аналогичными изменениями микробиоценоза в других областях слизистой оболочки. Провоцирующими факторами воспалительных процессов в слизистых оболочках ротовой полости могут быть также и механические травмы, табакокурение в пожилом и старческом возрасте, нарушение трофики тканей, обусловленное снижением слюноотделения, нарушением процессов дифференцировки и ороговения эпителия, что делают ткань чрезвычайно чувствительной, легкоранимой, плохо регенерирующей [3]. В 1970 г. В.А. Епишев проводил исследования полости рта при хроническом гастрите. Установлено, что изменения в ротовой полости зависят от формы и длительности основного заболевания [29]. Н.В. Шабашова в 2010 г. изучала микробиоценоз при кариесе у 130 подростков (исключались инфекционные, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы, также больные не получали иммунодепрессивную, антимикробную и кислото-ингибирующую терапию). В исследовании показано, что на фоне хронического гастродуоденита и кариеса наблюдалось возрастание в полости рта количества и видов условно-патогенных микроорганизмов, обладающих повышенной антилизоцимной активностью, сопровождающееся увеличением образования каталепидина LL37 и IL-8 [3]. Е.И. Ильина и соавт. установили, что при дисбактериозе в пищеварительном тракте у больных стоматитами повышается высеваемость ферментативно-активных микробных ассоциаций. Примечательно, что слизистая оболочка ротовой полости, постоянно контактирующая с множеством микроорганизмов, постоянно за счет дефензинов препятствует росту «опасных» микроорганизмов. Поэтому при наличии воспалительных процессов в слизистых оболочках происходит значительная активация клеток внутриэпителиальной иммунной системы, что препятствует развитию клинически видимого воспаления мягких тканей. Но, с другой стороны, чрезмерная активация может привести к неминусовому повреждению слизистой оболочки [30, 31].

Безусловно, слизистая оболочка полости рта и органы ЖКТ взаимосвязаны между собой, благодаря анатомическим, физиологическим, иммунным характеристикам различных отделов ЖКТ и его начального отдела – ротовой полости. Слизистая оболочка является источником рефлексов, которые оказывают влияние на секреторную и моторную деятельность ЖКТ. Таким образом,

слизистая оболочка рта является эффекторным полем обратного влияния «патологических» рефлексов с внутренних органов. Многочисленные исследования показали, что при нарушении функции кишечника одновременно наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта [31, 32].

Особый интерес при аллергическом заболевании дыхательных путей представляют микробы слизистой оболочки. Большинство бактерий находятся в балансе на поверхности респираторного тракта, чем больше экспрессия, разнообразие, тем дыхательные пути более здоровые. Нормальная микрофлора не только ограничивает пространство для других патогенных микробов, таким образом предотвращая инфекции; она также выделяет ряд соединений, которые способны убивать бактерии [9].

Носовая полость и пазухи не стерильны, но колонизированы нормальной бактериальной флорой, которая тормозит рост потенциально вредных микроорганизмов. В норме на слизистой оболочке носа и реже на слизистой гортани может располагаться *Staphylococcus aureus*, встречающийся у 30% здоровых людей. Заболевания дыхательных путей в сторону отклонения Th2 часто характеризуются изменением микробиома, где *S. aureus* играет специфическую роль. Показано, что присутствие во внутрислизистой оболочке *S. aureus* связано с более высоким спонтанным выделением IL-5, который в свою очередь отвечает за активацию эозинофилов и базофилов, тем самым способствуя развитию и поддержанию аллергического воспаления [9, 33].

Проблема идентификации микроорганизмов в нижних дыхательных путях и альвеолах обусловлена сложностью при заборе материала, связанной с исключением его контакта с материалом верхних дыхательных путей, содержащим разнообразные микроорганизмы. Кроме того, образцы из легких у здорового человека могут иметь низкое содержание микробных биомасс, что делает практически невозможным применение классических культуральных методов для идентификации микробиотических сообществ нижних дыхательных путей. Поэтому вопрос о влиянии микробиоты нижних дыхательных путей на развитие и течение бронхиальной астмы (БА) остается открытым. Ряд микробиологических исследований в этой области демонстрируют отличия состава микробиоты дыхательных путей у пациентов с БА от относительно здоровых добровольцев. Так, например, у пациентов с БА установлено увеличение количества микроорганизмов типа *Proteobacteria* в респираторном тракте. Потен-



циально значимыми патогенами в развитии и прогрессировании хронических обструктивных болезней легких, по мнению M. Hilty et al., являются *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* В настоящее время изучение состава сообщества микроорганизмов респираторного тракта представляет собой крайне актуальную проблему. С одной стороны, идентификация микробиома необходима для определения роли микроорганизмов в поддержании здоровья органов дыхания и развитии заболеваний бронхолегочной системы человека. С другой стороны, глубинная характеристика микробиоты легких человека (как здорового, так и при различных хронических респираторных заболеваниях) позволит оценить влияние микробиотических сообществ, ассоциированных с респираторным трактом, на особенности течения болезни. Дисбаланс микрофлоры респираторного тракта может увеличивать заболеваемость аллергией, способствуя развитию и хроническому течению воспалительного заболевания [10].

На протяжении последних лет стоял вопрос, в какой мере микробиом может влиять на иммунную систему, и этот вопрос перед собой поставили Loga V. Hooper et al. В статье приведены результаты многочисленных исследований, одним из которых являются сведения о том, что микробиота осуществляет восстановление поврежденного кишечного эпителия через MyD88-зависимый процесс, где сигнал передается в основном через миелоидные клетки, необходимые для повышения пролиферации эпителиальных клеток. Тем не менее ряд вопросов остается открытым. Во-первых, хотя и очевидно, что иммунная система формирует состав сообщества на видовом уровне, пока не ясно, влияет ли иммунная система на генетическом и физиологическом уровне на отдельные виды микробов. Во-вторых, важно определить, в какой степени иммунная система также контролирует микробный состав сообщества и местоположения в других системах органов, таких как дыхательные пути, урогенитальный тракт и кожа. Наконец, как влияют условно-патогенные микроорганизмы на дифференцировку иммунных клеток, таких как Th17- и Treg-клетки [34].

## **РОЛЬ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК В СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – метод лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, состоящий во введении в

организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания. Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена – специфическая гипосенсибилизация. Именно такое название этого метода, предложенного в 1911 г. Noon и Freeman для лечения сенной лихорадки, существовало долгое время [35, 36]. Пыльцу тимофеевки вводили до сезона цветения и во время него. В дальнейшем для лечения аллергической астмы и ринита начали использовать и другие виды аллергенов (как сезонных, так и круглогодичных). Предпосылкой для поиска новых способов введения аллергенов стала необходимость в более безопасных и простых для выполнения методах АСИТ. В последующем стали рассматривать способ приема экстракта аллергена *per os*, или сублингвально, что позволяет замедлить его абсорбцию и осуществить презентацию различным факторам иммунной системы. В 1986 г. Британский Комитет по безопасности медицинских препаратов сообщил о нескольких летальных исходах после подкожной иммунотерапии, что вызвало серьезное беспокойство в отношении безопасности АСИТ. Кроме того, в тот же период на фармацевтическом рынке появились более дешевые и эффективные фармакологические лекарственные средства для лечения респираторной аллергии. На этом фоне интерес к неинъекционным способам иммунотерапии вновь возрос, и в 1986 г. были опубликованы результаты первых рандомизированных контролируемых испытаний с сублингвальным введением аллергенов. С 1990-х гг. СЛИТ широко продемонстрирована на рынке медицинских услуг. Вакцины для нее представляли собой препараты из одиночных аллергенов, что соответствовало воззрениям того времени. Прошли годы, и СЛИТ усовершенствовались, разработали документы, касающиеся производства препаратов аллергенов и методов их стандартизации, поскольку было важно не только приготовить экстракты, одинаковые по своему составу независимо от партии, но и создать исходный экстракт-основу с требуемой аллергической и (или) биологической активностью [37].

На сегодняшний день существует огромное разнообразие препаратов для СЛИТ, которые продемонстрировали высокую эффективность и хороший профиль безопасности. В России представлены «Сталораль – аллерген пыльцы березы» производства Stallergenes (Франция), стандартизированный экстракт аллергена пыльцы березы,



«Сталораль – аллерген клещей», в основе которого использован аллерген на основе запатентованной культуры *Stalmite*<sup>®</sup> APF, разработанной французской компанией Stallergenes, а также таблетированная форма аллергенов смеси луговых трав «Оралейр». В России также зарегистрирована смесь злаковых трав «Лайс Грасс», аллергены клещей домашней пыли «Лайс Дерматофагоидес» (Lofarma S.p.A., Италия). В будущем планируется регистрация препаратов для СЛИТ, разработанных компанией ALK-Abello: «Гразакс» (смесь луговых трав), «Акаризакс» (аллерген клещей), «Рагвизакс» (аллерген амброзии), которые будут представлены в таблетированной форме.

Слизистая оболочка ротовой полости отличается следующими особенностями: наличием многослойного плоского эпителия и множества поверхностно лежащих мелких кровеносных сосудов, отсутствием или слабым развитием мышечной пластинки слизистой оболочки, а также отсутствием в некоторых участках подслизистой основы. Слизистая полости рта является естественным местом иммунологической толерантности (дендритные клетки (ДК), FcR1, IL-10, IDO-индоламино-2,3-диоксигеназа). Наличие ДК и моноцитов, способных продуцировать IL-10 и TGF- $\beta$ , является основной причиной поддержания толерантности. Существует все больше доказательств того, что ДК являются важными клетками-мишенями для СЛИТ, использующими слизистую оболочку как основной путь поступления. Несмотря на постоянный контакт с миллионами бактерий, колонизирующих эту область, в ней редко развиваются острые тяжелые инфекции, что указывает на существующие здесь сложные механизмы, которые способны ослабить воспалительный процесс [38].

В исследовании J.P. Allam et al. показано, что Т-клетки, выделенные из слизистой оболочки полости рта человека, в отличие от клеток кожи, выделяют TGF- $\beta$ , IL-10, интерферон- $\gamma$  и IL-17 (особенно в вестибулярной области) и экспрессируют TLR-2,4. Миндалины и окружающие лимфоидные ткани могут быть также важным местом для местной индукции толерантности к пищевым и ингаляционным аллергенам. В отличие от кишечника, где аллергены захватываются М-клетками и направляются к ДК, аллергены в слизистой оболочке ротовой полости захватываются ДК напрямую. Кроме того в миндалинах, являющихся лимфоидассоциированными тканями слизистой оболочки ротовой полости, ДК непосредственно контактируют с Т-клетками в лимфоидных фолликулах. Это отличает их от ки-

шечника, который имеет четкое разделение слизистой оболочки на индуктивную и эффекторную зоны, что и лежит в основе понимания механизма действия перорального метода специфической иммунотерапии [38].

В настоящее время в литературе имеются полярные заключения клиницистов по вопросу эффективности пероральной АСИТ. Работы как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют об уменьшении симптомов аллергии после пероральной алерговакцинации, указывается целесообразность ее проведения при легких формах течения атопических заболеваний, а также в детской практике. В то же время в пяти исследованиях отмечена меньшая эффективность перорального метода, когда лечение проводили пыльцевыми или эпидермальными аллергенами. Более низкую эффективность пероральных пыльцевых алерговакцин авторы связывали с их быстрым разрушением в ЖКТ и, соответственно, уменьшением степени всасываемости [2, 22]. Именно с этим связаны современное преобладание сублингвального способа доставки лечебных аллергенов и практически полный отказ от пероральной АСИТ.

АСИТ воздействует на все звенья патогенеза аллергических заболеваний, предупреждая обострение и способствуя достижению длительной клинической ремиссии. Большинство побочных эффектов СЛИТ – местные реакции, которые появляются во время начала лечения и исчезают в течение нескольких дней или недель. В 2008 г. J.P. Allam et al. исследовали распределение клеток Лангерганса и тучных клеток в слизистой оболочке ротовой полости и пришли к следующим результатам: высокая плотность тучных клеток обнаружена в десне, в то время как низкая плотность тучных клеток – на языке и нёбе. Однако в подъязычной области тучные клетки находятся в пределах железы, что может объяснить отек подъязычного сосочка у некоторых пациентов, получающих СЛИТ. Высокая плотность клеток Лангерганса обнаружена в вестибулярной области и низкая плотность в подъязычной области. Высокая экспрессия Fc $\epsilon$ RI отмечена в преддверии ротовой полости [39–41].

СЛИТ лучше переносится, чем подкожная иммунотерапия. Ее преимущество заключается в высоком уровне безопасности, что позволяет рекомендовать данную терапию к самостоятельному использованию пациентами. При комплексном анализе 104 статей по СЛИТ (66 исследований), в которых предоставлена информация о безопасности и толерантности у 4 378 пациентов,

получивших около 1 181 000 доз СЛИТ, реакции слизистой оболочки полости рта (табл. 2.) наблюдались у 75% пациентов [37, 42, 43].

Т а б л и ц а 2

Местные побочные эффекты СЛИТ	
Органы мишеней	Симптомы
Слизистая полости рта и (или) уха	Изменение вкусового восприятия
	Зуд губ
	Отек губ
	Зуд слизистой оболочки полости рта
	Отек слизистой оболочки полости рта
	Зуд в ушах
	Отек языка
	Ожог языка
	Язвы в ротовой полости
	Язвы на языке
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота
	Болезненные ощущения в животе
	Рвота
	Боль в животе
	Диарея

Примечание. Адаптировано из [43].

В исследовании N. Novak et al. описаны возможные местные и системные механизмы СЛИТ (рис. 3).

В первом варианте аллергены захватываются FcεRI и (или) другими структурами, которые экс-

прессируются ДК слизистой оболочки ротовой полости. Последние при физиологических условиях одновременно стимулируются микробными антигенами в слизистой оболочке ротовой полости, что способствует индукции протолерогенных механизмов ДК слизистых ротовой полости, а также регулирует экспрессию коингибиторной молекулы (V7H1, V7H3) или секрецию ИЛ-10.

Второй вариант основывается на ослабленном созревании и замедленной регуляции CD83 и CCR7 ДК слизистой ротовой полости после взаимодействия аллергена в ходе миграции в лимфоидную ткань, что может обеспечивать признак местного контакта ДК слизистой оболочки ротовой полости с Т-клетками, несмотря на классический контакт с Т-клетками в лимфоидной ткани. ДК слизистой оболочки ротовой полости в первую очередь способны регулировать Т-клеточные подтипы, включая экспрессию Т-клетками Foxp3, который увеличивается в слизистой ротовой полости во время СЛИТ. Третий вариант рассматривает увеличение в крови ИЛ-10, ИЛ-18 и сигнальной активационной молекулы лимфоцитов (SLAM), которые экспрессируются мононуклеарными клетками периферической крови, а также сывороточного уровня IgG, количества Foxp3 экспрессируемого Т-клетками во время СЛИТ.

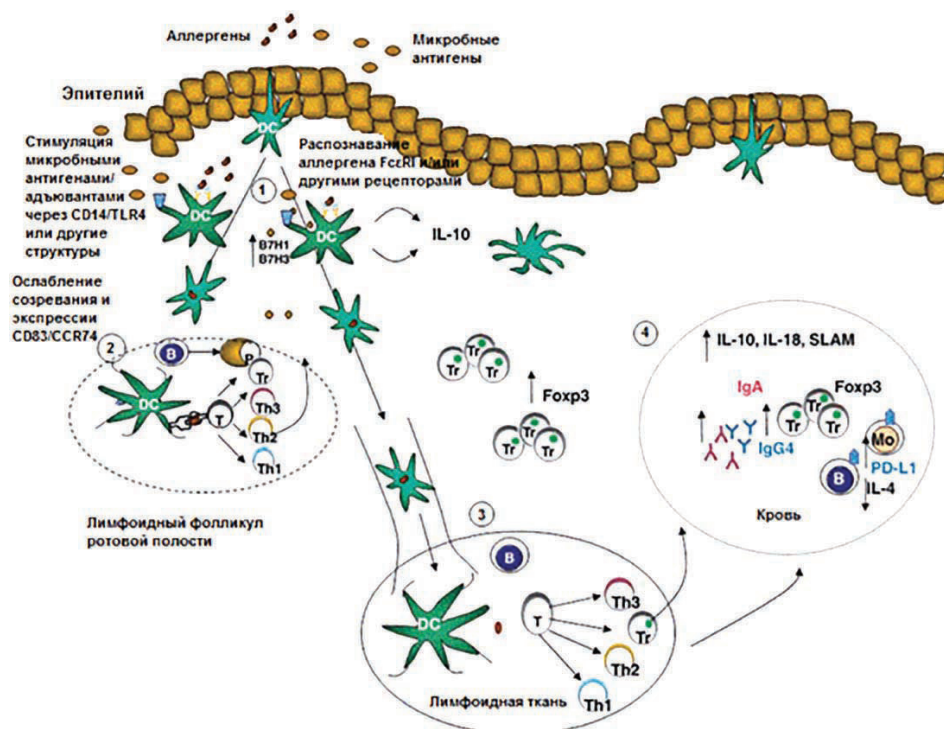


Рис. 3. Возможные местные и системные механизмы сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (адаптировано из [44])

Более того, экспрессия лиганда запрограммированной клеточной смерти (PD-L1) регулируется В-клетками и моноцитами в периферической крови у пациентов, которые получили СЛИТ, особенно в сезон аллергенов, в то время как продукция ИЛ-4 в этот период снижается. В целом данные процессы могут протекать параллельно с индукцией толерантности и клинической эффективности СЛИТ [44]. Факторы риска для возникновения тяжелых побочных эффектов не установлены, но есть предположение, что пациенты, которые ранее имели системные реакции на подкожную иммунотерапию, подвержены повышенному риску. На основании анализа клинических испытаний и данных постмаркетинговых наблюдений экспертами WAO была утверждена номенклатура MedDRA для разработки клинически обоснованной классификации местных реакций СЛИТ (табл. 3). Необходимо отметить, что данная классификация учитывает желудочно-кишечные явления, связанные со СЛИТ, которые расцениваются как местные реакции, если присутствуют только симптомы в ротовой полости, или как системные в случае наличия симптомов других систем [36, 41].

При рассмотрении данной проблемы на меморандуме Всемирной организации по аллергии 2009 г. осталось большое количество нерешенных проблем, одними из которых были следующие вопросы: служат ли инфекционные процессы или повреждения слизистой рта и глотки (язвочки, гингивит, парадонтоз и т.д.) факторами риска развития системных реакций на СЛИТ? В каких клинических ситуациях от СЛИТ стоит воздержаться (инфекция дыхательных путей, обострение астмы и гастроэнтерит в недавнем прошлом) [37]?

Таким образом, СЛИТ широко признается аллергологами во всем мире в качестве альтернативы обычной подкожной иммунотерапии. Исследования последних лет обеспечили более глубокое понимание местных и системных иммунологических особенностей в ответ на СЛИТ. Также на сегодняшний момент сведения, полученные за последние годы, показали, что вопрос о роли барьерной функции слизистых оболочек при возникновении побочных эффектов при проведении СЛИТ остается открытым и требует дальнейшего исследования.

Т а б л и ц а 3

Классификация местных реакций при проведении СЛИТ				
Показатель	Степень тяжести			
	1-я степень	2-я степень	3-я степень	Неизвестно
Отек слизистой полости рта, языка или губ Раздражение горла Боли в животе Рвота Диарея Изжога Отек язычка	Незначительные И Не требует назначения симптоматического лечения И Не требует прерывания СЛИТ	Умеренно выраженные Или Требует назначения симптоматического лечения И Не требует прерывания СЛИТ	Симптомы соответствующие 2-й степени И Прерывание СЛИТ из-за местной реакции	Лечение прервано, но нет объективных и (или) субъективных данных о тяжести симптомов от пациента или врача

П р и м е ч а н и е. Любая местная реакция может быть немедленной (менее 30 мин или отсроченной). Адаптировано из [43].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цыпкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей // *Российский аллергологический журнал*. 2011; 2: 22–25.

2. Выхристенко Л.Р. Механизмы пероральной толерантности к аллергенам // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 4: 16–24.
3. Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17 (4): 4–12.
4. Гуцин И.С. Трансэпителиальный запуск аллергического ответа // *Российский аллергологический журнал*. 2016; 3: 3–10.
5. Гуцин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей // *Иммунология*. 2015; 36 (1): 45–50.
6. Гуцин И.С. Аллергическая проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // *Пульмонология*. 2006; 3: 5–13.



7. Гуштин И.С. Эпидермальный барьер и аллергия // *Российский аллергологический журнал*. 2007; 2: 3–16.
8. Гуштин И.С. Преодоление аллергенами тканевого барьера – решающая форма предрасположения к аллергии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 9: 8–13.
9. Zhang N., Crombruggen K. Van, Gevaert E., Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases // *Allergy*. 2016; 71 (3): 295–304.
10. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А., Куликов Е.С., Деев И.А., Кириллова Н.А. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 3–4: 71–76.
11. Sehti S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
12. Рязанцева С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // *Вестник оториноларингологии*. 2000; 3: 60–64.
13. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa // *Eur. Arch. Otorhinolaryng.* 1995; 252 (1): 8–21.
14. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. et al. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa // *Folia Otorhinolaryng et Patbol Respiratoriae*. 1998; 4 (1–2): 74–83.
15. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // *Иммунология*. 1997; 4: 7–13.
16. Brandtzaeg P. Two types of IgA immunocytes in man // *Nature New Biol.* 1973; 243: 126: 142–143.
17. Pipkorn U., Karlsson G., Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82 (6): 172–178.
18. Безрукова Е.Б., Молотилов Б.А. Динамика клинической картины и показателей локального иммунитета при проведении аллерген-специфической иммунотерапии при сочетанных формах сенсибилизации у больных поллинозом // *Российский аллергологический журнал*. 2010; 3: 14–18.
19. Шабашова Н.В. Микробиоценоз и внутриэпителиальная иммунная система желудочно-кишечного тракта человека // *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2011; 2: 166–178.
20. Мануйлов А.М., Болоков М.С., Гурмиков Б.Н. Роль барьерной функции желудочно-кишечного тракта в клинической практике. Обзор литературы // *Новые технологии*. 2012; 4: 302–307.
21. Muir A.B., Benitez A.J., Dods K., Spergel J.M., Fillon S.A. Fillon Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy // *Allergy*. 2016, 71 (9): 1256–1263.
22. Выхристенко А.Р. Методы мукозальной специфической аллерговакцинации // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001; 4: 63–86.
23. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat Rev Immunol.* 2003; 4 (3): 331–341.
24. Sheridan B.S., Lefrancois L. Intra-epithelial lymphocytes: to serve and protect // *Curr. Gastroenterol. Rept.* 2010; 12 (6): 513–521.
25. Павлова К.С. Уход за кожей как способ восстановления микробиома у больных атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2014; 1: 17–22.
26. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Островский А.Д. и др. Оценка мукозального иммунитета у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после применения комплексного лечения // *Иммунология*. 2013; 34 (2): 91–94.
27. Hibino K., Samaranayake L.P., Hagg U., Wong R.W., Lee W. The role of salivary factors in persistent oral carriage of *Candida* in humans // *Arch.Oral. Biol.* 2009; 54 (7): 678–683.
28. Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E., Osaki T. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis // *Oral. Patbol. Med.* 2003; 32 (10): 586–594.
29. Епишев В.А. Состояние полости рта при хронических гастритах. Ташкент: Мед. УзССР, 1972: 162.
30. Ильина Е.И., Хазанова В.В., Савкина Г.Д. Состояние толстого кишечника у больных с хроническими формами стоматитов // *Стоматология*. 1973; 1: 11–13.
31. Банченко Г.В. Сочетанные поражения слизистой оболочки полости рта и внутренних органов. М.: Медицина, 1979: 190.
32. Болезни органов пищеварения; под. ред. Мсевича Ц.Г., Рысса. М.: Медицина, 1975: 688.
33. Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Principles and practice of infectious disease; G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R (Eds); 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005: 2701.
34. Lora V., Hooper Dan R. Littman and Andrew J. Macpherson, Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*. 2012; 336: 1268–1273.
35. Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Российский аллергологический журнал*. 2004; 2: 32–38.
36. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Доктор. Пу*. 2010; 53 (2): 16–19.
37. Philippe J. Bousquet, Linda S. Cox, Stephen R. Durham и др. Сублингвальная иммунотерапия Меморандум Всемирной организации по аллергии 2009 // *Астма*. 2010; 11 (1): 5–57.
38. Novak N., Allam J.-P. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy // *Allergy*. 2011; 66 (s95): 22–24.

39. Allam J.-P., Stojanovski G., Friedrichs N., Peng W., Bieber T., Wenzel J., Novak N. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new applications sites of allergens in sublingual immunotherapy? // *Allergy*. 2008; 63 (6): 720–727.
40. Курбачева О.М., Павлова К.С., Шульженко А.Е. Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии // *Пульмонология*. 2006; 2: 38–43.
41. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // *Медицинский совет*. 2013; 3: 10–19.
42. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современные возможности // *Астма и аллергия*. 2015; 3: 16–20.
43. Passalacqua G., Vaena-Cagnani C.E., Bousquet J., Canonica G.W., Casale T.B. et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 93–98.
44. Novak N., Bieber T., Allam J.-P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2011. 66 (6): 733–739.

Поступила в редакцию 26.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Курбачева Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы, ГНЦ «Институт иммунологии», г. Москва.

Амантурлиева Мирангуль Есенгельдыевна, клинический ординатор, ГНЦ «Институт иммунологии», г. Москва.

(✉) Амантурлиева Мирангуль Есенгельдыевна, e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru.

УДК 616-056.43-018.73-092.19-085.37

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-32–46

For citation: Kurbacheva O.M., Amanturlieva M.E. The role of barrier function of mucous membranes in allergic diseases and sublingual allergen – specific immunotherapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 32–46

## The role of barrier function of mucous membranes in allergic diseases and sublingual allergen-specific immunotherapy

Kurbacheva O.M., Amanturlieva M.E.

National Research Center (NRC) Institute of Immunology  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russian Federation

### ABSTRACT

Currently one of the factors of allergy predisposition is the increase in barrier permeability of the mucous membranes of the respiratory system and the gastrointestinal tract (GIT). It defines the probability of an emergence of an allergic response. To understand the mechanisms of the interaction of the mucous membranes of different systems that explain their common function is undoubtedly necessary for discussion of this problem. The features of microbiome influence and the changes of the microbiome state during the formation of the immune response to the contact with allergens are of particular interest. The structure of the epithelial barrier of the airways and GIT, and mechanisms of allergen transport through barrier systems with the subsequent interaction with the cells (?) associated with barrier fabrics have been considered. The possible role of the barrier function of mucous membranes in conducting sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) is discussed.

**Key words:** barrier function of mucous membranes, allergens, microbiome, sublingual allergen, specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis.

### REFERENCES

1. Tsyvkina A.A., Luss L.V., Tsarev S.V. Mukozal'nyj immunitet pri patologii verhnih dyhatel'nyh putej [Mucosal immunity in the upper airways dysfunction] // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2011; 2: 22–25 (in Russian).
2. Vykhrystsenko L.R. Mehanizmy peroral'noj tolerantsnosti k allergenam [Mechanisms of oral tolerance to allergens] // *Immunopatologija, allergologija, infektologija – Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015; 4: 16–24. doi: 10.14427/jipai.2015.4.16 (in Russian).

3. Shabashova N.V., Danilova E.U. Mestnyj immunitet i mikrobiota rotovoj polosti (obzor) [Mucosal immunity and oral microbiota (Review)] // *Problemy medicinskoj mikologii – Problems in Medical Mycology*. 2015; 17 (4): 4–12 (in Russian).
4. Gushchin I.S. Transjepitelial'nyj zapusk allergicheskogo otveta [Transepithelial initiation of allergic response] // *Rossijskij allergologicheskij zbornik – Russian Allergy Journal*. 2016; 3: 3–10 (in Russian).
5. Gushchin I.S. IgE-oposredovannaja giperchuvstvitel'nost' kak otvet na narushenie bar'ernoj funkcii tkanej [IgE-mediated hypersensitivity as a response to barrier tissue dysfunction] // *Immunologiya – Immunology*. 2015; 36 (1): 45–50 (in Russian).
6. Gushchin I.S. Allergicheskaja pronicaemost' bar'ernyh tkanej - strategicheskaja problema allergologii [Allergic permeability barrier of tissue is a strategic problem of Allergy] // *Pul'monologija – Pulmonology*. 2006; 3: 5–13 (in Russian).
7. Gushchin I.S. Jepidermal'nyj bar'er i allergija [Epidermal barrier and allergy] // *Rossijskij allergologicheskij zbornik – Russian Allergy Journal*. 2007; 2: 3–16 (in Russian).
8. Gushchin I.S. Preodolenie allergenami tkanevogo bar'era – reshajushhaja forma predispolozhenija k allergii [Overcoming allergens tissue barrier is the decisive form of predisposition to allergies] // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija – Journal of Pathophysiology and Experimental Therapy*. 2009; 9: 8–13 (in Russian).
9. Zhang N., Crombruggen K. Van, Gevaert E., Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases // *Allergy*. 2016; 71 (3): 295–304. doi: 10.1111/all.12809.
10. Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Karnaushkina M.A., Kulikov E.S., Deev I.A., Kirillova N.A. The Sostav soobshhestva mikroorganizmov v dyhatel'nyh putjah u zdorovyh lic i bol'nyh bronhial'noj astmoj [Airways Microbial Community Composition in Healthy Individuals and Bronchial Asthma Patients] // *Vestnik rossijskoj akademii medicinskib nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 3–4: 71–76 (in Russian).
11. Sehti S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365. doi: 10.1056/nejmra0800353.
12. Rjazanceva S.V., Hmel'nickaja N.M., Tyrnova E.V. Rol' slizistoj obolochki v zashhite LOR-organov ot potencial'no patogennyh dlja organizma antigennyh faktorov [The role of mucosa in protection of respiratory tract from potentially pathogenic for the organism of antigenic factors] // *Vestnik otorinolaringologii – Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2000; 3: 60–64 (in Russian).
13. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa // *Eur. Arch. Otorhinolaryng.* 1995; 252 (1): 8–21. doi: 10.1007/bf02484429.
14. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. et al. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa // *Folia Otorhinolaryng et Patbol Respiratoriae*. 1998; 4 (1–2): 74–83.
15. Beljakov I.M. Immunnaja sistema slizistyh [The immune system of the mucous] // *Immunologija – Immunology*. 1997; 4: 7–13 (in Russian).
16. Brandtzaeg P. Two types of IgA immunocytes in man // *Nature New Biology*. 1973; 243 (126): 142–143. doi: 10.1038/newbio243142a0.
17. Pipkorn U., Karlsson G., Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82 (6): 172–178. doi: 10.1016/0091-6749(88)90143-1.
18. Bezrukova E.V., Molotilov B.A. Dinamika klinicheskoy kartiny i pokazatelej lokal'nogo immuniteta pri provedenii allergen-spezificheskoy immunoterapii pri sochetannyh formah sensibilizacii u bol'nyh pollinozom [Dynamics of clinical symptoms and immunity local parameters during allergen - specific immunotherapy in patients with pollinosis and combined forms of sensibilization] // *Rossijskij allergologicheskij zbornik – Russian Allergy Journal*. 2010; 3: 14–18 (in Russian).
19. Shabashova N.V. Mikrobiocenoz i vnutriepitelial'naja immunnaja sistema zheludochno-kishechnogo trakta cheloveka [Microbiocenosis and intraepithelial immune system of human gastrointestinal tract] // *Vestnik Severo-Zapadnogo Medicinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova – Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2011; 2: 166–178 (in Russian).
20. Manuilov A.M., Bolokov M.S., Gurmikov B.N. Rol' bar'ernoj funkcii zheludochno-kishechnogo trakta v klinicheskoy praktike. Obzor literatury [The role of barrier function of gastrointestinal tract in clinical practice. Literature review] // *Novye tehnologii – New Technologies*. 2012; 4: 302–307 (in Russian).
21. Muir A.B., Benitez A.J., Dods K., Spengel J.M., Fillon S.A. Fillon Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy // *Allergy*. 2016, 71 (9): 1256–1263.
22. Vykhristsenko L.R. Metody mukozal'noj specificheskoy allergovaccinacii [Methods of mucosal specific allergovaccination in atopic diseases treatment] // *Immunopatologija, allergologija, infektologija – Immunopathology, Allergy, Infectology*. 2001; 4: 63–86 (in Russian).
23. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 4 (3): 331–341. doi: 10.1038/nri1057.
24. Sheridan B.S., Lefrancois L. Intra-epithelial lymphocytes: to serve and protect // *Curr. Gastroenterol. Rept.* 2010; 12 (6): 513–521. doi: 10.1007/s11894-010-0148-6.
25. Pavlova K.S. Uhod za kozhej kak sposob vosstanovlenija mikrobioma u bol'nyh atopicheskim dermatitom [Skin care as a way to recover microbiome in patients with atopic dermatitis] // *Rossijskij allergologicheskij zbornik – Russian Allergy Journal*. 2014; 1: 17–22 (in Russian).



26. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Ostrovsky A.D., Abramova E.S., Budikhina A.S., Arshinova S.S. Ocenka mukozal'nogo immuniteta u pacientov s disbakteriozom slizistoj obolochki rta do i posle primenenija kompleksnogo lechenija [Assessment of mucosal immunity in patients with dysbiosis mucous membranes of the mouth prior to and after the application of complex treatment] // *Immunologija – Immunology*. 2013; 34 (2): 91–94 (in Russian).
27. Hibino K., Samaranayake L.P., Hagg U., Wong R.W., Lee W. The role of salivary factors in persistent oral carriage of *Candida* in humans // *Arch.Oral. Biol.* 2009; 54 (7): 678–683. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.04.003
28. Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E., Osaki T. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis // *Oral Patbol. Med.* 2003; 32 (10): 586–594. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00015.x
29. Epishev V.A. Sostojanie polosti rta pri hronicheskikh gastritah [Condition of the oral cavity in chronic gastritis]. Tashkent: Med. UzSSR, 1972: 162 (in Russian).
30. Ilyina E.A., Khazanov V., Savkin G.D. Sostojanie tolstogo kischechnika u bol'nyh s hronicheskimi formami stomatitov [Status of large intestine of patients with thrush infection] // *Stomatologija – Stomatologiya*. 1973; 1: 11–13 (in Russian).
31. Panchenko G.V. Sochetannye porazhenija slizistoj obolochki polosti rta i vnutrennih organov [Concomitant lesions of the mucous membrane of the mouth and internal organs]. M.: Medicine Publ., 1979: 190 (in Russian).
32. Diseases of the digestive system / under the editorship. Mavica C.G., Ryssa. M.: Medicine Publ., 1975: 688 (in Russian).
33. Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Principles and practice of infectious disease; G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R (Eds); 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005: 2701.
34. Lora V., Hooper Dan R. Littman and Andrew J. Macpherson, Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*. 2012; 336: 1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490.
35. Kurbacheva O.M. Allergen-spezificheskaja immunoterapija [Allergen-specific immunotherapy] // *Rossijskij allergologicheskij zbornal – Russian Allergology Journal*. 2004; 2: 32–38 (in Russian).
36. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Allergen-spezificheskaja immunoterapija [Allergen-specific immunotherapy] // *Doktor. Ru – Doctor.Ru*. 2010; 53 (2): 16–19.
37. Philippe J. Bousquet, Linda S. Cox, Stephen R. Durham et. al. Sublingval'naja immunoterapija Memorandum Vsemirnoj organizacii po allergii 2009 [the Memorandum of the World Allergy Organization 2009] // *Astma – Asthma*. 2010; 11 (1): 5–57.
38. Novak N., Allam J.-P. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy // *Allergy*. 2011; 66 (s95): 22–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02626.x.
39. Allam J.-P., Stojanovski G., Friedrichs N., Peng W., Bieber T., Wenzel J., Novak N. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new applications sites of allergens in sublingual immunotherapy? // *Allergy*. 2008; 63 (6): 720–727. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01611.x.
40. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Shul'zhenko A. E. Bezopasnost' allergen-spezificheskoi immunoterapii [Safety of allergen-specific immunotherapy] // *Pul'monologija – Pulmonology*. 2006; 2: 38–43 (in Russian).
41. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Kozulina I.E. Allergen-spezificheskaja immunoterapija: istorija, metody i novye vozmozhnosti [Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new opportunities] // *Medicinskij sovet – Medical Council*. 2013; 3: 10–19 (in Russian).
42. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Allergen-spezificheskaja immunoterapija: sovremennye vozmozhnosti [Allergen-specific immunotherapy: modern opportunities] // *Astma i allergija – Asthma and Allergy*. 2015; 3: 16–20 (in Russian).
43. Passalacqua G., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Canonica G.W., Casale T.B. et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 93–98. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.
44. Novak N., Bieber T., Allam J.-P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2011; 66 (6): 733–739. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02535.x.

Received February 26.2017

Accepted May 10.2017

Kurbacheva Oksana M., DM, Professor, NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation.  
Amanturlieva Miramgul E., Allergy Resident, NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation.

(✉) Amanturlieva Miramgul E., e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru.