© Коллектив авторов, 2020

Безрукова Е.В.¹, Воробейчиков Е.В.², Конусова В.Г.², Пашинин А.Н.¹,
Симбирцев А.С.³

Оценка изменений концентраций цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra в назальных секретах больных острым гнойным риносинуситом на фоне иммунокорригирующей терапии β -D-глюканами

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 190013, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Полифарм», 197101, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, 197110, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Введение. Стандартные методы и препараты для лечения острого гнойного риносинусита (ОГРС) не обладают иммуномодулирующей активностью, что не способствует развитию быстрой динамики завершения воспалительного процесса и купирования основных симптомов заболевания. β -D-глюканы грибного происхождения обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Однако применение этих биополимеров для лечения ОГРС изучено недостаточно.

Цель работы – оценка распределения концентраций функциональной пары цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β в назальных секретах пациентов с ОГРС на фоне применения антибиотиков в сочетании с β -D-глюканами.

Материал и методы. Пациенты были распределены на четыре группы. 1-я группа состояла из 32 практически здоровых людей, 2-я группа – из 24 пациентов с ОГРС до лечения, 3-я группа – из 22 пациентов с ОГРС, которые получали стандартную терапию, включающую внутримышечное введение антибиотика и пункции верхнечелюстных пазух, 4-я группа – из 24 пациентов, которые наряду со стандартной терапией получали β -D-глюканы. Общая продолжительность терапии – 10 дней. Определение концентрации ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β проводили в назальных секретах методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что качественная визуальная оценка смещения проекции концентраций указанных цитокинов демонстрирует их позитивные изменения, так как к 10-му дню лечения в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, область проекции их концентраций приближается к области проекции цитокинов группы здоровых людей. Стандартная терапия такого эффекта не дает, так как оказывает минимальное влияние на локальные изменения концентраций этих цитокинов.

Заключение. Дополнение стандартной схемы лечения ОГРС препаратом, содержащим иммуномодулирующий компонент – β -D-глюканы, является целесообразным.

Ключевые слова: β -D-глюканы; острый риносинусит; цитокины; ИЛ-1 β ; ИЛ-1Ra; иммунокорригирующая терапия

Статья поступила 20.03.2020. Принята к публикации 16.04.2020.

Для цитирования: Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г., Пашинин А.Н., Симбирцев А.С. Оценка изменений концентраций цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra в назальных секретах больных острым гнойным риносинуситом на фоне иммунокорригирующей терапии β -D-глюканами. Иммунология. 2020, 41 (3): 227–234. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-227-234

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Безрукова Евгения Валерьевна –
кандидат медицинских наук,
доцент, ФГБОУ ВО
«СЗГМУ имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: ban_@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-9941-7006>

Bezrukova E.V.¹, Vorobeychikov E.V.², Konusova V.G.², Paschinin A.N.¹,
Simbirtsev A.S.³

Evaluation of cytokines IL-1 β and IL-1Ra concentration in nasal secretion in patients with acute purulent rhinosinusitis during immune therapy of β -D-glucans

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 190013, St. Petersburg, Russian Federation

² Limited Liability Company «Polifarm», 197101, St. Petersburg, Russian Federation

³ State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency, 197110, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. Standard methods and medicines for treatment of acute purulent rhinosinusitis (APRS) do not possess immunomodulating activity that does not promote development of fast dynamics of the end of inflammatory process and knocking over of the basic symptoms of disease. The β -D-glucans mushrooms origin have anti-inflammatory and immunomodulating activity. However, application of these biopolymers for treatment APRS is studied insufficiently.

The aim of the study – an assessment of a distribution of functional pair of cytokines IL-1Ra and IL-1 β concentrations in nasal secrets in patients with APRS against application of antibiotics in a combination with β -D-glucans.

Material and methods. Patients have been divided into 4 independent groups. Group 1 consisted of 32 healthy ones. Group 2 consisted of 24 patients with APRS before treatment. Group 3 consisted of 22 patients with APRS who received standard therapy, including antibacterial drugs and puncture of the maxillary sinuses. Group 4 consisted of 24 patients who received β -D-glucans along with standard therapy. The total duration of therapy was 10 days. IL-1Ra and IL-1 β concentrations in nasal secrets were defined by enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA.

Results. It is positioned that the qualitative visual estimation of shift of a projection of specified cytokines concentrations shows positive changes since by 10 day of treatment in group of the patients received combined therapy, the area of a projection of its concentration comes nearer to cytokines projection area in healthy people. Standard therapy does not lead to such effect, since the minimal impact on local changes of these cytokines levels.

Conclusion. Addition of a medicine containing immunomodulating component β -D-glucans to the APRS standard treatment is reasonable.

Keywords: β -D-glucans; acute rhinosinusitis; cytokines; IL-1 β ; IL-1Ra; immune correction therapy

Received 20.03.2020. Accepted 16.04.2020.

For citation: Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G., Paschinin A.N., Simbirtsev A.S. Evaluation of cytokines IL-1 β and IL-1Ra concentrations in nasal secretion in patients with acute purulent rhinosinusitis during immune therapy of β -D-glucans. *Immunologiya*. 2020, 41 (3): 227–34. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-227-234 (in Russian)

Funding. The study had not sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Eugenia V. Bezrukova –
PhD, Docent,
North-Western State
Medical University
named after I.I. Mechnikov,
Ministry of Healthcare
of Russian Federation,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ban_@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-9941-7006>

Введение

Острый гнойный риносинусит (ОГРС) представляет собой воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и сопровождается затруднением носового дыхания, слизисто-гнойными выделениями из носа, болями в области околоносовых пазух, нарушением обоняния [1, 2]. Воздействие возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) на слизистую оболочку верхних дыхательных путей (ВДП) вызывает нарушение ее барьерной функции, что активирует раз-

личные компоненты мукозального иммунитета (рецепторы врожденного иммунитета, антимикробные пептиды, систему комплемента, цитокины, дендритные клетки и т. д.) и проявляется развитием локального воспалительного процесса. Однако естественная активация иммунных реакций может оказаться недостаточной, что приведет к снижению адекватного иммунного ответа и элиминации патогена. Индуцированная активация иммунитета в сочетании со средствами симптоматической или этиотропной направленности может усиливать про-

цессы выведения антигена из организма и репарацию слизистой оболочки ВДП. Однако стандартные методы и препараты для лечения ОГРС не обладают иммуномодулирующей активностью, что не способствует быстрой динамике завершения воспалительного процесса и купированию основных симптомов заболевания.

Стандартные способы лечения ОГРС базируются на применении антибактериальных препаратов, интраназальных глюкокортикостероидов, муколитических средств и ирригационной терапии [1–4]. Однако применение антибиотиков неэффективно при инфицировании вирусами, которые являются основной причиной развития острых или обострений хронических заболеваний ВДП [5]. Локальное использование глюкокортикостероидов ограничено наличием гнойного экссудата в околоносовых пазухах пациентов [6]. Муколитические средства не оказывают влияния на патогенетические механизмы воспаления и применяются в качестве вспомогательной секретолитической терапии [7, 8]. Ирригационные способы лечения ОГРС на основе пункций верхнечелюстных пазух имеют ограничения, связанные с возможными осложнениями (кровотечения, эмболия, аллергические реакции на анестетики, последствия неправильного проведения манипуляции, выраженный дискомфорт у пациентов и т. д.) [9].

Поэтому все чаще в дополнение к стандартным схемам лечения ОГРС используют иммуномодулирующие препараты, например препараты на основе бактериальных пептидогликанов, а также лизаты клеточных стенок или рибосом микроорганизмов – частых возбудителей заболеваний ВДП (Ликопид®, Имудон®, Бронхомунал®, ИРС 19® и т. д.) [10]. Действие таких средств основано на активации генетически детерминированных рецепторов врожденного иммунитета (TLR, NLR, RLR, CTLR) консервативными структурными компонентами клеточных стенок различных патогенов (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) [11, 12]. Включение препаратов микробного происхождения в лечение заболеваний ВДП сокращает длительность воспалительного процесса и уменьшает выраженность симптомов [13–16].

В последние годы активно исследуется фармакологический потенциал β -D-глюканов – структурообразующих полисахаридов клеточных стенок грибов и дрожжей [17, 18]. Этот вид PAMP является маркером не только патогенных видов грибов, но и высших базидиальных, употребляемых в пищу. В странах Юго-Восточного региона высшие виды грибов традиционно в течение многих веков используют для лечения опухолей, диабета, аллергий [19]. В настоящее время выделяемые из пищевых грибов β -D-глюканы отнесены в группу модификаторов биологических реакций и в ряде стран используются для лечения опухолей, профилактики сезонных простудных заболеваний вирусной и бактериальной природы [20, 21]. При моделировании на животных воспалительных процессов в легких и кишечнике было показано, что грибные полисахариды обладают выраженным противовоспалительным действием [22, 23]. В других исследованиях установлена кли-

ническая эффективность применения β -D-глюканов в лечении воспалительных заболеваний ВДП [24–26]. Вместе с тем механизм действия полисахаридов грибов до конца не изучен и требует детализации.

Ранее нами было показано, что проекции распределения концентраций цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β в назальных секретах пациентов при различных формах хронического полипозного процесса достоверно отличаются как от соответствующих показателей у практически здоровых доноров, так и между собой [27]. С одной стороны, такой подход к оценке противовоспалительных и провоспалительных цитокинов позволяет решать диагностические задачи, например, связанные с дифференцированием различных форм течения полипозного процесса – полипозно-гнойного риносинусита и его сочетания с бронхиальной астмой. С другой стороны, величину соотношения концентраций этой функциональной пары цитокинов в виде ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β можно использовать в качестве индикатора тяжести патологического процесса и эффективности лечения [27, 28]. Однако неизвестно влияние β -D-глюканов грибов на концентрации этих цитокинов в назальных секретах пациентов при острых воспалительных заболеваниях ВДП, что не позволяет определить целесообразность их применения в качестве патогенетических средств иммунокорригирующей терапии.

Целью исследования стала оценка распределения концентраций функциональной пары цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β в назальных секретах пациентов с ОГРС на фоне применения антибиотиков в сочетании с β -D-глюканами грибного происхождения.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ОГРС, находившихся на лечении в клинике оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Минздрава России. Возраст пациентов – от 18 до 55 лет, количество мужчин и женщин было практически одинаковым.

Пациенты предъявляли жалобы на боли в проекции верхнечелюстной пазухи, головные боли, гнойные выделения из носа. На рентгенограммах в 43 % случаев выявлялось изолированное затемнение обеих верхнечелюстных пазух; в 52 % – поражение верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта; в 25 % – поражение лобной пазухи, верхнечелюстной и клеток решетчатого лабиринта; в 8 % – гемисинусит; в 5 % – поражение всех околоносовых пазух. При пункции верхнечелюстных пазух в 84 % случаев было получено гнойное отделяемое, в остальных случаях – слизисто-гнойное отделяемое. Продолжительность болезни – не менее 10 дней, но не превышала 3–4 нед.

В исследовании приняли участие 102 пациента, которые были распределены в четыре независимые группы. 1-ю группу составили 32 практически здоровых донора, 2-ю – 24 пациента с ОГРС до лечения, 3-ю – 22 пациента с ОГРС, которые получали традиционную терапию, включающую антибактериальные препараты

и пункции верхнечелюстных пазух; 4-я группа состояла из 24 пациентов, которые наряду с традиционной терапией получали иммуномодулирующее средство. Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике.

Секрет из носа брали с помощью стерильной поролоновой турунды, вводимой в полость носа на 15–20 мин. Затем турунду помещали в пробирку и центрифугировали 15 мин со скоростью 1000 об/мин. Полученный носовой секрет замораживали до $-18,0^{\circ}\text{C}$ для дальнейшего определения концентраций цитокинов ИЛ-1 α , и ИЛ-1 β (пг/мл). Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Стандартная терапия включала антибактериальный препарат цефтриаксон 1,0 в/м 1 раз в сутки и пункции верхнечелюстных пазух. Комбинированная терапия состояла из внутримышечного введения указанного антибиотика и перорального применения иммуномодулирующего средства Глюкаферон® (Санкт-Петербург) [29, 30]. Общая продолжительность лечения составляла 10 дней. Иммуномодулирующее средство является комбинацией β -D-глюкана, выделенного из пищевого гриба вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*) и антиоксидантного комплекса, включающего рутин, бромелаин и янтарную кислоту. Согласно современным международным требованиям безопасности к пищевым продуктам и лекарственным препаратам биополимеры грибов – β -D-глюканы – относятся к группе токсикологически безопасных соединений [класс «generally recognized as safe» по классификации Food and Drug Administration (FDA), США, 2001].

Анализ результатов исследования проводили с помощью методов описательной, параметрической и непараметрической статистики [31, 32]. Для определения

статистической достоверности различий значений концентраций цитокинов использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок и непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. Вероятность $p < 0,05$ оценивали как достаточную для вывода о наличии статистически достоверных различий данных, полученных в процессе исследования.

Результаты

На рис. 1 показано распределение пациентов 1–4-й групп в проекции концентраций цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Распределение пациентов демонстрирует, что 1-я группа (практически здоровые доноры) расположена на достаточно удаленном расстоянии от 2-й группы пациентов, что позволяет дифференцировать эти группы между собой. Анализ концентраций провоспалительного цитокина ИЛ-1 β демонстрирует, что при развитии ОГРС (2-я группа) происходит значительное увеличение его значений, которые находятся в интервале 450,0–600,0 пг/мл. При этом отмечается снижение концентрации ИЛ-1 α , значения которой находятся в интервале 750,0–1000,0 пг/мл.

На фоне традиционной терапии (3-я группа) наблюдается незначительный сдвиг проекции концентраций цитокинов относительно 2-й группы пациентов. Так, интервал концентраций цитокина ИЛ-1 β составил 250,0–400,0 пг/мл, а интервал концентраций рецепторного антагониста – от 980,0–1250,0 пг/мл. Незначительное смещение проекции концентраций этой пары цитокинов у пациентов 3-й группы также позволяет дифференцировать эту группу пациентов от 2-й группы пациентов. Однако незначительное смещение проекции концентраций этой пары цитокинов указывает на минимальный эффект влияния традиционного лечения ОГРС на изменение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов и механизмы цитокиновой регуляции воспаления соответственно.

На фоне применения методов традиционной терапии в сочетании с иммуномодулирующим средством в 4-й группе отмечается более выраженное смещение проекции концентраций цитокинов у этих пациентов относительно 2 и 3-й групп. Так, концентрации ИЛ-1 β находятся в интервале 50,0–90,0 пг/мл, а концентрации рецепторного антагониста – 1700,0–2300,0 пг/мл. С одной стороны, полученный эффект смещения проекции концентраций функциональной пары цитокинов пациентов 4-й группы свидетельствует о значимом влиянии иммуномодулирующего средства на уровни концентраций этой пары цитокинов. С другой стороны, интервал проекции концентраций цитокинов этой группы пациентов приближается к области проекции концентраций цитокинов в группе практически здоровых доноров (1-й), что демонстрирует целесообразность применения β -D-глюканов для позитивного изменения направленности локального воспалительного процесса.

В табл. 1 представлена статистическая достоверность различий средних значений концентраций цито-

Рис. 1. Распределение групп пациентов в проекции концентраций функциональной пары цитокинов

По оси абсцисс – ИЛ-1 β , пг/мл; по оси ординат – ИЛ-1 α , пг/мл.

Таблица 1. Достоверность различий средних значений концентраций цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra между 1-й и 4-й группами пациентов

Цитокины, пг/мл, $M \pm Sd$	Группа		Значения t -критерия Стьюдента t ; $t_{кр}$.	Значения U -критерия Манна-Уитни U ; Z
	1-я	4-я		
ИЛ-1 β	20,52 $\pm$ 2,29	67,5 $\pm$ 12,36	18,38; 2,02; $p < 0,01$	0,00; -6,36; $p < 0,01$
ИЛ-1Ra	1863,50 $\pm$ 180,51	1960,17 $\pm$ 148,89	-2,19; 2,01; $p < 0,05$	257,5; -2,09; $p < 0,05$

кинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β между 1-й группой (практически здоровые доноры) и 4-й группой, в которой пациенты получали традиционное лечение в сочетании с иммуномодулирующим средством. Расчеты, проведенные на основе параметрического и непараметрического критериев, демонстрируют статистическую достоверность различий концентраций исследуемых цитокинов ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно). Это означает, что, по сравнению со 2-й и 3-й группами пациентов 10-дневный курс традиционной терапии и иммуномодулирующего средства приближает значения концентрации цитокинов к группе практически здоровых доноров, что подтверждает направленность позитивного эффекта комбинированного лечения. Однако статистические различия концентраций цитокинов 1 и 4-й групп показывают, что для достижения концентраций цитокинов, наблюдаемых у здоровых доноров, 10-дневного курса комбинированной терапии недостаточно.

На рис. 2 представлены значения соотношения концентраций функциональной пары цитокинов в виде ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β у исследуемых групп пациентов. В группе практически здоровых доноров (1-я) соотношение концентраций цитокинов показывает значительное преобладание ИЛ-1Ra над ИЛ-1 β . При ОГРС (2-я группа) соотношение концентраций цитокинов снижается до минимальных значений. Это происходит за счет увеличения концентрации провоспалительного цитокина и снижения концентрации противовоспалительного цитокина, что характерно для развития острого воспалительного процесса.

Стандартная терапия (3-я группа) практически не меняет этого соотношения, что означает отсутствие тенденции к уменьшению выраженности и завершенности воспалительного процесса на уровне цитокиновой регуляции. Однако при сочетании стандартной терапии с иммуномодулирующим средством (4-я группа) наблюдается отчетливая тенденция к повышению соотношения концентраций цитокинов, направленная к уровню практически здоровых доноров (1-я группа). Этот эффект связан с увеличением концентрации противовоспалительного цитокина и уменьшением концентрации провоспалительного цитокина.

В табл. 2 представлена статистическая достоверность различий значений соотношения концентраций цитокинов ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β у практически здоровых доноров (1-я группа) и пациентов после применения традиционной терапии в сочетании с иммуностимулирующим средством (4-я группа). Согласно расчетам, что средние значения этого показателя статистически

различны между собой ($p < 0,05$). Это свидетельствует о целесообразности его применения в качестве потенциального индикатора эффективности лечения.

Обсуждение

В работе показано, что для определения влияния стандартной терапии и иммуномодулирующего средства на развитие ОГРС могут использоваться оценки проекций распределений концентраций цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β в четырех независимых группах. Установлено, что даже качественная визуальная оценка смещения проекции концентраций функционально сопряженной пары цитокинов демонстрирует их позитивные изменения, так как к 10-му дню лечения только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, область проекции концентраций цитокинов приближается к области проекции концентраций цитокинов, наблюдаемой в группе здоровых доноров. В ранее проведенных исследованиях было показано, что клинических признаков ОГРС (затруднение носового дыхания, интенсивность выделений из носа, изменение характера пунктата из верхнечелюстных пазух, состояние слизистой оболочки носа) в этой группе пациентов также не наблюдали [26]. Лечение пациентов по стандартной схеме, состоящей из антибиотиков и пункций верхнечелюстных пазух, к 10-му дню не обеспечивало полного купирования указанных клинических признаков воспалительного процесса.

Однако для более детальной оценки устойчивости и динамики сдвига проекции концентраций цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1 β логично применение схемы исследования, когда проекции этих параметров регистрируются у одного и того же пациента в различные сроки лечения. В этом случае повышается информативность изменений проекций распределения концентраций цитокинов у конкретного пациента за счет построения траектории его положения относительно пространства concentra-

Рис. 2. Соотношения концентраций цитокинов ИЛ-1Ra/ИЛ-1 β в различных группах исследования

Таблица 2. Достоверность различий значений соотношения концентраций цитокинов ИЛ-1Ra/ИЛ-1β в 1 и 4-й группах

Группа		t-критерий Стьюдента	U-критерий Манна-Уитни
1-я	4-я		
$M \pm Sd$	$M \pm Sd$	t ; $t_{кр}$.	U ; Z
91,09 ± 10,64	29,96 ± 5,74	27,26; 2,02; $p < 0,05$	0,00; -6,31; $p < 0,01$

ций указанной пары цитокинов за время лечения (Δt). Дальнейшее развитие такого подхода представляется актуальным для оптимизации персонализированной иммунотерапии как острых, так и хронических форм инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП. Примененный диагностический подход, основанный на определении соотношения концентраций двух взаимозависимых цитокинов ИЛ-1Ra/ИЛ-1β, по нашему мнению, также является информативным, так как минимизирует индивидуальные особенности продукции цитокинов на фоне воспалительного процесса и уточняет тенденции его развития.

Полученные результаты показали, что дополнение стандартной терапии ОГРС иммуномодулирующим средством, в состав которого входят β-D-глюканы, повышает эффективность лечения. Важно, что β-D-глюканы грибов эффективны при пероральном использовании [23]. Однако механизм действия этих природных биополимеров до конца не изучен. Известно, что в отличие от α-глюканов и других РАМР бактериального происхождения, имеющих в своем составе белки, β-D-глюканы не перевариваются в желудочно-кишечном тракте. Поэтому β-D-глюканы активно взаимодействуют со специфическими рецепторами (Dectin-1), локализованными на миелоцитах (моноцитах, макрофагах, дендритных клетках), а также на эпителиоцитах слизистых, выстилающих желудочно-кишечный тракт [17]. Связывание Dectin-1-рецепторов активирует процессы врожденного иммунитета: фагоцитоз, сопровождающийся повышением продукции активных форм кислорода, формирование инфламмосомы, запускающей продукцию провоспалительных цитокинов, и т. д. [18].

Вместе с тем имеются сомнения относительно такого механизма активации врожденного иммунитета β-D-глюканами, так как большая молекулярная масса этих веществ (> 500 кДа) представляет трудности для их взаимодействия с клетками. Ряд исследователей предполагает, что макрофаги, захватывая β-D-глюканы, переваривают их и затем передают короткие фрагменты другим клеткам врожденного иммунитета: моноцитам,

нейтрофилам, естественным киллерам, несущим на своей поверхности другую группу специфических рецепторов полисахаридов – CR3 [33].

Существует еще целый ряд нерешенных вопросов относительно механизма действия β-D-глюканов. В частности, не всегда объясним широкий спектр вызываемых этими биополимерами эффектов. Однако показано, что они обладают противоопухолевым, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противовирусным и антимикробным действием, а также гипогликемическим, гиполипидемическим, противоболевым и противоотечным эффектами [17]. Возможно, этот феномен объясняется тем, что формирование ответа организма на β-D-глюканы в процессе филогенеза оказалось связанным с древними и жизненно важными механизмами регуляции гомеостаза [19].

Выводы

1. Одновременное определение в назальных секретах пациентов при различных патологических состояниях уровней двух функционально связанных цитокинов, относящихся к семейству ИЛ-1 – провоспалительного цитокина ИЛ-1β и антагониста его рецептора ИЛ-1Ra – методически более правильное, так как отношение этих двух показателей позволяет исключить индивидуальные особенности продукции цитокинов и уточнить тенденции развития воспаления.

2. Включение в стандартную схему лечения ОГРС препарата, в композицию которого входят β-D-глюканы, выделенные из пищевых грибов вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*), обладающие иммуномодулирующим действием, приводит к нормализации местной продукции цитокинов семейства ИЛ-1 в течение 10-дневного курса перорального приема.

3. Установленный незначительный сдвиг смещения проекции концентраций цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-1β демонстрирует минимальный эффект влияния стандартной терапии ОГРС на локальные изменения концентраций этих цитокинов и на механизмы цитокиновой регуляции воспалительного процесса.

■ Литература

1. Острый риносинусит: клинические рекомендации. А.С. Лопатин (ред.). Москва: Российское общество ринологов, 2017. 36 с.
2. Кривопалов А.А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. Медицинский совет. 2016; 6: 22–5.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H.,

- Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald P.J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012; 50 (1): 1–12.
4. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М., Коростелев С.А. Острый риносинусит: основные заблуждения и возможности стандартизированной фитотерапии. Медицинский совет. 2016; 6: 28–31.
5. Рязанцев С.В., Кривопалов А.А., Еремин С.А., Захарова Г.П., Шабалин В.В., Шамкина П.А., Чуфистова А.В. Топическая антибактериальная терапия острого риносинусита. РМЖ. 2020; 28 (4).

6. Косяков С.Я., Минавина Ю.В. Место топической стероидной терапии в лечении острого риносинусита. Медицинский совет. 2017; 16: 18–23.
7. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов: метод. рекомендации. С.В. Рязанцев (ред.). Санкт-Петербург : Полифорум Групп, 2015: 40 с.
8. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э. и др. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018; 24 (4): 62–8.
9. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Овчинников А.Ю. и др. Возможности беспункционного лечения гнойных гайморитов. Российская оториноларингология. 2004; 3 (10): 150–2.
10. Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России. Видаль Рус, 2020: 1118 с. ISBN:978-5-9500273-9-0.
11. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. Nat. Immunol. 2015; 16 (4): 343–53. DOI: 10.1038/ni.3123.
12. Hannood S., Nasuruddin D.N. Acute Inflammatory Response. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32310543>.
13. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. Lung. 2016; 194 (4): 687–97. DOI: 10.1007/s00408-016-9880-5.
14. Esposito S., Bianchini S., Bosis S., Tagliabue C., Coro I., Argentero A., Principi N. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. J. Transl. Med. 2019; 17 (1): 284. DOI: 10.1186/s12967-019-2040-y.
15. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16 (6): E1065. DOI: 10.3390/ijerph16061065.
16. Yin M., Zhang Y., Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides. Front. Immunol. 2019; 10: 145. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00145.
17. Friedman M. Mushroom polysaccharides: chemistry and antiobesity, antidiabetes, anticancer, and antibiotic properties in cells, rodents, and humans. Foods. 2016; 5 (4): 80.
18. Camilli G., Tabouret G., Quintin J. The complexity of fungal β -glucan in health and disease: effects on the mononuclear phagocyte system. Molecules. 2016; 21 (7): 938.
19. Bashir K.M., Choi J.S. Clinical and physiological perspectives of β -glucans: the past, present, and future. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (9): 84–102.
20. Jesenak M., Urbancikova I., Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. Nutrients. 2017; 9 (7): 779.
21. Elsayed A., Enshasy H. et al. Mushrooms: a potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications. Mediators Inflamm. 2014; 10 (1): 55–81.
22. Vetvicka V., Vetvickova J. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. Ann. Transl. Med. 2015; 22 (2): 2305.
23. Muszyńska B., Grzywacz-Kisielewska A., Kała K., Gdula-Argasińska J. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms: a review. Food Chem. 2018; 243: 373–81.
24. Leentjens J., Quintin J., Gerretsen J. et al. The effects of orally administered beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot-study. PLoS One. 2014; 9 (9): e108794.
25. Minov J., Bislimovska-Karadzinska J. et al. Effects of pleuran (B-glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on incidence and duration of COPD exacerbations. J. Med. Sci. 2017; 5 (7): 893–8.
26. Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г. Повышение эффективности антибактериальной терапии острого гнойного риносинусита. Российская оториноларингология. 2013; 3 (64): 10–16.
27. Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г., Курцер Г.М., Симбирцев А.С. Исследование зависимости изменений концентраций цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в носовых секретах пациентов от применения иммунокорригирующих препаратов при хроническом полипозном риносинусите. Иммунология. 2019; 40 (5): 5–10.
28. Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г., Симбирцев А.С. Оценка тяжести хронического полипозного риносинусита на основе изменений концентраций цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1 α в носовых секретах. Медицинская иммунология. 2019; 21 (6): 1155–62.
29. Патент РФ № 2450812, 20122450812 «Средство для лечения инфекционных заболеваний дыхательного тракта «Глюкаферон», 2012.
30. Шамцян М.М., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г., Симбирцев А.С. Иммуномодулирующие свойства высших базидиальных грибов. Цитокины и воспаление. 2012; 11 (1): 26–37.
31. Боровиков В. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. Санкт-Петербург : Питер, 2001. 656 с.
32. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных. Экология человека. 2014; 2: 51–7.
33. van Bruggen R., Drewniak A., Jansen M. et al. Complement receptor 3, not Dectin-1, is the major receptor on human neutrophils for beta-glucan-bearing particles. Mol. Immunol. 2009; 47: 575–81.

■ References

1. Acute rhinosinusitis: clinical recommendations. In: A.S. Lopatin (ed.). Moscow: Rossiyskoe obshchestvo rinologov, 2017: 36 p. (in Russian)
2. Krivopalov A.A. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. Meditsinskiy sovet. 2016; 6: 22–5. (in Russian)
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald P.J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012; 50 (1): 1–12.
4. Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Khon E.M., Korostev S.A. Acute rhinosinusitis: the main misconceptions and the possibility of a standard herbal medicine. Meditsinskiy sovet. 2016; 6: 28–31. (in Russian)
5. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Zakharova G.P., Shabalin V.V., Shamkina P.A., Chufistova A.V. Topical antibacterial therapy for acute rhinosinusitis. RMZh. 2020; 4: 2–7. (in Russian)
6. Kosyakov S.Ya., Minavnina Yu.V. Place of topical steroid therapy in the treatment of acute rhinosinusitis. Meditsinskiy sovet. 2017; 16: 18–23. (in Russian)
7. The principles of etiopathogenesis therapy of acute rhinosinusitis: method. Recommendation. In: S.V. Ryzantsev (ed.). Saint Petersburg: Poliforum Grupp, 2015: 40 p. (in Russian)
8. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shakhnazarov A.E., et al. Acute and chronic rhinosinusitis: additional opportunities of conservative treatment. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018; 24 (4): 6268. (in Russian)
9. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Ovchinnikov A.Yu., et al. Opportunities of non-puncture treatment of purulent rhinosinusitis. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2004; 3 (10): 150–2. (in Russian)
10. Referens Vidal' 2020. Medicines in Russia. Vidal' Rus, 2020: 1118 p. ISBN:978-5-9500273-9-0. (in Russian)
11. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. Nat. Immunol. 2015; 16 (4): 343–53. DOI: 10.1038/ni.3123.
12. Hannood S., Nasuruddin D.N. Acute Inflammatory Response. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32310543>.
13. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. Lung. 2016; 194 (4): 687–97. DOI: 10.1007/s00408-016-9880-5.
14. Esposito S., Bianchini S., Bosis S., Tagliabue C., Coro I., Argentero A., Principi N. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections.

- tions. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 284. DOI: 10.1186/s12967-019-2040-y.
15. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (6): E1065. DOI: 10.3390/ijerph16061065.
 16. Yin M., Zhang Y., Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides. *Front. Immunol.* 2019; 10: 145. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00145.
 17. Friedman M. Mushroom polysaccharides: chemistry and antiobesity, antidiabetes, anticancer, and antibiotic properties in cells, rodents, and humans. *Foods.* 2016; 5 (4): 80.
 18. Camilli G., Tabouret G., Quintin J. The complexity of fungal β -glucan in health and disease: effects on the mononuclear phagocyte system. *Molecules.* 2016; 21 (7): 938.
 19. Bashir K.M., Choi J.S. Clinical and physiological perspectives of β -glucans: the past, present, and future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (9): 84–102.
 20. Jesenak M., Urbancikova I., Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients.* 2017; 9 (7): 779.
 21. Elsayed A., Enshasy H., et al. Mushrooms: a potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications. *Mediators Inflamm.* 2014; 10 (1): 55–81.
 22. Vetricka V., Vetrickova J. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. *Ann. Transl. Med.* 2015; 22 (2): 2305.
 23. Muszyńska B., Grzywacz-Kisieleska A., Kała K., Gdula-Argasińska J. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms: a review. *Food Chem.* 2018; 243: 373–81.
 24. Leentjens J., Quintin J., Gerretsen J., et al. The effects of orally administered beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot-study. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108794.
 25. Minov J., Bislimovska-Karadzinska J., et al. Effects of pleuran (B-glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on incidence and duration of COPD exacerbations. *J. Med. Sci.* 2017; 5 (7): 893–8.
 26. Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G. Increment of antibiotic therapy efficiency in acute purulent rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2013; 3 (64): 10–6. (in Russian)
 27. Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G., Kurts-er G.M., Simbirtsev A.S. Exploring effect of changing concentration in cytokines IL-1RA and IL-1 β of nasal secretions in patients undergoing immune correction to treat chronic polypous rhinosinusitis. *Immunologiya.* 2019; 40 (5): 5–10. (in Russian)
 28. Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G., Simbirtsev A.S. Changes of cytokines concentration of IL-1 β and IL-1RA in chronic polyposis rhinosinusitis. *Meditinskaya immunologiya.* 2019; 21 (6): 1155–62. (in Russian)
 29. Patent RF No. 2450812, 20122450812 «Agent for treatment of infectious diseases of respiratory tract «Glyukaferon», 2012. (in Russian)
 30. Shamtsyan M.M., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G., Simbirtsev A.S. Immunomodulatory properties of higher basidial mushrooms. *Tsitokiny i vospalenie.* 2012; 11 (1): 26–37. (in Russian)
 31. Borovikov V. Statistics: the art of analyzing data on a computer. For professionals. Saint Petersburg: Piter, 2001: 656 p. (in Russian)
 32. Subbotina A.V., Grzhibovskiy A.M. Descriptive statistics and validation of the normality of the distribution of quantitative data. *Ekologiya cheloveka.* 2014; 2: 51–7. (in Russian)
 33. van Bruggen R., Drewniak A., Jansen M., et al. Complement receptor 3, not Dectin-1, is the major receptor on human neutrophils for beta-glucan-bearing particles. *Mol. Immunol.* 2009; 47: 575–81.