

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВИРУСНОГО НАЗОФАРИНГИТА

Безрукова Е.В.¹, Воробейчиков Е.В.², Конусова В.Г.², Сосунов А.В.¹,
Шамцяян М.М.³, Артюшкин С.А.¹, Симбирцев А.С.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический
университет)», Россия

⁴ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Задача лечения острого назофарингита (ОНФ) связана с уменьшением симптомов заболевания и со снижением риска развития осложнений. Отсутствие надежных противовирусных средств актуализирует поиск препаратов среди других фармакотерапевтических групп.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и целесообразности использования рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и средства, содержащего β -D-глюканы для терапии ОНФ.

В исследование включены пациенты с ОНФ. Возраст пациентов варьировал от 18 до 55 лет. Обследовано 152 человека, из них: 38 – практически здоровые люди (группа 1); 114 – пациенты с ОНФ. Пациенты с ОНФ были разделены на группы: 38 человек (группа 2) получали стандартную терапию (сосудосуживающие капли в нос, орошение полости носа 0,1%-ным раствором «Мирамистина», полоскание горла раствором «Фурацилин»); 40 человек (группа 3) получали интраназально интерферон $\alpha 2b$ 10^5 МЕ по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день; 36 человек (группа 4) получали перорально иммуностропное средство, содержащее β -D-глюканы по 2 капсулы 2 раза в день. Продолжительность применения препаратов составляла 7 дней. Для идентификации этиологического фактора ОНФ использовали полимеразно-цепную реакцию (ПЦР). Определение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1 α проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Клиническую эффективность оценивали в баллах. Учитывали симптомы: общее недомогание, боль в горле, характер выделений из носа, затруднение носового дыхания. Анализ результатов исследования проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

В носовых секретах пациентов в 60,0% случаев выявляли риновирус (РВ) генотипа А. Распределение концентраций цитокинов в носовых секретах группы 1 демонстрирует, что значения концентраций IL-1 β находятся в интервале 20,0-25,0 пг/мл, значения концентраций IL-1 α – 1250,0-2500,0 пг/мл. При развитии ОНФ в носовых секретах пациентов происходит увеличение концентрации IL-1 β в интервале 30,0-70,0 пг/мл, а интервал концентраций IL-1 α практически не изменяется. На 7-й день лечения концентрации цитокинов среди пациентов, получавших иммуностропные средства, совпадали с

Адрес для переписки:

Безрукова Евгения Валерьевна
ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.
Тел.: 8 (921) 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Address for correspondence:

Bezrukova Eugeniya V.
I. Mechnikov North-Western State Medical University
195067, Russian Federation, St. Petersburg,
Piskarevsky ave., 47.
Phone: 7 (921) 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, В.Г. Конусова,
А.В. Сосунов, М.М. Шамцяян, С.А. Артюшкин,
А.С. Симбирцев «Применение иммунопрепаратов
для лечения острого вирусного назофарингита» //
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1151-1164.
doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2300

© Безрукова Е.В. и соавт., 2021

For citation:

E.V. Bezrukova, E.V. Vorobeychikov, V.G. Konusova,
A.V. Sosunov, M.M. Shantsyan, S.A. Artyushkin,
A.S. Simbirtsev "Effect of immune drugs to treat acute
viral nasopharyngitis", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5,
pp. 1151-1164. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2300

DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-2300

группой практически здоровых людей. В группе пациентов, получавшие только средства стандартной терапии, на 7-й день значимых изменений в продукции цитокинов не наблюдали.

Применение указанных иммунобиологических средств на фоне развития ОНФ не вызывает в носовых секретах пациентов избыточную продукцию провоспалительного цитокина IL-1 β , что свидетельствует о целесообразности их применения, в том числе для снижения риска развития осложнений.

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$, β -D-глюканы, острый назофарингит, IL-1 β , IL-1ra

EFFECT OF IMMUNE DRUGS TO TREAT ACUTE VIRAL NASOPHARYNGITIS

Bezrukova E.V.^a, Vorobeychikov E.V.^b, Konusova V.G.^b, Sosunov A.V.^a, Shamtsyan M.M.^c, Artyushkin S.A.^a, Simbirtsev A.S.^d

^a I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Polifarm LLC, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, Russian Federation

^d State Research Institute of High Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The task in treating acute nasopharyngitis (ANP) deals with reducing the disease symptoms and the risk of complications. The lack of reliable antiviral drugs makes it important to search for appropriate medicines among other pharmacotherapeutic groups.

The study involves a comparative analysis of the efficiency and estimates potential: the recombinant interferon $\alpha 2b$ and the compound containing fungal β -D-glucans used in treat ANP.

The studies involved patients with ANP from 18 to 55 years old. As many as 152 people were examined including the following: 38 were practically healthy people (group 1); and 114 patients with ANP: 38 people (group 2) was subject to a standard therapy (vasoconstrictor nasal drops, nasal cavity irrigation using 0.1% Miramistine solution, gargling using the Furacilin solution); forty people (group 3) were administered application of intranasal interferon $\alpha 2b$ of 10^5 IU, it was delivered with a spray into each nasal passage twice a day; 36 people (group 4) were administered an immunotropic drug containing β -D-glucans orally twice a day. The duration of drug administration lasted 7 days. Polymerase chain reaction (PCR) was used to identify the ANP etiological factor. Concentrations of cytokines IL-1 β , IL-1ra were estimated using enzyme immunoassay (ELISA) technique. Clinical efficiency was assessed through score approach. The following symptoms were taken into account: general malaise, sore throat, character of nasal discharge, and the difficulty of nasal breathing. The results of the study were analyzed using parametric and nonparametric statistical methods. In 60.0% the nasal secretions of patients revealed RV. The distribution of cytokine concentrations in nasal secretions in group 1 indicated that the concentration of IL-1 β was in the range of 20.0-25.0 pg/ml, and the concentration of IL-1ra was about 1250.0-2500.0 pg/ml. Developing ANP stimulated an increase in IL-1 β concentration up to 30.0-70.0 pg/ml in nasal secretions of patients without affecting IL-1ra concentrations. On day 7 of treatment, the cytokine concentrations among the patients treated using the immunotropic drugs were the same as in the group of healthy individuals. There were no significant changes in cytokine production on day 7 in the group of patients undergoing the standard treatment. Application of proposed immunobiological medicines to ANP does not result in overproduction of proinflammatory cytokine IL-1 β in nasal secretion. This confirms that these drugs are promising in the treating strategy including reduction of the risk of developing complications.

Keywords: intranasal interferon $\alpha 2b$, β -D-glucans, acute nasopharyngitis, IL-1 β , IL-1ra

Введение

Острый назофарингит (ОНФ) является широко распространенным заболеванием верхних дыхательных путей (ВДП). Наиболее частой причи-

ной развития ОНФ считаются: риновирусы (РВ), вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные (РС) вирусы, коронавирусы, аденовирусы, эховирусы и др. Однако, по данным боль-

шинства исследователей, основной причиной развития ОНФ (50–75% случаев) являются РВ [3, 24]. Эти вирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы семейства Picornaviridae, принадлежащие к роду Enterovirus. РВ-инфекция наиболее часто встречается в весенние, летние и осенние месяцы, в то время как вирусы гриппа и РС-вирусы преобладают в структуре простудных заболеваний в зимний период [41].

В работе [20] установлено, что 90% серотипов РВ (большая группа), используют для проникновения в клетки эпителия слизистой носа молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), в то время 10% (малая группа) прикрепляется к клеткам через рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Некоторые представители РВ используют в качестве корецептора гепарансульфат. В отличие от вирусов гриппа и РС-вирусов, вызывающих разрушение эпителиальных клеток, для РВ не характерен цитопатогенный эффект [20]. Однако инфицирование РВ приводит к нарушению барьерной функции эпителиальных клеток в результате диссоциации белка окклюдина-1 из структуры плотных контактов [33, 43].

Эпителиальные клетки носоглотки являются не только входными воротами для вирусов, но они также являются первой линией защиты в результате продукции широкого спектра антимикробных факторов: дефензинов, кателицидинов, оксида азота, интерферонов [10] и активации иммунитета через различные рецепторы врожденного иммунитета [18]. На поверхности респираторного эпителия капсид РВ взаимодействует с Toll-like receptor 2 (TLR2), что приводит к продукции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 в результате активации сигнального каскада nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) и притоку клеток-эффекторов воспаления: нейтрофилов, моноцитов, макрофагов [49]. При проникновении внутрь клеток вирусная РНК распознается внутриклеточными рецепторами: TLR3, TLR7, TLR8, mediated antiviral responses (MDA5) и retinoic-acid inducible gene 1 (RIG1), что индуцирует синтез интерферонов, прежде всего 1-го типа (IFN α и β) и цитокинов для привлечения Т-клеток, обеспечивающих приобретенный цитотоксический и антитело-опосредованный иммунитет [45].

Однако легко иницируемый вдыхаемой микрофлорой провоспалительный статус эпителиальных клеток дыхательных путей находится под контролем противовоспалительных факторов, таких как: внутриклеточные ингибирующие метаболиты арахидоновой кислоты: липоксины, резольвины, простагландин E₂, супрессоры цитокиновой сигнализации (suppressor of cytokine signalling, SOCS) 1 и 2, противовоспалительные

цитокины (IL-10, TGF- β), растворимые цитокиновые рецепторы и антагонисты рецепторов (sIL-1RN, sIL-13RA2, sTNFR2, IL-1ra) и многие др. Таким образом, при формировании воспалительной реакции эпителиальные клетки в ответ на высокий градиент провоспалительных цитокинов, по принципу отрицательной обратной связи, синтезируют широкий спектр противовоспалительных молекул, необходимых для ограничения и ослабления воспаления [42].

Характерными симптомами заболевания являются: заложенность носа, ринорея, першение и боль в горле, кашель, головная боль, общее недомогание, иногда подъем температуры [6, 30]. В условиях нормально функционирующей иммунной системы заболевание имеет тенденцию к самоограничению. Однако при развитии ОНФ часто отмечается присоединение бактериальной инфекции, особенно у детей и лиц с различными хроническими заболеваниями дыхательной системы, в виде: отитов, риносинуситов, бронхитов и пневмоний [21].

Основной целью лечения ОНФ является уменьшение неприятных ощущений в носоглотке, нормализация рино и фарингоскопической картины. Для этого локально применяют полоскание, смазывание, ингаляции или орошение полости носа и глотки различными антисептическими растворами. Ранее была показана эффективность интраназального рекомбинантного интерферона для профилактики простудных заболеваний [13]. Однако использование интерферонов для лечения ОНФ имеет противоречивые результаты, связанные, в ряде случаев, с развитием нежелательных реакций организма или с недостаточной клинической эффективностью препаратов. Между тем известно о стимуляции интерферонами образования клеточной РНК-зы, Мх-белка, которые вызывают деградацию вирусной РНК, что снижает репликацию вирусов [23, 24, 38] и повышает невосприимчивость клеток к вирусам [27, 31, 49, 50].

Для лечения ОНФ могут применяться иммуномодулирующие препараты микробного происхождения (Бронхомунал, Имудон, IRS-19 и др.) являющиеся лизатами бактерий, наиболее часто выделяемых при респираторных заболеваниях [8, 51]. Принцип действия этой группы препаратов, представляющих собой Pathogen associated molecular pattern (PAMP), основан на их способности активировать механизмы врожденного иммунитета, что важно для быстрого формирования защитных реакций организма при развитии острого воспаления.

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры грибов – β -D-глюканы также активно взаимодействуют со специфическими рецептора-

ми врожденного иммунитета [45], что приводит к развитию широкого спектра реакций врожденного иммунитета: фагоцитозу, повышению уровня активных форм кислорода (АФК), продукции медиаторов иммунитета – цитокинов и интерферонов [37]. Исследование применения β -D-глюкана, выделенного из *базидиального гриба Pleurotus ostreatus* (Вешенка обыкновенная), в лечении острой инфекции простого герпеса 1-го типа [36] показало перспективы его клинического использования при вирусных инфекциях. Вместе с тем, неизвестна клиническая эффективность применения грибного β -D-глюкана при ОНФ вирусной этиологии, не изучено их влияние на концентрации в носовых секретах пациентов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Целью исследования является проведение сравнительного анализа эффективности и целесообразности использования 2 препаратов иммуностимулирующего действия: рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и средства, содержащего β -D-глюканы грибного происхождения для терапии ОНФ вирусной природы.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ОНФ, находившиеся на лечении в клинике оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург. Возраст пациентов варьировал в интервале от 18 до 55 лет. Всего обследовано 152 человека, из них: 38 – практически здоровые люди без признаков острой или хронической патологии лор-органов (группа 1); 114 – пациенты с ОНФ. Длительность заболевания на момент исследования была не более 2 дней. Больные предъявляли жалобы на недомогание, слабость, затруднение носового дыхания, выделения из носа, боли в горле. При риноскопии отмечали: гиперемию слизистой оболочки полости носа, отечность нижних носовых раковин, наличие слизистого отделяемого в общих носовых ходах. При фарингоскопии слизистая оболочка задней стенки глотки была гиперемирована с наличием выраженных лимфоидных фолликулов.

Пациенты с ОНФ были разделены на следующие группы: 38 человек (группа 2) получали стандартную симптоматическую терапию, включающую: сосудосуживающие капли в нос, орошение полости носа 0,1%-ным раствором «Мирамистина», полоскание горла раствором «Фурацилина»; 40 человек (группа 3) получали интраназально рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ «Интерфераль» (РУ №000697/01 от 18.08.08, производства ГосНИИОЧБ, ФМБА, Санкт-Петербург, Россия) с концентрацией 10^5 МЕ (по 1 впры-

скиванию в каждый носовой ход 2 раза в день); 36 человек (группа 4) получали перорально средство «Глюкаферон» (Gluciferon)[®] (СГР RU.77.99.11.0003.R.001628.06.20 от 22.06.2020, производства ООО «НПФ «БИОС», Санкт-Петербург, Россия), в состав которого включены β -D-глюканы грибного происхождения (по 2 капсулы 2 раза в день) [5]. Продолжительность применения препаратов составила 7 дней.

Для идентификации этиологического фактора ОНФ использовали полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени. Взятие материала из полости носа (нижняя носовая раковина) и ротоглотки (небные миндалины, передняя и задняя небные дужки) проводили с помощью одноразового зонда с ватным тампоном в первые сутки госпитализации больных. Полученный для исследования материал помещали в пластиковые микропробирки, содержащие 3,0 мл универсальной транспортной среды для вирусов (СОРАН, Италия). Экстракцию нуклеиновых кислот (НК) патогенов проводили с применением набора реагентов «Рибо-преп», реакцию обратной транскрипции – с набором реагентов «Реверта-L».

Локальную реакцию организма на проводимую терапию оценивали по концентрации в носовых секретах 2 цитокинов семейства IL-1: IL-1 β и IL-1ra. Определение IL-1 β , IL-1ra проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Носовой секрет получали путем введения в носовые ходы на 20 минут поролоновых тампонов. Пропитанные слизью тампоны помещали в специальные контейнеры и центрифугировали 15 минут при 1000 об/мин. Полученный носовой секрет замораживали до -18,0 °C и хранили до проведения исследований.

Для объективизации клинической эффективности проводимой терапии субъективные жалобы пациентов оценивали в баллах. Учитывали следующие симптомы: общее недомогание, боль в горле, характер выделений из носа, затруднение носового дыхания. Выраженность симптомов ранжировали следующим образом: 0 – отсутствие симптома; 1 – слабая выраженность симптома; 2 – умеренная выраженность симптома; 3 – сильная выраженность симптома; 4 – очень сильная выраженность симптома. Выраженность симптома «наличие отделяемого из носа» определял врач после осмотра пациента, также оценивали в баллах: 0 – отсутствие выделений; 1 – серозно-слизистые выделения; 2 – слизистые выделения с гнойными прожилками; 3 – обильные слизисто-гнойные выделения.

Анализ результатов исследования проводили с помощью методов описательной, параметри-

ческой и непараметрической статистики. Для определения статистической достоверности различий значений концентраций цитокинов использовали критерий Стьюдента для независимых выборок и непараметрический критерий Манна–Уитни. Вероятность $p < 0,05$ оценивали как достаточную для вывода о наличии статистически достоверных различий результатов, полученных в процессе исследования [4, 9].

Результаты

На рисунке 1 представлена гистограмма распределения респираторных вирусов, выделенных из носового секрета пациентов с ОНФ: риновирусы (РВ), вирусы гриппа А, В, парагриппа, респираторно-синцитиальные (РС) вирусы, коронавирусы, аденовирусы. Согласно данным представленным на рисунке 1 в носовых секретах пациентов с ОНФ в 60,0% случаев выявляли РВ, в основном, генотипа А. Долевое распределение других респираторных вирусов варьировало от 5,0 до 10,0%.

Важную роль в сохранении стабильного статуса слизистой носа играют сложные механизмы иммунной защиты. Одним из ведущих факторов гомеостаза слизистой в норме и формировании воспаления при патологии является семейство цитокинов IL-1 [7, 43]. Ранее нами было показано, что два представителя этого семейства – IL-1 β и IL-1 α – представляют собой функционально значимую пару, позволяющую оценивать динамику воспалительного процесса и эффективность проводимой терапии [1].

Поэтому на рисунке 2 представлено распределение группы практически здоровых людей (1) и группы пациентов с ОНФ до лечения (2) в проекции концентраций указанной пары цитокинов. Результаты распределения концентраций цитокинов в носовых секретах группы 1 демон-

стрируют, что значения концентраций IL-1 β находятся в интервале 20,0–25,0 пг/мл, значения концентраций IL-1 α – 1250,0–2500,0 пг/мл. При развитии ОНФ в носовых секретах пациентов (группа 2) происходит увеличение концентрации IL-1 β в интервале 30,0–70,0 пг/мл, а интервал концентраций IL-1 α практически не изменяется. Это означает, что при ОНФ вирусной этиологии в носовых секретах происходит повышение концентрации только провоспалительного цитокина, характеризующего развитие острого воспалительного процесса. По-видимому, IL-1 α наряду с другими гуморальными факторами врожденного иммунитета: sIgA, антимикробными пептидами, интерферонами и т.д., составляет первую линию защиты слизистой носа от постоянной микробной провокации. Между тем известно, что конститутивно цитокин IL-1 α синтезируется не только эпителиальными клетками верхних дыхательных путей, но также слизистой желудочно-кишечного тракта [14].

В таблице 1 представлена статистическая достоверность различий средних значений концентраций цитокинов IL-1 β ($p < 0,01$) между группами пациентов 1 и 2, а также отсутствие статистической достоверности различий средних значений концентраций цитокинов IL-1 α ($p > 0,05$) в указанных группах пациентов. Результаты расчетов подтверждают наличие эффекта повышения локальной концентрации провоспалительного цитокина на фоне незначительной продолжительности острого воспалительного процесса (2 дня).

Следует отметить, что в исследовании [50] была изучена динамика продукции цитокинов IL-1 β и IL-1 α в носовой полости добровольцев инфицированных РВ. Было показано, что синтез этих цитокинов в процессе формирования реакции местного иммунитета на РВ разобщен во времени. До заражения содержание IL-1 β в

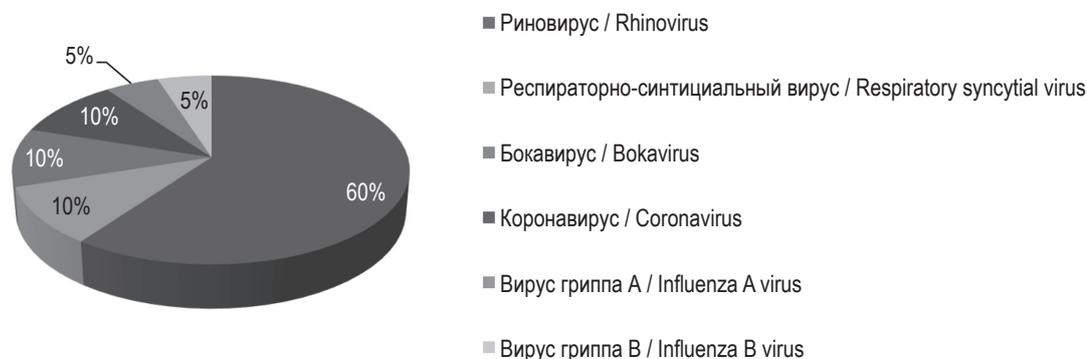


Рисунок 1. Гистограмма долевого (%) распределения вирусов в носовых секретах пациентов с ОНФ

Figure 1. Histogram of the fractional (%) distribution of viruses in nasal secretions of patients with ONF

ТАБЛИЦА 1. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЦИТОКИНОВ IL-1 β И IL-1ra МЕЖДУ ГРУППОЙ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ (1) И ГРУППОЙ ПАЦИЕНТОВ С ОНФ ДО ЛЕЧЕНИЯ (2)

TABLE 1. STATISTICAL SIGNIFICANCE OF THE DIFFERENCES IN THE MEAN VALUES OF THE CONCENTRATIONS OF THE CYTOKINES IL-1 β AND IL-1ra BETWEEN THE GROUP OF APPARENTLY HEALTHY PEOPLE (1) AND THE GROUP OF PATIENTS WITH ONF BEFORE TREATMENT (2)

Цитокины Cytokines	Группа 1 Group 1 M \pm SD	Группа 2, Group 2 M \pm SD	Значения Т-критерия Стьюдента Values of the Student's T test T; Tкр.; p	Значения U-критерия Манна-Уитни Values of the Mann- Whitney U test U; Z; p
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	21,28 \pm 1,84	44,05 \pm 9,12	-15,08; 2,02; p < 0,01	0,00; -1,50; p < 0,01
IL-1ra, пг/мл IL-1ra, pg/ml	1906,59 \pm 352,77	1927,45 \pm 361,35	-0,25; 1,99; p > 0,05	693,00; -0,301; p > 0,05

носовом секрете было минимальным, практически на уровне фона, что согласуется с результатами нашего исследования. После инфицирования РВ пик ответа наблюдался через 24 часа и к 48 часам уровень цитокина снижался до фоновых значений. Результаты нашего исследования демонстрируют, что на 2-е сутки в носовых секретах пациентов с ОНФ концентрации IL-1 β имеют статистические различия с концентрациями этого цитокина, наблюдаемого в группе практически здоровых людей. Продукция в носовых секретах цитокина IL-1ra у добровольцев, инфицированных РВ, достигала максимума к 72 часам и длилась несколько суток. Наши исследования, выполненные на 2-е сутки заболевания, не выявили значимых изменений концентраций этого цитокина.

На рисунке 3 представлено распределение групп пациентов с ОНФ и практически здоровых людей в проекции концентраций в носовых секретах цитокинов IL-1 β и IL-1ra в конце исследования (7-й день болезни). На этом рисунке показано, что проекция концентраций исследуемых цитокинов среди больных, получавших препараты иммуностропного действия (группы 3 и 4), совпадает с группой практически здоровых людей (группа 1). При этом у пациентов 2-й группы, лечение которых состояло только из средств стандартной терапии к концу наблюдения значимых изменений в динамике продукции цитокинов не наблюдали.

Для оценки динамики снижения выраженности клинических симптомов у пациентов с ОНФ на фоне стандартного лечения и средств иммуностропной терапии использовали регрессионный анализ, который позволил получить зависимо-

сти изменений средних значений симптомов пациентов в группах 2, 3 и 4 от продолжительности лечения (t, дни). Идентификацию параметров зависимостей (моделей), описывающих эффект снижения выраженности симптомов заболевания, проводили за счет минимизации суммы квадратов отклонений теоретических значений симптомов (баллы) от их эмпирических значений (баллы) для всех временных точек измерений.

Предварительные расчеты значений коэффициентов (X_i) для моделей, представляющих количественные изменения выраженности симптомов ОНФ (Y_i , «общее недомогание», «выделения из носа», «боль в горле», «затруднение носового дыхания») от продолжительности лечения (t) показали, что значения коэффициентов имеют статистическую достоверность (p < 0,05). Это позволило получить выражения следующего вида:

$Y_1 = 3,69 - 0,31t$ (1), где Y_1 – количественные изменения симптома «общее недомогание» на фоне применения стандартной терапии, баллы;

$Y_2 = 3,49 - 0,47t$ (2), где Y_2 – количественные изменения симптома «общее недомогание» на фоне применения интерферона, баллы;

$Y_3 = 3,47 - 0,51t$ (3), где Y_3 – количественные изменения симптома «общее недомогание» на фоне применения средства, содержащего β -D-глюкан, баллы;

$Y_4 = 1,21 + 0,96t - 0,12t^2$ (4), где Y_4 – количественные изменения симптома «выделения из носа» на фоне применения стандартной терапии, баллы;

$Y_5 = 1,26 + 0,35t - 0,06t^2$ (5), где Y_5 – количественные изменения симптома «выделения из носа» на фоне применения интерферона, баллы;

$Y_6 = 1,24 + 0,088t - 0,33t^2 + 0,02t^3$ (6), где Y_6 – количественные изменения симптома «выделения из носа» на фоне применения средства, содержащего β -D-глюкан, баллы;

$Y_7 = 3,354 \exp^{-0,102t}$ (7), где Y_7 – количественные изменения симптома «боль в горле» на фоне применения стандартной терапии, баллы;

$Y_8 = 3,290 \exp^{-0,227t}$ (8), где Y_8 – количественные изменения симптома «боль в горле» на фоне применения интерферона, баллы;

$Y_9 = 2,823 - 0,419t$ (9), где Y_9 – количественные изменения симптома «боль в горле» на фоне применения средства, содержащего β -D-глюкан, баллы;

$Y_{10} = 3,106 - 0,196t$ (10), где Y_{10} – выраженность симптома «затруднение носового дыхания» на фоне применения стандартной терапии, баллы;

$Y_{11} = 3,443 - 0,472t$ (11), где Y_{11} – выраженность симптома «затруднение носового дыхания» на фоне применения интерферона, баллы;

$Y_{12} = 3,119 - 0,463t$ (12), где Y_{12} – выраженность симптома «затруднение носового дыхания» на фоне применения средства, содержащего β -D-глюкан, баллы.

Коэффициенты детерминации (R^2) для выражений (1-12) составили: 96,76; 94,39; 90,73; 86,30; 84,04; 92,30; 99,75; 94,57; 90,98; 94,80; 97,25 и 91,54 соответственно, что демонстрирует приемлемую точность этих зависимостей для оценки количественных изменений указанных симптомов – величины (Y_i). Значение коэффициента Фишера для выражений (1-12) составили: 209,4; 117,7; 68,48; 18,9; 15,8; 19,9; 2451,7; 121,9; 70,6; 127,7; 247,2 и 75,7 соответственно, также статистически достоверны ($F > F_{кр.}; p < 0,05$), что демонстрирует достаточную информационную способность регрессионных выражений. Графическая интерпретация этих моделей представлена на рисунках 4, 5, 6, 7.

Результаты на рисунках 4-7 демонстрируют, что при использовании стандартных методов лечения ОНФ на 7-й день не происходит полного купирования клинических симптомов. Это означает, что стандартные средства терапии ОНФ в течение 1-й недели их использования практически не влияют на завершенность локального воспалительного процесса. Применение указанных иммуностропных средств, имеющих различное происхождение и пути введения, показывает их сходное влияние на динамику течения ОНФ. При включении в схему лечения ОНФ рекомбинантного интерферона и средства, содержащего β -D-глюкан, наблюдается более быстрая динамика снижения симптомов заболевания, чем на фоне стандартной терапии, что подтверждает клиническую эффективность исследованных иммуностропных препаратов.

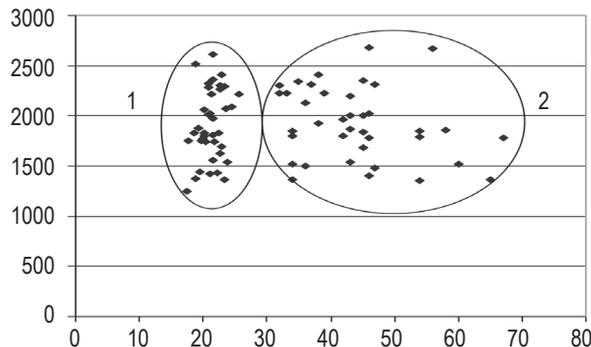


Рисунок 2. Распределение группы практически здоровых людей (1) и группы пациентов с ОНФ до лечения (2) в проекции концентраций функциональной пары цитокинов в носовых секретах

Примечание. Ось ординат – IL-1ra, пг/мл. Ось абсцисс – IL-1 β , пг/мл.

Figure 2. Distribution of the group of practically healthy people (1) and groups of patients with ONF before treatment (2) in the projection of concentrations functional pair of cytokines in nasal secretions

Note. Y-axis, IL-1ra, pg/ml. Abscissa, IL-1 β , pg/ml.

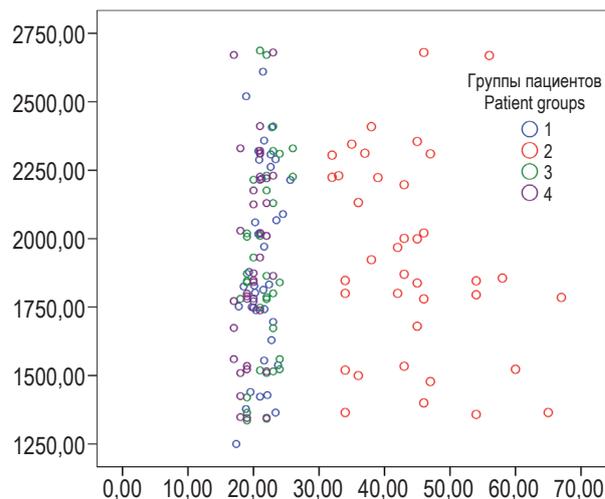


Рисунок 3. Распределение обследованных пациентов в группах (1, 2, 3, 4) в проекции концентраций функциональной пары цитокинов в носовых секретах

Примечание. Ось ординат – IL-1ra, пг/мл. Ось абсцисс – IL-1 β , пг/мл. Обозначения групп: 1 – практически здоровые люди; 2 – пациенты с ОНФ на 7-й день стандартной терапии; 3 – пациенты с ОНФ на 7-й день терапии интерфероном; 4 – пациенты с ОНФ на 7-й день терапии средством, содержащим β -D-глюкан.

Figure 3. Distribution of examined patients in groups (1, 2, 3, 4) in the projection of the concentrations of a functional pair of cytokines in the nasal secretions

Note. Y-axis, IL-1ra, pg/ml. Abscissa, IL-1 β , pg/ml. Group designations: 1, practically healthy people; 2, patients with ONF on the 7th day of standard therapy; 3, patients with ONF on the 7th day of therapy interferon; 4, patients with ONF on the 7th day of therapy with a drug, containing β -D-glucan.

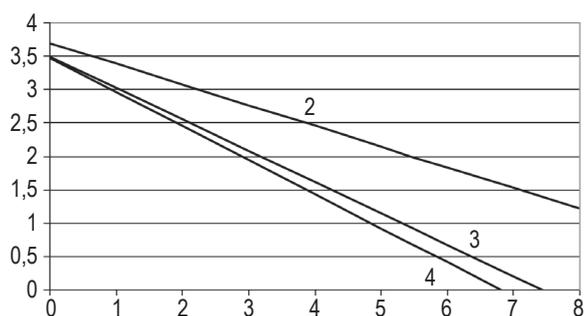


Рисунок 4. Изменения выраженности симптома: «общее недомогание» у пациентов ОНФ при применении: стандартной терапии (2); рекомбинантного интерферона (3), β-D-глюкана (4)

Примечание. Ось абсцисс – продолжительность применения препаратов, дни. Ось ординат – выраженность симптома, баллы.

Figure 4. Changes in the severity of the symptom: “general malaise” in patients with ONF when using: standard therapy (2); recombinant interferon (3), β-D-glucan (4)

Note. X-axis, duration of drug use, days. Y-axis, the severity of the symptom, points.

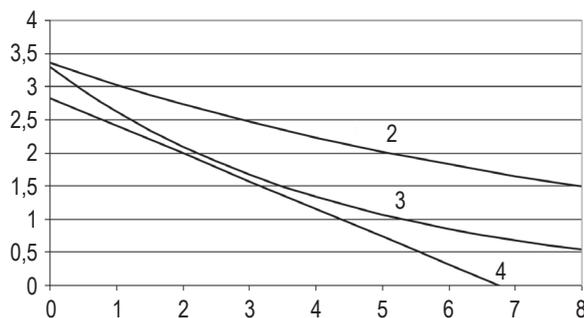


Рисунок 6. Изменения выраженности симптома «боль в горле» у пациентов ОНФ при применении: стандартной терапии (2); рекомбинантного интерферона (3), β-D-глюкана (4)

Примечание. См. примечание к рисунку 4.

Figure 6. Changes in the severity of the symptom “sore throat” in ONF patients when using: standard therapy (2); recombinant interferon (3), β-D-glucan (4)

Note. As for Figure 4.

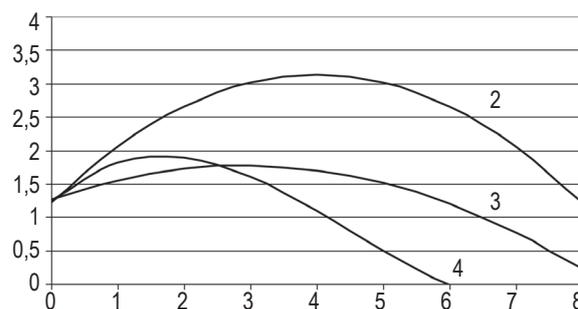


Рисунок 5. Изменения выраженности симптома «выделения из носа» у пациентов ОНФ при применении: стандартной терапии (2); рекомбинантного интерферона (3), β-D-глюкана (4)

Примечание. См. примечание к рисунку 4.

Figure 5. Changes in the severity of the symptom “nasal discharge” in ONF patients when using: standard therapy (2); recombinant interferon (3), β-D-glucan (4)

Note. As for Figure 4.

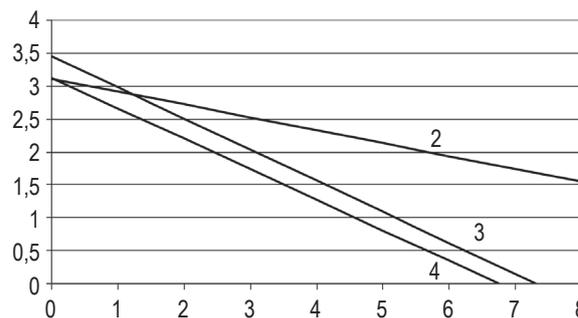


Рисунок 7. Изменение выраженности симптома «затруднение носового дыхания» у пациентов ОНФ при применении: стандартной терапии (2); рекомбинантного интерферона (3), β-D-глюкана (4)

Примечание. См. примечание к рисунку 4.

Figure 7. Change in the severity of the symptom “obstruction of the nasal respiration” in ONF patients when using: standard therapy (2); recombinant interferon (3), β-D-glucan (4)

Note. As for Figure 4.

Обсуждение

РВ инфекция является наиболее простой, прототипической формой вирусного поражения слизистых полости носа и глотки, которая, как правило, затрагивает небольшую часть эпителия и не распространяется в глубокие мукозальные слои,

благодаря чему эта форма воспаления способна к саморегуляции и быстрому разрешению [35, 40].

Однако анализ мРНК и белков в инфицированных эпителиоцитах показал, что реакция клеток на РВ избыточна, т.к. при этом активируется огромное количество генов, связанных с контролем клеточного цикла, регуляцией апоптоза,

миграцией клеток, а также восстановлением тканей [27, 48]. Поэтому частые простудные заболевания, особенно у детей, приводят к ремодулированию легочной ткани и развитию хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, а у лиц с легочной патологией к обострениям [44]. Стандартная терапия ОНФ исчерпывается, как правило, местными средствами, направленными на смягчение симптомов заболевания. Вместе с тем, постоянно проводится поиск новых терапевтических подходов для лечения ОНФ, позволяющих не только влиять на вирусное воспаление, но и предотвращать развитие осложнений.

В представленном исследовании проведен сравнительный анализ эффективности использования для лечения ОНФ двух иммуностропных препаратов, согласно своим фармакологическим свойствам, относящимся к «модификаторам биологических реакций» (МБР): интерферона $\alpha 2b$ «Интерфераль» и β -D-глюкана грибного происхождения, содержащегося в составе средства «Глюкаферон». МБР представляют собой вещества эндогенного (интерфероны, интерлейкины, рекомбинатные продукты и т.д.) или экзогенного происхождения (β -D-глюканы грибов, дрожжей) с плеотропным действием, регулирующие иммунный ответ организма, воздействующие на терапевтические мишени – важные для патогенеза заболевания [31, 36].

Несмотря на то, что интерфероны 1-го типа и, в частности, $IFN\alpha 2b$ имеют длительную историю применения для лечения и профилактики вирусных заболеваний сложилось мнение, что эти препараты хорошо зарекомендовали себя в терапии тяжелых хронических вирусных заболеваний, прежде всего гепатитов, но при сезонных ОРВИ они более эффективны в качестве профилактических средств [47]. Однако, с теоретической точки зрения, применение интерферонов 1-го типа для лечения простудных заболеваний, благодаря сочетанию их противовирусных, противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, может считаться идеальной терапевтической стратегией [45].

Тем не менее исследования, проведенные на добровольцах инфицированных РВ и больных ОНФ, не показали убедительными [12, 22, 34]. В большом Кокрейновском обзоре [47] приведены данные мета-анализа 230 исследований, в которых изучали профилактическое и лечебное действие интерферонов 1-го типа, индукторов интерферона и других противовирусных препаратов на экспериментальные и естественные простудные заболевания. Как следует из проведенного анализа, интраназальные интерфероны

обладают более высокой профилактической (от 21% до 27%), чем лечебной эффективностью (от 13,42% до 18,3%). По мнению большинства исследователей, значительное количество осложнений в виде носовых кровянистых выделений (до 5%, а при удлинении курса лечения до 20% и более) делают интерферонотерапию простудных заболеваний нежелательной [22]. Возможно в ранних исследованиях эти проявления были связаны с недостаточной очисткой рекомбинантного интерферона либо с неадекватно высокими дозами применяемых препаратов.

В нашем исследовании мы не наблюдали никакой негативной реакции при использовании $IFN\alpha 2b$. Пациенты с ОНФ получали дважды в день по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход препарата «Интерфераль» в концентрации 10^5 МЕ, что на порядок ниже дозировок, использованных в приведенных выше исследованиях. В результате проведенного лечения наблюдали сокращение длительности заболевания без развития побочных осложнений.

На основании современных представлений о механизмах действия интерферонов на молекулярном уровне можно предположить, что экзогенные IFN I типа связываются с гетеродимерным рецептором, известным как рецептор $IFN\alpha/\beta$ ресептор ($IFNAR$), который экспрессируется почти на всех типах клеток [11, 25]. В результате лигирования этих $IFNAR$, локализованных не только на инфицированных, но и незараженных клетках происходит активация транскрипционного сигнального пути Janus kinase 1 ($JAK1$) – signal transducer and activator of transcription 1,2 ($STAT1,2$) и образование комплекса IFN -stimulated gene factor 3 complex ($ISGF3$) и $IRF9$, вызывающего индукцию в ядре более четырехсот IFN -stimulated genes ($ISGs$), отвечающих за противовирусные и иммуномодулирующие свойства интерферона.

Таким образом, в очаге воспаления и окружающих тканях устанавливается так называемый «антивирусный статус», который характеризуется мощной противовирусной активностью, ограничивающей распространение инфекционных агентов и усилением врожденного иммунного ответа [15]. Возможно, что, с одной стороны, эта реакция клеток на IFN приводит к быстрому ограничению воспаления, а с другой стороны, предупреждает распространение патологического процесса в нижние дыхательные пути и близлежащие органы.

Нами было показано, что включение в схему лечения ОНФ иммуностропного средства, содержащего грибной β -D-глюкан, по своим лечебным свойствам причисленный к МБР, также

сокращает длительность заболевания. На фоне применения этого препарата и интерферона динамика снижения выраженности клинических симптомов ОНФ имеет сходную направленность. Однако эти средства имеют различное происхождение и пути введения. β -D-глюканы – полисахаридные компоненты клеточных стенок дрожжей, грибов (патогенных и пищевых), злаков, водорослей и некоторых бактерий, представляющие собой уникальный класс биологически активных веществ с различными лечебными характеристиками. Наиболее известны из них дрожжевые и грибные биополимеры, состоящие из мономеров d-глюкозы, связанных 1,3 и 1,6 β -гликозидными связями, имеющие большой молекулярный вес и высокую степень разветвления [29].

Согласно современным представлениям [41] глюкановые компоненты дрожжей и грибов распознаются врожденной иммунной системой человека и животных, как архитипические структуры микроорганизмов, называемые “pathogen-associated molecular patterns” (PAMP). Для β -D-глюканов в организме существует сеть специфических врожденных рецепторов, локализованных на миелоидных клетках-эффекторов врожденного иммунитета: Dectin-1, CR3, лактозилцерамид, TLR 2, 4, 6, рецепторы-мусорщики (CD36, CD5). Взаимодействие с рецепторами инициирует каскад внутриклеточных сигнальных событий, приводящих к активации пути NF- κ B и транскрипции генов, кодирующих широкий спектр цитокинов и хемокинов. Однако иммунное реагирование при воздействии β -D-глюканов (про- или противовоспалительный ответ) зависит от состояния активации миелоидных клеток и микроокружения [36, 37, 39].

Важной особенностью реакции иммунной системы на β -D-глюканы грибов является формирование иммунного ответа по Th1- и Th17-типу, необходимого не только для эффективной противогрибковой, но и для противоопухолевой и противовирусной защиты. Особый интерес к β -D-глюканам возник в последнее десятилетие в связи с открытием феномена «тренированного иммунитета» – иммунологической памяти врожденного иммунитета [43]. Было показано, что грибные полисахариды, наряду с БЦЖ, вызывают модификацию гистонов и метилирование ДНК на уровне предшественников миелоцитов. Повышенный уровень триметилирования гистона H3 лизина 4 (H3K4me3) в промоторах провоспалительных цитокинов приводит к формированию усиленного воспалительного фенотипа эффекторов врожденного иммунитета: нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, что обеспечива-

ет более выраженный ответ на последующее заражение [37].

В связи с тем, что до сих пор не существует надежных средств борьбы с вирусами, поиск новых препаратов противовирусной направленности является одной из актуальнейших задач современной медицины. Особенно остро эта проблема встала в последнее время в связи с пандемией COVID-19. Противовирусные эффекты β -D-глюканов были продемонстрированы в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что эти свойства высших грибов связаны, главным образом, с полисахаридами, полисахаридно-белковыми комплексами, белками или низкомолекулярными вторичными метаболитами (терпенами, тритерпенами и др.). При этом биологически активные грибные производные обладают уникальным сочетанием как прямого влияния на репликацию вируса, так и косвенного, за счет усиления антигенпредставляющей способности дендритных клеток, продукции IFN γ и формирования адаптивного противовирусного иммунитета по Th1-типу [19].

В последнее время получено большое количество данных, свидетельствующих об эффективности экстрактов из грибов и дрожжей для профилактики сезонных заболеваний верхних дыхательных путей вирусного генеза. Так, в открытом исследовании [38], включавшем 215 детей младшего возраста, 3-месячный прием сиропа, в состав которого входил Плевран, нерастворимый полисахаридный комплекс из Вешенки обыкновенной, приводил к снижению на 50% частоты простудных заболеваний у 71,2% детей. Общее количество эпизодов инфекций в год снизилось с 8,9 до 3,6 ($p < 0,001$). В дальнейшем эти результаты были подтверждены двумя двойными-слепыми, плацебо-контролируемыми, многоцентровыми, рандомизированными исследованиями и на детях [32]. Применение препаратов β -D-глюканов из высших грибов среди взрослых: пациентов, находящихся на цитостатической терапии, больных диабетом, а также лиц с интенсивной физической нагрузкой (спортсменов-марафонцев, атлетов) также продемонстрировало их клиническую эффективность. В этих группах наблюдалось снижение частоты сезонных простудных заболеваний, а в случае заболевания отмечали более мягкое течение с быстрым выздоровлением [17, 26].

В нашем исследовании было показано, что лечение острой риновирусной инфекции, являющейся простой прототипической формой воспаления слизистой ВДП, препаратами по своим характеристикам относящихся к МБР, позволяет сократить длительность болезни на 2 дня. Учи-

тывая осложнения, к которым могут приводить частые простудные заболевания ВДП использование иммунопрепаратов логично и абсолютно оправдано.

Иммунотропные средства «Интерфераль» и «Глюкаферон» получают различными способами, но итог их иммуномодулирующего действия имеет сходные черты [38, 45]: это стимуляция эффекторных клеток врожденного иммунитета, сопровождающаяся продукцией различных цитокинов и хемокинов; влияние на функциональную активность и жизнеспособность натуральных киллеров, увеличение продукции этими клетками $IFN\gamma$; усиление процессов созревания и миграции дендритных клеток в лимфоузлы; стимуляция Т-клеточных реакций, формирование пула Т-клеток «памяти»; активация В-клеток, способствующая усиленной продукции антител, в том числе и нейтрализующих. По-видимому, эти процессы содействуют разрешению воспалительной реакции в более короткие сроки. Практически синхронное изменение симптомов ОНФ, представленное графиками 4-7, также служит подтверждением общих механизмов действия этих препаратов.

Мы не обнаружили выраженных различий в динамике изменений симптомов ОНФ в зависимости от пути введения этих препаратов. Возможно, что сходная реакция на вводимые препараты обеспечивается за счет оси «кишечник – легкие», влияющей на иммунитет слизистой ВДП при респираторных заболеваниях через дистальный отдел кишечника [46].

Несмотря на продемонстрированную нами эффективность $IFN\alpha 2b$ при лечении ОНФ вопрос об использовании интерферонов в терапии респираторных заболеваний остается открытым. Воспалительный процесс при данной патологии является простой, прототипической реакцией на РВ, ограниченной небольшим участком поражения и без массивного притока иммунных клеток. Возможно, что в данном случае экзогенный интерферон способствует быстрому разрешению воспаления. Однако при тяжелых вирусных инфекциях дыхательного тракта (грипп, SARS-CoV-1,2 и т.д.) включение интерферонов в

схемы лечения и профилактики активно обсуждается [34].

Проведенные нами ранее исследования показали, что включение средства «Глюкаферон» в схему лечения острого гнойного риносинусита способствует клиническому выздоровлению пациентов в более короткие сроки [2]. Применение этого средства для терапии ОНФ вирусной этиологии также обеспечивает развитие быстрой динамики снижения выраженности клинических симптомов заболевания и уменьшает в носовых секретах пациентов концентрации провоспалительного цитокина $IL-1\beta$. Поэтому его использование для терапии локальных воспалительных процессов ВДП целесообразно в качестве средства, обладающего патогенетической направленностью.

Если учитывать, что β -D-глюканы являются наиболее изученными МБР, снижающие количество сезонных простудных респираторных заболеваний за счет «тренировки врожденного иммунитета», то их применение при инфекционно-воспалительных заболеваниях типа ОНФ в качестве профилактических средств имеет широкие перспективы, т.к. грибные β -D-глюканы проявляют сильную и длительную защиту [16]. Однако продолжительность их профилактического применения требует дополнительных уточнений.

Выводы

1. Применение средств иммунотропной терапии в виде рекомбинантного $IFN\alpha 2b$ и средства, содержащего β -D-глюкан, для лечения ОНФ вирусной этиологии обеспечивают в течение 7 дней развитие быстрой динамики снижения выраженности клинических симптомов заболевания.

2. Применение этих средств на фоне развития простого прототипического воспаления носоглоточной области вирусной этиологии, не вызывает в носовых секретах пациентов избыточную продукцию провоспалительного цитокина $IL-1\beta$. Один из механизмов их лечебного действия связан со снижением концентрации провоспалительного цитокина $IL-1\beta$ в носовых секретах пациентов до уровня группы здоровых людей.

Список литературы / References

1. Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г., Пашчинин А.Н., Симбирцев А.С. Оценка изменений концентраций цитокинов $IL-1\beta$ и $IL-1Ra$ в назальных секретах больных острым гнойным риносинуситом на фоне иммунокорректирующей терапии β -D-глюканами // Иммунология, 2020. Т. 41, № 3. С. 227-235. [Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G., Pashchinin A.N., Simbirtsev A.S. Evaluation of changes in

the concentrations of IL-1 β and IL-1Ra cytokines in nasal secretions of patients with acute purulent rhinosinusitis during immunocorrective therapy with β -D-glucans. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, Vol. 41, no. 3, pp. 227-235. (In Russ.)]

2. Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г. Повышение эффективности антибактериальной терапии острого гнойного риносинусита // Российская оториноларингология, 2013. № 3 (64). С. 10-16. [Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G. Increasing the effectiveness of antibacterial therapy for acute purulent rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2013, no. 3 (64), pp. 10-16. (In Russ.)]

3. Белан Э.Б. Назофарингит: современные подходы к диагностике и лечению // Фарматека, 2020. Т. 27, № 1. С. 76-79. [Belan E.B. Nasopharyngitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Farmateka = Pharmateca*, 2020, Vol. 27, no. 1, pp. 76-79. (In Russ.)]

4. Боровиков В. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с. [Borovikov V. СТАТИСТИКА: the art of data analysis on a computer. For professionals]. St. Petersburg: Peter, 2001. 656 p.

5. Патент РФ № 2450812. Средство для лечения инфекционных заболеваний дыхательного тракта «Глюкаферон», 2012. [RF patent No. 2450812. Means for the treatment of infectious diseases of the respiratory tract "Glukaferon", 2012.

6. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. Руководство для врачей / Под ред. Ершова Ф.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 160 с. [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Ershov F.I. Respiratory diseases in children who are often ill. A guide for doctors. Ed. F.I. Ershova]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 160 p.

7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.

8. Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России / Под ред. Толмачевой Е.А. Видаль Рус, 2020. [Directory Vidal 2020. Medicines in Russia. Ed. E.A. Tolmacheva]. Vidal Rus, 2020.

9. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека, 2014. № 2. С. 51-57. [Subbotina A.V., Grzhibovskiy A.M. Descriptive statistics and checking the normal distribution of quantitative data. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2014, no. 2, pp. 51-57. (In Russ.)]

10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств // Иммунология, 2020. № 2. С. 7-13. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, Vol. 41, pp. 7-13. (In Russ.)]

11. Acosta P.L., Byrne A.B., Hijano D.R., Talarico L.B. Human Type I interferon antiviral effects in respiratory and reemerging viral infections. *J. Immunol. Res.*, 2020, no. 8, pp. 1372-1394.

12. Becker T.M., Durrani S.R., Bochkov Y.A., Devries M.K., Rajamanickam V., Jackson D.J. Exogenous interferons reduce rhinovirus replication and alter airway inflammatory responses. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2013, Vol. 111, no. 5, pp. 397-401. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.029.

13. Bergman S.J., McKenzie C.F., Cathy Santanello C. Interferons as therapeutic agents for infectious diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2011, Vol. 25, no. 4, pp. 819-834.

14. Casini-Raggi V., Kam L., Chong Y.J.T., Fiocchi C., Pizarro T.T., Cominelli F. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: a novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 154, pp. 24-34.

15. Crosse K.M., Monson E.A., Beard M.R., Helbig K.J. Interferon-stimulated genes as enhancers of antiviral innate immune signaling. *J. Innate Immun.*, 2018, Vol. 10, no. 2, pp. 85-93.

16. Dumas A., Bernard L., Yannick Poquet Y., Lugo-Villarino G. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell. Microbiol.*, 2018, Vol. 20, no. 12, e12966. doi: 10.1111/cmi.12966.

17. Esposito S., Jones M.J., Feleszko W., Ortega Martell J.A., et al. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Microorganisms*, 2020, Vol. 8, no. 11, 1810. doi: 10.3390/microorganisms8111810.

18. Ganjian H., Rajput C., Elzoheiry M., Sajjan U. Rhinovirus and innate immune function of airway epithelium. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, no. 10, pp. 277-292.

19. Garcia-Valtanen P., Guzman-Genuino R.M., Williams D.L., Hayball J.D., Diener K.R. Evaluation of trained immunity by β -1, 3 (D)-glucan on murine monocytes *in vitro* and duration of response *in vivo*. *Immunol. Cell Biol.*, 2017, Vol. 95, no. 7, pp. 601-610.

20. Greve J.M., Davis G., Meyer A.M., Forte C.P., Yost S.C., Marlor C.W., Kamarck M.E., McClelland A. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*, 1989, Vol. 56, pp. 839-847.

21. Hallstrand T.S., Hackett T.L., Altemeier W.A., Matute-Bello G., Hansbro Ph.M., Knight D.A. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation. *Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 151, pp. 1-15.
22. Hayden F.G., Gwaltney J.M. Jr. Intranasal Interferon- α 2 treatment of experimental rhinoviral colds infection. *J. Infect. Dis.*, 1984, Vol. 150, pp. 174-180.
23. Hayden F.G., Kaiser D.L., Albrecht J.K. Intranasal recombinant alpha-2b interferon treatment of naturally occurring common colds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, Vol. 32, no. 2, pp. 224-230.
24. Jacobs S.E., Lamson D.M., George K.S., Walsh T.J. Human rhinoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013, Vol. 26, no. 1, pp. 135-162.
25. Jefferson T.O., D Tyrrell D. WITHDRAWN: Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, Vol. 3, CD002743. doi: 10.1002/14651858.CD002743.
26. Jesenak M., Urbancikova I., Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients*, 2017, Vol. 9, 779. doi: 10.3390/nu9070779.
27. Johnston N.W., Olsson M., Edsbäcker S., Gerhardsson de Verdier M. Colds as predictors of the onset and severity of COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.*, 2017, no. 12, pp. 839-848.
28. Kaul P., Biagioli M.C., Singh I., Turner R. Rhinovirus-induced oxidative stress and interleukin-8 elaboration involves p47-phox but is independent of attachment to intercellular adhesion molecule-1 and viral replication. *Infect. Dis.*, 2000, Vol. 18, no. 1 (6), pp. 1885-1890.
29. Konusova V., Friou M., Vorobeychikov E. Simbirtsev A. Immunotropic effect of oyster mushroom betaglucans, in combination with birch tree triterpene betulin, and beastim, dipeptide of gamma-D-glutamyl-tryptophan. E3S Web of Conferences 215, 05004 (2020) BFT-2020. doi: 10.1051/e3sconf/202021505004.
30. Lee W.M., Lemanske R.F. Jr., Evans M.D., Vang F., Pappas T., et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 186, no. 9, pp. 886-891.
31. Leung M., Liu C., Koon J., Fung K. Biological response modifiers: interferons, interleukins, recombinant products, liposomal products. 1998, Vol. 28 (2), pp. 269-295.
32. Lindequist U., Niedermeyer T.H.J., Jülich W.-D. The pharmacological potential of mushrooms. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2005, Vol. 2, no. 3, pp. 285-299.
33. Looi K., Troy N.M., Garratt L.W., Iosifidis T., Bosco A., Buckley A.G., Ling Kak-Ming, Martinovich K.M., Kicic-Starcevic E., Shaw N.C., Sutanto E.N., Zosky G.R., Rigby P.J., Larcombe A.N., Knight D.A., Kicic A., Stick S.M. Effect of human rhinovirus infection on airway epithelium tight junction protein disassembly and transepithelial permeability. *Exp. Lung. Res.*, 2016, Vol. 42, no. 7, pp. 380-395.
34. Major J., Crotta S., Llorian M., McCabe T.M., Gad H.H., Priestnall S.L., Hartmann R., Wack A. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science*, 2020, Vol. 7, no. 369 (6504), pp. 712-717.
35. Miura T.A. Respiratory epithelial cells as master communicators during viral infections. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.*, 2019, Vol. 6, no. 1, pp. 10-17.
36. Mullangi P.K., Shahani L., Koirala J. Role of biological response modifiers in pathogenesis of infectious diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2011, Vol. 25, no. 4, pp. 733-754.
37. Municio C., Alvarez Y., Montero O., Hugo E., e.a. The response of human macrophages to β -glucans depends on the inflammatory milieu. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 4, e62016. doi: 10.1371/journal.pone.0062016.
38. Netea M.G., Joosten L.A.B., Latz E., Mills K.H.G., Natoli G., Stunnenberg H.G., O'Neill L.A.J., Xavier R.J. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 2016, Vol. 352, aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
39. Oloke J.K., Adebayo E.A. Effectiveness of immunotherapies from oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in the management of immunocompromised patients. *Int. J. Immunol.*, 2015, no. 3, pp. 8-20.
40. Palmenberg A.C., Gern J.E. Classification and evolution of human rhinoviruses. *Methods Mol. Biol.*, 2015, Vol. 1221, pp. 1-10.
41. Rajan D., McCracken C.E., Kopleman H.B., Shuya Y. Kyu, Eun-Hyung Lee F., Xiaoyan Lu, Anderson L.J. Human rhinovirus induced cytokine/chemokine responses in human airway epithelial and immune cells. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 12, e114322. doi: 10.1371/journal.pone.0114322.
42. Rollinger J.M., Schmidtke M. The human rhinovirus: human-pathological impact, mechanisms of antirhinoviral agents, and strategies for their discovery. *Med. Res. Rev.*, 2011, Vol. 31, no. 1, pp. 42-92.
43. Rosas M., Liddiard K., Kimberg M., Faro-Trindade I. The induction of inflammation by dectin-1 *in vivo* is dependent on myeloid cell programming and the progression of phagocytosis. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 1, Vol. 181, no. 5, pp. 3549-3557.
44. Slater L., Bartlett N.W., Haas J.J., Zhu J., Message S.D., Walton R.P. Co-ordinated role of TLR3, RIG-I and MDA5 in the innate response to rhinovirus in bronchial epithelium. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, no. 11, e1001178. doi: 10.1371/journal.ppat.1001178.
45. Stanifer M.L., Guo C., Doldan P., Boulant S. Importance of type I and III interferons at respiratory and intestinal barrier surfaces. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 608645. doi: 10.3389/fimmu.2020.608645.

46. Talbott S., Talbott J. Effect of BETA 1,3/1,6 glucan on upper respiratory tract infection symptoms and mood state in marathon athletes. *J. Sport Sci. Med.*, 2009, Vol. 8, no. 4, pp. 509-515.
47. Teijaro J.R. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr. Opin. Virol.*, 2016 Vol. 16, pp. 31-40.
48. Triantafilou K., Vakakis E., Richer E.A.J., Evans G.L., Villiers J.P., Triantafilou M. Human rhinovirus recognition in non-immune cells is mediated by Toll-like receptors and MDA-5, which trigger a synergetic pro-inflammatory immune response. *Virulence*, 2011, Vol. 2, no. 1, pp. 22-29.
49. Veerati P.C., Troy N.M., Reid A.T., Li N.F., Nichol K.S., Kaur P., Maltby S., Wark P.A.B., Knight D.A., Bosco A., Grainge C.L., Bartlett N.W. Airway epithelial cell immunity is delayed during rhinovirus infection in asthma and COPD. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 974. doi: 10.3389/fimmu.2020.00974.
50. Yoon H.J., Zhu Z., Gwaltney J.M., Elias J.A. Rhinovirus regulation of IL-1 receptor antagonist *in vivo* and *in vitro*: a potential mechanism of symptom resolution. *J. Immunol.*, 15, 1999, Vol. 162, no. 2, pp. 7461-7469.
51. Zhao S., Gao Q., Rong C., Wang S., Zhao Z., Liu Y., Xu J. Immunomodulatory effects of edible and medicinal mushrooms and their bioactive immunoregulatory products. *J. Fungi (Basel)*, 2020, Vol. 6, no. 4, 269. doi: 10.3390/jof6040269.

Авторы:

Безрукова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Воробейчиков Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

Конусова В.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

Сосунов А.В. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Шамцын М.М. — к.т.н., заведующий кафедрой технологии микробиологического синтеза ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Россия

Артюшкин С.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Bezrukova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Otolaryngology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Vorobeychikov E.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Polifarm LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Konusova V.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Polifarm LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Sosunov A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Shamtsyan M.M., PhD (Technics), Head, Department of Technology of Microbiological Synthesis, St. Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, Russian Federation

Artyushkin S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, ENT Department, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, State Research Institute of High Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 17.03.2021
Отправлена на доработку 21.04.2021
Принята к печати 26.04.2021

Received 17.03.2021
Revision received 21.04.2021
Accepted 26.04.2021