Прилуцкая А.Б., Товстановская В.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Prylutska A., Tovstanovska V.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Перспективы использования β -глюканов в акушерско-гинекологической практике на современном этапе

Prospects for the Use of β -Glucans in Obstetric and Gynecological
Practice at the Present Stage

Резюме

В статье изложена актуальность проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине. Рассмотрены этиопатогенетические факторы, обуславливающие возникновение заболеваний у пациенток, приводящих к снижению фертильности. Проанализирована эффективность иммуномодулирующих препаратов в нормализации иммунного статуса пациентов. Рассмотрены перспективы применения β -глюканов в практической деятельности акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, β -глюканы, иммуномодуляторы, воспалительные заболевания женских половых органов, лечение.

Abstract

The article describes the urgency of the problem of reproductive health of women in Ukraine. The etiopathogenetic factors causing the onset of diseases in patients, leading to a decrease in fertility, are considered. The effectiveness of immunomodulatory drugs in normalizing the immune status of patients has been analyzed. Prospects for the use of β -glucans in the practice of obstetrician-gynecologists are considered.

Keywords: reproductive health, β -glucans, immunomodulators, inflammatory diseases of the female genital organs, treatment.

В условиях экономической нестабильности, снижения уровня рождаемости и высокого уровня общей смертности одной из наиболее важных проблем в Украине на современном этапе является здоровье женщины, а точнее – охрана ее репродуктивного здоровья, включающая состояние полного физического, психического и социального благополучия [5, 21, 22].

Следует отметить, что среди заболеваний, нарушающих репродуктивную функцию, ведущее место занимают воспалительные заболевания половых органов. В Украине частота данной патологии в структуре

гинекологической заболеваемости регистрируется на уровне 60–80%. В свою очередь, в структуре материнской заболеваемости в акушерской практике гнойно-септические заболевания занимают 1–2-е место, что требует усовершенствования методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации этой патологии [1, 16, 17].

Основная роль в возникновении воспалительных заболеваний женских половых органов в акушерско-гинекологической практике принадлежит не столько фактору инфицирования, сколько способности организма женщины противостоять инфекции. Снижение иммунологической реактивности организма женщины и развитие иммунодефицитных состояний (вторичного иммунодефицита) возникает под воздействием множества факторов:

- нарушения питания (истощение, ожирение, микроэлементная и белковая недостаточность, авитаминозы, гиповитаминозы, нарушения всасывания и расщепления питательных веществ, длительное соблюдение строгих диет, несбалансированность питания по количественным и качественным составляющим и т. д.);
- экстрагенитальная патология с хроническим и рецидивирующим течением (патология обмена веществ, эндокринные нарушения, заболевания желудочно-кишечного тракта (сахарный диабет, дефицит микроэлементов, гипербилирубинемия, недостаточность карбоксилазы); заболевания щитовидной железы, надпочечников, заболевания, связанные с нарушением центральных механизмов регуляции эндокринных функций, онкология, аутоиммунные заболевания и т. д.);
- травмы, операции, ожоги и т. д.;
- возраст (женщины юного возраста – в связи с незрелостью иммунной системы; женщины пожилого возраста – в связи с угнетением клеточных иммунных реакций, снижением активности антител и т. д.);
- влияние химиопрепаратов, средств, оказывающих иммунодепрессивное воздействие (цитостатики, стероидные гормоны, антибиотики, нитрофураны и т. д.);
- действие ионизирующей радиации и иммунотоксинов (в том числе ксенобиотиков);
- продолжительное стрессовое воздействие, переутомление.

Все перечисленные факторы обуславливают развитие вторичной иммунологической недостаточности [18, 20, 24, 25].

К признакам, позволяющим заподозрить наличие иммунодефицита у пациенток, относят рецидивирующие бактериально-вирусные инфекции, которые характеризуются хроническим течением, неполным выздоровлением, неустойчивыми ремиссиями, рефрактерностью к традиционному лечению, увеличением количества резистентных микроорганизмов к антибактериальной терапии, повышением удельного веса условно-патогенной флоры, оппортунистической инфекции [6, 11, 12, 15, 18].

При наличии у пациентки клинических признаков иммунодефицита необходимо провести обследование иммунного статуса, включающего изучение как местного, так и системного иммунитета – показателей клеточного и гуморального иммунитета, системы фагоцитоза и системы комплемента [18].

Доказано [18, 33, 37], что гнойно-септические заболевания развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности организма, которая проявляется уменьшением количества Т-лимфоцитов, усилением активности Т-супрессоров или сочетанным дефицитом Т- и В-систем иммунитета. В свою очередь Т-иммунодефицит приводит к повреждению функции макрофагов токсичными компонентами микробных клеток, что усиливает развитие гнойно-воспалительного процесса и формирование гнойного очага [36, 45, 46].

Недостаточность фагоцитоза, комплемента и гуморального иммунитета обуславливает развитие инфекции, возбудителем которой является грамотрицательная и грамположительная флора [18]. Бактериальный синергизм является ведущим этиологическим фактором неклостридиальной анаэробной инфекции в акушерско-гинекологической практике. Анаэробы находятся в симбиозе между собой и аэробами. Аэробы поглощают кислород и выделяют каталазу и супероксиддисмутазу, защищающие анаэробные микроорганизмы от токсического действия кислорода. Симбиотические взаимоотношения между бактериальными патогенами вызывают усиление вирулентных свойств возбудителей и приводят к иммунодепрессивному состоянию макроорганизма. В этих случаях уменьшается функциональная активность гуморальных факторов неспецифической резистентности, нарушается дифференцировка иммунокомпетентных клеток, увеличивается в периферической крови уровень О-клеток, формируется дефект фагоцитарной активности нейтрофилов [27, 28, 33].

При беременности наблюдается иммунодепрессия на системном уровне, то есть угнетение гуморального и клеточного иммунитета. Но при физиологическом течении беременности наблюдается угнетение только Т-системы иммунитета. Повышение при беременности иммуносупрессорных лимфоцитов связывают с хорионическим гонадотропином, супрессорными медиаторами лимфоцитов плода, которые проходят через плацентарный барьер, и антигенами самой плаценты, что приводит к развитию или активации инфекции у женщин [18].

У беременных и рожениц, которые имели определенные осложнения (анемия, гестозы, пиелонефрит) или испытали влияние неблагоприятных факторов окружающей среды и токсических производственных факторов, особенно радиационного воздействия, обнаружены дефицит Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, недостаточность фагоцитарной системы, что свидетельствует о снижении противоопухолевой резистентности. При комплексном действии токсических факторов окружающей среды на организм беременных и рожениц нарушается еще и обмен катехоламинов, что приводит к угнетению регенерации тканей и снижению способности макрофагов вызывать гибель микроорганизмов [18].

Фагоцитарная система – первая линия эффекторных механизмов иммунологического гомеостаза, влияющая на развитие и ликвидацию гнойной инфекции. Ведущую роль в формировании локальной защитной реакции играют полинуклеарные фагоциты – нейтрофилы. Нейтрофилы в первое время развития инфекционного процесса активно мигрируют к месту фиксации возбудителя из зоны кровеносных сосудов, что обеспечивает резистентность макроорганизма. Они стимулируются микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности и

проявляют антибактериальное действие после миграции в очаг инфекции. При употреблении кислорода фагоцитами образуются токсичные продукты обмена веществ, еще больше повышающие бактерицидность и активность нейтрофилов. Этот феномен в современной литературе называется респираторным взрывом. Главный механизм респираторного взрыва лежит в активации мембранных оксидаз, канализирующих перенос электронов с НАДФН на молекулярный кислород, что обуславливает образование супероксида, перекиси водорода, гипохлорида, гидроксильных радикалов и синглетного кислорода, которые используются нейтрофилами для уничтожения микроорганизмов [18].

Доказано, что оперативное вмешательство при родах усугубляет иммунодепрессивное состояние у пациенток, при этом наблюдается уменьшение числа Т-лимфоцитов, концентрации IgG, повышение концентрации IgA, иммуносупрессорных цитокинов, которые синтезируются Т-хелперами. Наиболее выраженная иммуносупрессия при травме и оперативном вмешательстве наблюдается на второй день и длится до 7–28 дней [18].

Анестезия – это главный компонент операции, и следует учитывать действие наркоза на иммунную систему. Наркоз оказывает негативное влияние на уровень иммуноглобулинов, NK-клеток, которые играют значительную роль в формировании защиты организма. Сочетание ингаляционной и эпидуральной анестезии обуславливает снижение уровня В-клеток, общей популяции Т-клеток и Т-хелперов (CD4+) и повышение уровня Т-супрессоров (CD8+) [18].

Нарушения иммунитета, существовавшие до оперативного вмешательства или возникшие после операции, влияют на развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений. При беременности наличие железодефицитной анемии легкой степени во втором и третьем триместрах обуславливает снижение количества Т-лимфоцитов на 1/3 по сравнению со здоровыми роженицами, а при средней и тяжелой степени – в 1,5 раза и, кроме того, снижается их функциональная активность [18].

У пациентов с воспалительными заболеваниями в начале развития гнойной инфекции наблюдается иммуносупрессия, которая сменяется стимуляцией разных факторов иммунного ответа по гиперергическому типу. Сочетание такого иммунного ответа с активацией метаболизма фагоцитов создает картину тяжелой полиорганной недостаточности, которая связана с увеличением количества медиаторов воспаления – цитокинов, что в конечном итоге приводит к иммунопараличу [18].

Таким образом, потенциальной целевой аудиторией для назначения иммуномодулирующих препаратов являются пациенты в акушерско-гинекологической практике. При их применении стимулируются специфические факторы иммунитета и неспецифические факторы резистентности организма, способствующие подавлению возбудителей инфекции, нейтрализации продуктов их жизнедеятельности, выведению их из организма [12, 44].

Для активации местного иммунитета используют препарат, в состав которого входит адсорбированный, очищенный стафилококковый анатоксин, который повышает показатели неспецифической защиты и иммунитета и оказывает заметный лечебный эффект [18].

В последние годы для борьбы с иммунодефицитами при гнойно-воспалительных заболеваниях применяют иммуномодуляторы, так как при использовании иммуномодуляторов для профилактики у беременных и рожениц группы высокого инфекционного риска усиливается иммунный ответ и создаются условия для благоприятного завершения послеоперационного периода. Так, при применении Т-активина для профилактики гнойно-воспалительных заболеваний после повторного кесарева сечения на 7-е сутки послеоперационного периода наблюдали снижение частоты обнаружения патогенной микрофлоры в 4 раза, улучшение регенерации клеток в рубце, быстрое заживление послеоперационной раны [18].

Для коррекции иммунологического гомеостаза при гнойно-воспалительных заболеваниях наиболее перспективно применение препаратов, влияющих на функцию фагоцитов как основных эффекторов антибактериального иммунитета. К ним относятся интерфероны, повышающие функциональную активность фагоцитирующих клеток, цитолитическую активность нормальных клеток-киллеров, состав Т-лимфоцитов и их субпопуляций. В эксперименте на мышах выявлен положительный эффект при применении интерферонов в лечении инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. При применении лейкинферона перед и после операции у пациентов с местной гнойной инфекцией в 1,5–3 раза быстрее нормализовались температура тела и количество лейкоцитов. Почти у всех пациентов на 3–5-е сутки лечения нормализовалась функция нейтрофильных гранулоцитов. При местном применении мази с интерфероном срок заживления ран, инфицированных протеом, кишечной палочкой, кокковыми формами, был значительно короче, чем при применении традиционных методов лечения [18].

Лечение пациенток традиционными иммуномодулирующими препаратами в современных условиях не всегда бывает высокоэффективным и безопасным относительно осложнений проведенной терапии. Это обуславливает необходимость поиска новых возможностей для лечения женщин с иммунодефицитными состояниями в акушерско-гинекологической практике [18, 25].

Одно из перспективных направлений в лечении иммуносупрессивных состояний в акушерско-гинекологической практике – использование полисахаридов, полученных из мицелиальных грибов (*Fungi*) [4, 26, 27].

Интенсивно изучались иммуномодулирующие свойства базидиальных грибов в США, Японии, Китае. Были широко представлены материалы по изучению таких иммуномодуляторов, как лентинан, шизофилан и крестин из базидиальных грибов, а также глюканов и мананов некоторых видов аксоновых грибов. Все эти иммуномодуляторы являются полисахаридами, имеющими β -конфигурацию гликозидных связей. Главная цепь полисахаридной части состоит из глюкозы, соединенной с помощью β -1,4, β -1,3 и β -1,6 связей. В опытах *in vivo* крестин значительно повышал сопротивление к различным микроорганизмам, таким как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* и т. д., за счет активации бактерицидной активности полиморфнонуклеаров, выделения противомикробных цитокинов (опухолерогенного фактора, интерлейкина-1). Установлено, что у мышей

с экспериментальными инфекционными заболеваниями, в рационе которых были грибы, занимающие первые девять мест в мировой индустрии, значителен лечебный эффект за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и количества супероксидных анионов, производимых активными макрофагами. То есть исследования полисахаридов высших базидиальных грибов в экспериментальных системах и у животных определили их уникальные фармакологические свойства широкого биологического спектра [2, 3, 7, 10, 13, 14, 19].

Глюканы – большая и разнообразная группа полисахаридов, отличающаяся по длине молекулярной цепи и по характеру ее разветвления. На поверхности макрофагов существуют специальные рецепторы до β -1,3 и β -1,6 глюканов. Процесс связывания макрофагов с β -1,3 и β -1,6 глюканами обуславливает их переход в активное состояние. Активация фагоцитарной функции макрофагов приводит к усилению синтеза цитокинов (интерлейкинов, интерферона), фактора роста эпидермальных клеток, фактора ангиогенеза, фибробластов. Сами цитокины усиливают фагоцитоз и антителозависимую цитотоксичность нейтрофилов, стимулируют респираторный взрыв и генерируют продукцию супероксидных радикалов в этих клетках, приводят к секреции лизосомальных ферментов и т. д. То есть глюканы обладают выраженной иммуномодулирующей активностью [8, 9, 18].

Аппликационное применение β -1,3 глюканов запускает только местную иммунную реакцию, а при пероральном употреблении глюканов повышается иммунитет в целом.

Определено, что β -1,3 глюканы не разрушаются в кишечнике, так как отсутствует фермент β -1,3 глюконаза. В стенке кишечника они соединяются с макрофагами. Активированные макрофаги попадают в локальные лимфатические узлы и вызывают освобождение цитокинов, то есть индуцируют системную иммунную реакцию [18, 25, 29–32].

В эксперименте на мышах обнаружено, что под влиянием β -1,3 глюканов в первой фазе раневого процесса увеличивается количество макрофагов, реэпителизация и фиброплазия начинается гораздо раньше, чем в контроле. Уже на 5-е сутки обработки препаратом раны частично затянулись, а на 10-й день полностью реэпителизировались, а через месяц исчезли явления гранулематоза [18, 39]. У человека местное применение глюкана при различных локализациях ран приводит в 73,0% к значительному улучшению сожженных частей кожи и полной эпителизации у 27,0%, при этом раны остаются чистыми, что обусловлено действием макрофагов, цитокинов (IL-8), комплементов C3 и C5, фактора роста эпидермальных клеток (стимулирует образование коллагена и эластина), фактора ангиогенеза (отвечает за формирование кровеносных капилляров) и увеличением количества фибробластов [2, 18].

Полисахариды из грибов обеспечивают защиту от инфицирования, даже от *Pseudomonas aeruginosa* – наиболее опасного возбудителя, вызывающего нагноение ран. β -глюканы влияют на патогенную микрофлору: бактерии, грибки, вирусы, паразитов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Mycobacterium leprae*, *Listeria monocytogenes*) – за счет активации бактерицидной активности полиморфнуклеаров. При стимуляции антибактериальной системы макро- и микрофагов образуются

гипохлориды, принимающие участие в выведении свободных супероксидных радикалов [18, 23, 34, 35].

В отличие от антибиотиков, влияющих на метаболизм бактерий, β -1,3 глюканы запускают ответ хозяина на инородное тело, то есть помогают макроорганизму купировать инфекционный процесс. При одновременном применении антибиотиков и глюканов получают прекрасные результаты. Лечение в эксперименте перитонита у крыс ампициллином и β -1,3 глюканом дало 100,0% выживаемость. Можно предположить, что главный принцип лечебного действия базидиальных грибов – обновление гомеостаза, адекватная коррекция иммунных нарушений, создание равновесия между перекисным и ферментативным окислением, что важно при инфекционных заболеваниях [18, 38].

При использовании β -глюканов у пациентов с тяжелыми множественными травмами частота инфицирования снизилась с 65% до 14,4%, а частота смертности от инфекции – с 30% до 4,8% [25].

Механизм действия β -1,3 и β -1,6 глюканов в целом можно объяснить его выраженной селективностью в отношении специфических рецепторов на поверхности макрофагов, связывающихся только с неразветвленным участком молекулы глюканов, в результате чего происходит активация макрофагов, что приводит к реализации триггерных механизмов целого ряда процессов, направленных на иммунную защиту организма [18]. С одной стороны, активируется фагоцитарная функция макрофагов, с другой – начинают усиленно синтезироваться и высвобождаться такие вещества, как цитокины (интерлейкины, интерферон), являющиеся сигналом для других клеток иммунной системы, например Т-лимфоцитов, фактора роста эпидермальных клеток, фактора ангиогенеза [18]. Часть бета-глюканов с током крови через воротную вену попадают в печень, где захватываются купферовскими клетками, которые в ответ на взаимодействие с полисахаридами выделяют цитокины, активирующие системный иммунитет. В частности, β -1,3 и β -1,6 глюканы стимулируют продукцию фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, активирует моноцитарную систему иммунитета [25, 40–42].

Таким образом, действие β -глюканов на иммунную систему организма заключается:

- в продукции белых кровяных телец в костной ткани (макрофаги, моноциты, нейтрофилы), которые атакуют и поглощают патогены;
- в мобилизации иммунных клеток в месте возникновения патологического очага – повышение фагоцитарной (клеточной активности) способности поглощать и уничтожать чужеродные патогены;
- в передаче информации о наличии «чужеродного агента» другим клеткам иммунной системы, таким как макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки;
- в презентации антигена Т-лимфоцитами иммунной системы, которые адаптируются и учат защищать организм от специфической угрозы;
- в трансформации В-клеток в большие плазматические клетки, которые выполняют роль «мини-заводов», производящих противодействующие вещества, которые, в свою очередь, связывают «чужую» клетку, идентифицируют ее наличие и эту информацию передают макрофагам и другим иммунным клеткам, которые эту чужеродную клетку уничтожают [25].

Следует отметить хорошую переносимость β -глюканов и отсутствие побочных эффектов при пероральном применении, что сопровождалось выраженным повышением концентрации иммуноглобулина А [25, 43, 47].

Доказали [41, 43, 47], что β -глюканы помимо выраженного иммуномодулирующего действия, обладают выраженными антиоксидантными, противоопухолевыми, противовоспалительными, противоаллергическими свойствами. Поэтому действие β -глюканов на организм пациентов многовекторное:

- модулируют функции иммунной системы – помогают снизить риск инфекционных заболеваний (бактериального, вирусного, грибкового или паразитарного происхождения);
- антиоксидантное действие – стимулируют иммунные клетки связывать кислородные радикалы, действие которых в организме человека может привести к болезни;
- защищают от последствий стресса (психологического или физического характера);
- противоопухолевое действие – помогают избежать онкологических заболеваний, замедлив рост опухолей или уменьшая их объем, поддерживают организм во время комбинированного лечения онкологических заболеваний;
- радиопротекторное действие – помогают уменьшить повреждения кожи, тканей и организма в целом при воздействии на организм различных видов облучения, оберегают от воздействия инфекций, возникающих вследствие облучения;
- улучшают состояние крови – снижают уровень холестерина и триглицеридов, что уменьшает риск возникновения кардиоваскулярных заболеваний [25].

Таким образом, β -глюканы – полисахариды с многовекторным действием на организм пациентов, обладающие выраженными иммуномодулирующими, антиоксидантными, противоопухолевыми, противовоспалительными, противоаллергическими свойствами, с хорошей переносимостью, без побочного действия на организм, что позволяет широко использовать данные препараты для лечения и профилактики многих заболеваний в акушерско-гинекологической практике и тем самым сохранить репродуктивное здоровье женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Avramenko N. (2014) Inflammatory diseases of the pelvic organs in women as a leading factor in the formation of tubal-peritoneal infertility. *Zaporozhye Medical Journal*, no 4, pp. 63–68. (in Russian)
2. Balandina K. (2011) Clinical and morphometric predictors of healing of trophic ulcers of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*, 8, pp. 44–52. (in Russian)
3. Bondarenko A. (2008) Modern diagnosis and therapy of visceral leishmaniasis. *Infectious Diseases*, 3, pp. 68–76. (in Ukrainian)
4. Senyuk O. (2014) Effect of the melanin-glucan complex isolated from the trout fungus on the longevity of female ICR mice. *The problem of aging and longevity*, vol. 23, no 1, pp. 11–27. (in Russian)
5. Verner I. (ed.) (2018) *State Statistics Service of Ukraine*. K., 241 p. (in Ukrainian)

6. Dzis' H. (2014) To the problem of reproductive function in women with gynecological pathology of inflammatory and noninflammatory genesis. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, pp. 239–243. (in Ukrainian)
7. Dilaj N., Kalinyuk T. (2015) (Q13)β-D-glucanizing factor for the LAL test. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1, pp. 4–8. (in Ukrainian)
8. Mel'nikov O. (2016) Immunomodulation by -glucan preparation in experimental immunodeficiency. *Immunology and allergology*, 1/4, pp. 30–33. (in Russian)
9. Besednova N., Ivanushko L., Zvyaginceva T. (2000) Immunotropic properties of 1,3/1,6β «D-glucans. *Antibiotics and chemotherapy*, 2, pp. 37–44. (in Russian)
10. Kazmirkhuk V., Mal'cev D. (2010) Results of a trial of beta-glucans MIDI as an immunorehabilitation agent in patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract with reduced phagocytic activity of neutrophils. *Immunology and allergology*, 1, pp. 103–117. (in Russian)
11. Shill V., Kornhair F., Hargriv T. (eds.) (2011) *Anti-aging nutrition and food supplements. Clinical andrology*. M., pp. 701–709. (in Russian)
12. Krasnopol'skij V. (2004) Influence of infections on the reproductive system of women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 5, pp. 26–29. (in Russian)
13. Kuznecova, L., Litus V., Kuznecova A. (2013) Use of Immufix (Wellmune beta-glucan) in the complex treatment of allergic patients. *Immunology and allergology*, 2, pp. 79–87. (in Russian)
14. Luk'yanchuk V., Mishchenko E., Babenko M. (2011) Beta-glucans as a basis for developing immunomodulating agents. *Ukrainian Medical Chasopis*, 5, pp. 92–93. (in Russian)
15. Makarenko M., Govseev D., Popovskij A. (2015) Role of urogenital infection in pregravidaral preparation of women of fertile age. *Woman's Health*, 1 (97), pp. 118–121. (in Russian)
16. Podol'skij V., Dronova V., Teslyuk R., Podol'skij VI. (2012) Clinical and epidemiological studies of reproductive and perinatal disorders in women with chronic inflammatory diseases of reproductive organs. *Women's Health*, 3 (69), pp. 177–181. (in Ukrainian)
17. Podol'skij V. (2007) Efficacy of use of the drug destreptase in obstetric and gynecological practice. *Women's health*, 2 (30), pp. 54–60. (in Ukrainian)
18. Priluc'ka A. (2003) *Comparative assessment of methods of treatment of septic wounds in obstetric practice* (PhD Thesis), Kiev, 170 p. (in Ukrainian)
19. Prohorova M., Bichkova N. (2010) Experience of the clinical use of beta-glucan in children with acute respiratory viral infection and ARVI complicated by broncho-obstructive syndrome. *Immunology and allergology*, 1, pp. 44–47. (in Ukrainian)
20. Romashchenko O., Yakovenko L., Mironenko N. (2015) Pelvic inflammatory disease in sexually active adolescent girls as a cause of reproductive dysfunction in women of childbearing age. *Women's Health*, 6 (102), pp. 167–171. (in Ukrainian)
21. Romanenko T., Krotik O., Mitina O. (2019) Reproductive health of a mating couple with a history of urogenital infections. *Women's health*, 4 (140), pp. 82–91. (in Ukrainian)
22. Ringach N. (2010) Enhancing Reproductive Health of Population as a Focus on Improving Realization of Prenatal Activity. *Medix antiaging*, 3, pp. 46–50. (in Ukrainian)
23. Kuznecova L., Kuznecova A., Yurkina A., Kravchenko E. (2013) Cytokine content in serum of pollen allergy patients before and after treatment with ASIT - Immufix (Wellmune beta-glucan). *Immunology and allergology*, 3, pp. 26–33. (in Russian)
24. Tolstanova G. (2018) *Endometrial pathology in women with unrealized reproductive function: diagnostics and treatment for sterility* (PhD Thesis), K. (in Ukrainian)
25. Himich T. (2014) Use of beta-glucans as immunomodulatory therapy in frequently and persistently ill patients. *Modern Paediatrics*, 5, pp. 106–110. (in Russian)
26. Shcherbina M., Shevchenko T., Kudryavceva V. (2017) Effects of «Beta-immun» on indices of erydiation and state of the immune system in patients with Helicobacter pylori-associated gastritis. *Modern gastroenterology*, 4, pp. 90–96. (in Russian)
27. Filipyuk D. (2016) Chronic viral diseases as the cause of inflammatory processes of female reproductive organs and sterility. *Topical issues in paediatrics, obstetrics and gynaecology*, 2, pp. 106–110. (in Ukrainian)
28. Brown G.D., Gordon S. (2001) Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature*, vol. 413 (6851), pp. 36–37.
29. Brown G.D., Taylor P.R., Reid D.M. (2002) Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. *J. Exp. Med.*, vol. 196 (3), pp. 407–412.
30. Doll M., Hauss R., Spermezan R. (2005) Anwendungsbeobachtung: Immunmodulierende Wirkung von (1,3),(1,6)β-D-Glucan«Gezeigt an der Neopterin» und «Defensin» Synthese. *Naturheilverfahren*, vol. 5, pp. 676–681.
31. Feldman S., Schwartz H., Kalman D. (2009) Randomized Phase II. Clinical Trials of Wellmune WPG for Immune Support During Cold and Flu Season. *Journal of Applied Research*, 9, pp. 20–42.
32. Fuller R., Moore M.V., Lewith G. (2017) Yeast-derived β-1,3/1,6 glucan, upper respiratory tract infection and innate immunity in older adults. *Nutrition*, 39–40, pp. 30–35.
33. Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G. (2008) Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, vol. 140 (1), pp. 3–11.
34. Jin'Y., Li P., Wang F. (2018) β-glucans as potential immunoadjuvants; A review on the adjuvancity, structure-activity relationship and receptor recognition properties. *Vaccine*, 36 (35), pp. 5235–5244.
35. Ho H.V., Sievenpiper J.L., Zurbau A. (2016) The effect of oat β-glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, and apo B for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Nutr.*, 116 (8), pp. 1369–1382.
36. Moyad M.A., Robinson L.E., Zawada E.T. (2010) Immunogenic yeast-based fermentate for cold/flu-like symptoms in nonvaccinated individuals. *J. Altern Complement Med.*, 16 (2), pp. 213–218.
37. Moyad M.A., Robinson L.E., Zawada E.T. (2008) Effects of a modified yeast-based supplement on cold/flu symptoms. *Urol. Nurs.*, 28 (1), pp. 50–55.
38. Young S.H., Ye J., Frazer D.G. (2001) Molecular mechanism of tumor necrosis factor-α production in 1³-β-D-glucan (zymosan)-activated macrophages. *J. Biol. Chem.*, vol. 276 (23), pp. 20781–20787.
39. Nalam R.L. (2010) Local signalling environments and human male infertility: what we can learn from mouse models. *Expert Rev Mol Med.*, vol. 12, p. e15.
40. Lehne G., Haneberg B., Gaustad P. (2006) Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 143 (1), pp. 65–69.
41. Sugiyama A., Hata S., Suzuki K. (2010) Oral administration of paramylon, a beta-1,3-D-glucan isolated from *Euglena gracilis* Z inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 72 (6), pp. 755–763.
42. Samuelsen A.B., Schrezenmeir J., Knutsen S.H. (2014) Effects of orally administered yeast beta-glucans a review. *Mol. Nutr Food Res.*, 58 (1), pp. 183–193.
43. Sapena Grau, Pico Sirvent (2012) *Poster presented at XVIII National Pharmaceutical Congress in Santander, Spain.*
44. Stier H., Ebbeskotte V., Gruenwald J. (2014) Immunomodulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1.6-D-glucan. *Nutr. J.*, 13: 38.
45. Siyen S.S. (2001) *Neuroendocrinology reproduction*. Reproductive Endocrinology, WB Saunders.
46. Tremellen K. (2008) Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum. Reprod. Update*, vol. 14, no 3, pp. 243–258.
47. Woo Y.I., Park B.J., Kim H.L. (2010) The biological activities of (1,3)-(1,6)-beta-D-glucan and porous electrospun PLGA membranes containing beta-glucan in human dermal fibroblasts and adipose tissue-derived stem cells. *Biomed. Mater.*, vol. 5 (4), pp. 044–109.

Подана/Submitted: 10.11.2021

Принята/Accepted: 06.12.2021

Контакты/Contacts: alla_med@list.ru