

# Влияние соединения, коррелирующего с активной гексозой, на сезонные колебания иммунной компетентности у здоровых субъектов

Journal of Evidence-Based  
Complementary & Alternative  
Medicine 2015, Vol. 20(1) 28-34  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/2156587214555573  
cam.sagepub.com



Jun Takanari<sup>1</sup>, Yosuke Hirayama, PhD<sup>1</sup>, Kohei Homma, PhD<sup>1</sup>, Takehito Miura, PhD<sup>1</sup>, Hiroshi Nishioka, PhD<sup>1</sup>, and Takahiro Maeda, PhD

## Абстракт

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить влияние потребления активных соединений, коррелирующих с гексозой, на иммунную компетентность у здоровых добровольцев. Тридцать четыре субъекта были рандомизированы для получения плацебо или активного соединения, коррелирующего с гексозой, в дозе 1,0 г/день в течение 4 недель в начале зимы. Активность естественных клеток-киллеров была значительно увеличена в обеих группах в течение периода исследования, количество естественных клеток-киллеров, однако, не изменилось в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, в то время как в группе плацебо наблюдалось заметное снижение. Кроме того, показатель иммунологической активности, показатель общей иммунной компетентности, сохранялся в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, хотя показатель группы плацебо снижался в течение периода тестирования. Эти результаты свидетельствуют о том, что постоянное потребление активных соединений, коррелирующих с гексозой, поддерживало иммунную компетентность в отношении сезонных изменений.

## Ключевые слова

соединение коррелирующее с активной гексозой, иммунитет, сезонные изменения, естественные клетки-киллеры, показатель иммунологической активности

Получено 7 июля 2014 г. Принято к публикации 26 августа 2014 г.

## Введение

Иммунная система человека играет важную роль в защите хозяина. Если в организме человека происходит инвазия патогенных бактерий и вирусов, то иммунные системы, такие как врожденный и адаптивный иммунитет, служат для защиты от патогенов. Имунокомпетентные клетки, такие как лимфоидные клетки (В-клетки, Т-клетки, естественные клетки-киллеры и др.), гранулоцитарные клетки (эозинофилы,

нейтрофилы, базофилы и другие) и антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, моноциты, дендритные клетки и др.) участвуют в защитной реакции. Однако на активность этих клеток влияют различные факторы, включая старение, недоедание и различные стрессоры.<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Amino Up Chemical Co, Ltd, Sapporo, Japan

### Corresponding Author:

Takahiro Maeda, PhD, Amino Up Chemical Co, Ltd, Sapporo, Hokkaido, 363-32 Shin-ei, Kiyota, Sapporo, 004-0839 Japan.  
Email: maeda@aminoup.co.jp

Также считается, что сезонные изменения изменяют иммунную функцию. Показано, что зимой она в целом уменьшается под действием различных факторов. В исследованиях сезонных моделей инфекционных заболеваний человека сообщается, что многие из них наиболее эпидемичны зимой.<sup>4,5</sup> Предполагается, что более высокая заболеваемость зимой связана с температурой воздуха. Предполагается, что носовые дыхательные пути наиболее охлаждаются и восприимчивы к холоду. Таким образом, мукоцилиарный клиренс и иммунный ответ носовых дыхательных путей нарушаются.<sup>6</sup> При низкой температуре симпатическая нервная активность стимулируется как гомеостатическая реакция, и количество гранулоцитов увеличивается, что приводит к увеличению секреции адреналина и норадреналина из надпочечников. Хотя активация симпатической нервной системы способствует повышению температуры тела для поддержания гомеостаза в качестве противодействия, секреция адреналина и норадреналина приводит к увеличению числа гранулоцитов, несущих адреналиновый рецептор.<sup>7</sup> Увеличенные гранулоциты генерируют активные формы кислорода, которые предрасполагают к воспалению в каждой ткани и слизистой оболочке.<sup>8,9</sup> Местный иммунный ответ подавляется воспалением слизистой оболочки полости рта и кишечника и связан с повышенным риском инфицирования.<sup>7</sup> Также известно, что количество естественных клеток-киллеров уменьшается за счет адаптивного ответа на низкие температуры в зимний период.<sup>10</sup> Для активизации иммунной компетентности желательнее устранить факторы, вызывающие снижение активности иммунокомпетентных клеток. Прием иммуномодулирующих нутрицевтиков является одним из нескольких способов активировать иммунную функцию.

Однако трудно оценить влияние иммуномодулирующих нутрицевтиков на здоровых людей. Иммуномодулирующий эффект функциональных пищевых продуктов едва заметен у здоровых людей, так как исходный уровень иммунной компетентности здоровых людей, как правило, сохраняется на высоком уровне. Для комплексной оценки иммунной компетентности Hirokawa et al<sup>11,12</sup> описали метод всесторонней оценки иммунной

функции с использованием нескольких параметров, связанных с Т-клетками, а не только путем измерения уровня цитокинов и/или количества иммунокомпетентных клеток. В этом методе в качестве критериев используются 7 или 8 параметров, значительно снижающихся в результате старения или стресса, которые объединяются в качестве оценки иммунитета. Стандартизация показателей иммунитета осуществляется с использованием базы данных, которая создается на основе измерения иммунологических показателей у многих здоровых лиц. Эта система баллов позволяет точно измерить незначительные различия в иммунной компетентности здоровых субъектов, а результаты отображаются в виде баллов иммунологической активности.

Существуют различные виды функциональных пищевых продуктов, которые проявляют иммуномодулирующее действие, одним из которых является активное гексозоподобное соединение, представляющее собой смесь полисахаридов, аминокислот, липидов и минералов, полученных из мицелиальной культуры базидиомицета *Lentinula edodes*. Соединение, коррелирующее с активной гексозой, продемонстрировало положительное влияние на различные параметры иммунной функции как у грызунов<sup>13–17</sup>, так и у человека.<sup>18–20</sup> - группа фунтов была значительно выше после 4-недельного приема активного соединения, коррелирующего с гексозой, по сравнению с исходным уровнем и с группой плацебо. <sup>21</sup> В клинических испытаниях на здоровых пожилых людях в течение 30 дней результаты показали, что усиливают CD4+ и CD8+ Т-клеточный иммунный ответ за счет увеличения продукции цитокинов, интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  Т-клетками. к вакцине против гриппа В в клинических испытаниях добавление активного гексозного коррелированного соединения в течение 3 недель после вакцинации показало значительное увеличение титра антител и CD8+ Т-клеток при сравнении с контрольной группой. В этом исследовании мы провели пилотное исследование для оценки влияния активного соединения, коррелирующего с гексозой, на сезонное подавление иммунной компетентности у здоровых людей.

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-

контролируемое клиническое исследование у здоровых лиц в холодное время года, склонное к угнетению иммунной компетентности.

Система оценки иммунитета Хирокавы использовалась для всесторонней оценки иммунной компетентности здоровых людей между группами активного соединения, коррелирующего с гексозой, и группами плацебо.

## **Материалы и методы**

### ***Дизайн исследования***

Текущее исследование представляло собой 4-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах. Первичной конечной точкой исследования была оценка иммунной функции (активность естественных клеток-киллеров и показатель иммунологической активности; см. объяснение ниже).

Это исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, и все процедуры с участием людей были одобрены Советом по этике университета Хоккайдо (Эбецу, Япония). От всех субъектов были получены действительные информированные письменные согласия.

### ***Участники исследования***

В исследование были включены здоровые взрослые добровольцы, которые субъективно ощущали ежедневную усталость. Субъекты были исключены из исследования на основании следующих критериев: серьезные заболевания в анамнезе, текущее использование любых назначенных лекарств и добавок для повышения иммунитета, любое диагностированное заболевание, которое могло бы исказить оценку безопасности, наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на продукты питания и беременность. Тридцать четыре субъекта были случайным образом распределены с использованием исходной активности естественных клеток-киллеров на 2 группы: группа, получавшая коррелированное потребление активной гексозы (возрастной диапазон 31–73 года, средний возраст 54,8 года) и группа плацебо (возрастной диапазон

30–30 лет). 73 года, средний возраст 54,2 года).

Все испытуемые принимали по 4 капсулы активного соединения, коррелирующего с гексозой (250 мг/капсула) или плацебо (только декстрин 250 мг/капсула), ежедневно в течение 4 недель в период с ноября по декабрь 2013 г. Осмотр проводился 2 раза, непосредственно перед приемом и через 4 недели после начала забора пробы. Всем испытуемым был проведен анализ периферической крови и анкетирование методом визуальной аналоговой шкалы (см. объяснение ниже).

### ***Пищевые добавки***

Лиофилизированный порошок, связанный с активным гексозным соединением, был промышленно изготовлен Amino Up Chemical Co, Ltd (Саппоро, Хоккайдо, Япония).<sup>24,25</sup> Мицелий гриба *Lentinula edodes* культивировали в жидкой среде, а затем обрабатывали путем стерилизации и лиофилизации до конечного состояния мелкозернистого порошка активного гексозоподобного соединения в соответствии со стандартами системы управления качеством ISO 9001: 2008 и ISO 22000: 2005 и надлежащей производственной практикой Японской ассоциации пищевых продуктов для здоровья и питания.

### ***Активность естественных клеток-киллеров***

Активность естественных клеток-киллеров оценивали с помощью анализа высвобождения хрома-51 для измерения радиоактивности, высвобождаемой из клеток-мишеней K562, нагруженных хромом-51. Этот анализ был проведен компанией SRL Inc (Токио, Япония) вслепую.

### ***Оценка иммунологической силы***

Эта оценка, разработанная Hirokawa et al.<sup>12</sup>, была рассчитана на основе анализа субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии. Это метод оценки общей силы иммунитета путем подсчета различных иммунных индексов, включая количество Т-клеток, CD8+ CD28+ Т-клеток, нативных Т-клеток, В-клеток и

естественных киллеров, соотношение CD4/CD8 Т-клеток и наивных/наивных клеток, соотношение Т-клеток памяти. Каждый иммунный индекс индивидуально оценивается по трем уровням (1 — «требуется улучшения», 2 — «требуется наблюдения» и 3 — «безопасен»). Оценка иммунологической активности определялась по сумме 7 баллов индекса и, следовательно, колебалась от 7 до 21,26.

### ***Полный анализ крови***

Цельную периферическую кровь собирали из локтевой вены каждого субъекта. Полный анализ крови выполняли в медицинском центре Информационного университета Хоккайдо и оценивали эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты и дифференциальный подсчет лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и т.д.). базофил).

### ***Визуальная аналоговая шкала***

Испытуемые отмечали свое восприятие текущего состояния предметов на 100-миллиметровых горизонтальных линиях, закрепленных словесными описаниями состояния на каждом конце.<sup>27</sup> Оценка по визуальной аналоговой шкале определялась путем измерения в миллиметрах от левого конца линии до точки, отмечен.

В этом исследовании оценивались 7 пунктов, касающихся стресса и усталости: возбуждение, настроение, мотивация, самочувствие, физическая усталость, концентрация и аппетит.

### ***Статистический анализ***

Критерий знакового ранга Уилкоксона использовался для определения того, была ли значимой разница между до (до) и после (после) 4 недель приема. Также изменения между группами сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Значение P менее 0,05 считалось значимым, а значение P менее 0,10, но более 0,05 считалось имеющим тенденцию. Эти анализы были выполнены с использованием статистического программного обеспечения StatView версии 4.5. Результаты выражены как среднее + стандартная ошибка.

## **Полученные результаты**

### ***Общие характеристики субъектов исследования***

Среди включенных субъектов (n = 1/4 34) 1 субъект в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, выбыл из-за несоблюдения режима приема капсул, и 33 субъекта завершили исследование. В течение 4-недельного исследования субъекты не сообщали о серьезных побочных эффектах для здоровья или каких-либо общих проблемах со здоровьем из-за активного соединения, коррелирующего с гексозой, или добавки плацебо, и соблюдение составило более 85%.

В таблице 1 представлены общие параметры, измеренные на исходном уровне исследования. Статистически значимых различий по всем характеристикам испытуемых между группами плацебо и активной гексозы не было.

### ***Количество и активность естественных клеток-киллеров***

Как показано в таблице 2, количество естественных клеток-киллеров не изменилось в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, в то время как в группе плацебо оно имело тенденцию к снижению (P 1/4 0,0526). Активность НК-клеток была значительно повышена в группах, получавших плацебо и активную гексозу (P 1/4 .0230 и P 1/4 .0053 соответственно) в течение периода исследования. Повышенные уровни активности естественных клеток-киллеров до и после вмешательства были выше в группе, получавшей активное коррелированное соединение с гексозой, чем в группе плацебо, но это не было статистически значимым.

### ***Оценка иммунологической силы***

В таблице 2 также показана оценка иммунологической активности между группой соединений, коррелирующих с активной гексозой, и группой плацебо до и после вмешательства. Исходные уровни этих показателей иммунологической

**Таблица 1.** Демографический профиль субъектов исследования в группах плацебо и АНСС.

Переменная	Плацебо	АНСС
Размер выборки (n)		
Всего	18	15
Мужчины	6	4
Женщины	12	11
Возраст		
Среднее $\pm$ SE	54.2 $\pm$ 2.8	53.6 $\pm$ 3.3
Диапазон	30 - 73	31 - 73
Медиана	56	51
Рост $\pm$		
Среднее $\pm$ SE	160.2 $\pm$ 2.0	160.9 $\pm$ 2.4
Диапазон	146.9 - 177.5	148.7 - 177.1
Медиана	156.5	160.7
Вес $\pm$		
Среднее $\pm$ SE	57.2 $\pm$ 12.3	59.6 $\pm$ 2.6
Диапазон	44.3 - 86.4	42.0 - 81.8
Медиана	54.3	59.1

Сокращения: АНСС, соединение, коррелирующее с активной гексозой; SE, стандартная ошибка.

активности существенно не различались между двумя группами.

После вмешательства показатель иммунологической активности не изменился в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, в то время как в группе плацебо он значительно снизился (P 1/4 0,0053). Более того, изменения показателей иммунологической активности заметно различались между обеими группами (P 1/4 0,0338).

### ***Полный анализ крови***

Изменения в общем анализе крови с гематологическими параметрами и параметрами дифференциального подсчета по 5 частям между группой активного соединения, коррелирующего с гексозой, и группой плацебо до и после вмешательства суммированы в таблице 3. Исходные уровни этих данных существенно не отличались между двумя группами.

После вмешательства в группе плацебо процент нейтрофилов значительно увеличился (P 1/4 ,0090), а % лимфоцитов значительно снизился (P 1/4 ,0117). С другой стороны, в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, процент параметров дифференциального подсчета не показал каких-либо существенных различий

в течение периода вмешательства. Однако изменения как нейтрофильных, так и лимфоцитарных параметров значительно различались между двумя группами (P 1/4 0,0190 и P 1/4 0,0201 соответственно).

### ***Визуальная аналоговая шкала***

На фигурах 1А и В показаны результаты визуальной аналоговой шкалы в группе плацебо и группе АНСС, соответственно. Шесть из 7 пунктов визуальной аналоговой шкалы в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, немного улучшились по сравнению с группой плацебо.

В частности, 1 пункт «Концентрация» показал значительное улучшение между до и после приема в группе соединений, коррелирующих с активной гексозой (P 1/4 0,0380). В группе плацебо не было значительного улучшения.

**Таблица 2.** Сравнение количества NK-клеток, активности NK и SIV между группами плацебо и АНСС, а также до и после приема.

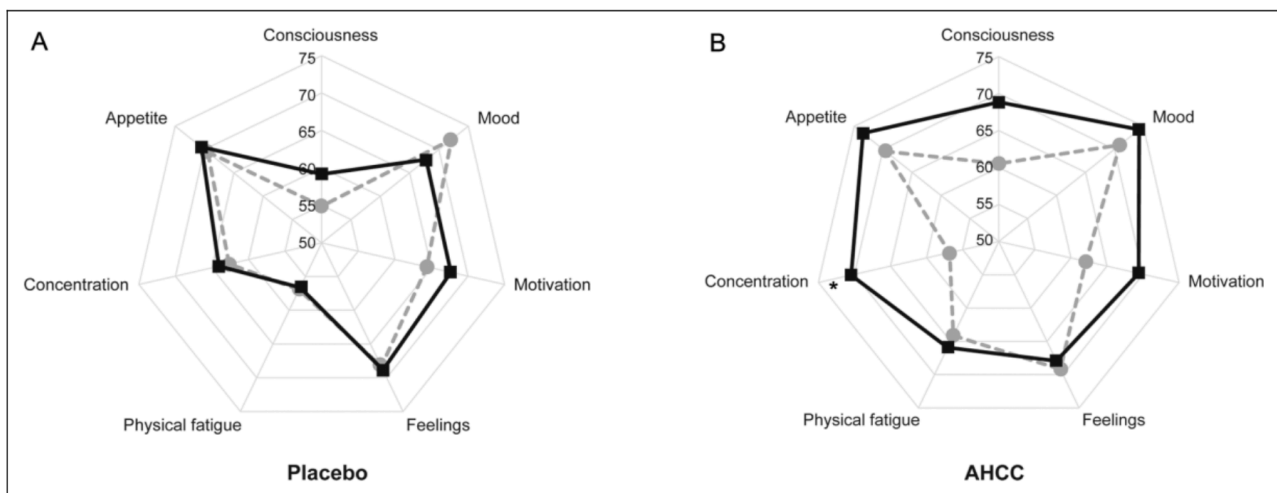
Переменная	Плацебо			АНСС		
	До	После	△	До	После	△
NK-клетки (/мл)	201.6±24.0	157.1±16.9***	-44.6±22.0	155.5±21.7	137.7±17.7.	-17.9±11.2
Актив.NK(%)	36.9±2.8	42.4±3.2*	5.5±2.3	34.6±2.7	44.3±3.1**	9.7±2.2
SIV	16.7±0.5	15.5±0.5**	-1.2±0.3	15.9±0.6	15.7±0.5	-0.2±0.4 <sup>y</sup>

Сокращения: NK, натуральный киллер; SIV, балл иммунологической активности; АНСС, соединение, коррелирующее с активной гексозой; SE, стандартная ошибка. Значения средние ± SE. \*P < 0,05 и \*\*P < 0,01 указывают на значительную разницу между до и после приема в каждой группе, в то время как \*\*\*P < 0,1 указывает на тенденцию к различиям. уP < 0,05 указывает на значительную разницу между группой плацебо и группой АНСС.

**Таблица 3.** Сравнение общего анализа крови, включая дифференциальное количество лейкоцитов, между группой плацебо и группой АНСС.

Переменная	Плацебо			АНСС		
	До	После	△	До	После	△
Эритроциты(10 <sup>4</sup> /мл)	447.4±8.9	447.3±9.8	-0.1±4.1	450.5±9.7	445.8±10.9	-4.7±4.7
Гемоглобин (г/дл)	13.7±0.3	13.7±0.3	0.0±0.1	13.8±0.3	13.7±0.3	-0.1±0.2
Гематокрит (%)	40.6±0.8	41.3±0.9.	0.7±0.5	40.5±0.8	40.9±0.9	0.4±0.5
Тромбоциты (10 <sup>4</sup> /мл)	25.4±1.7.	25.9±1.4	0.6±0.5	22.9±1.1	24.1±1.4*	1.2±0.5
Лейкоциты (10 <sup>3</sup> /мл)	5.5±0.3	5.7±0.3	0.2±0.2	5.9±0.5	5.2±0.3	-0.7±0.4
Дифференциальный подсчет лейкоцитов						
Нейтрофилы (%)	58.2±2.3	61.8±2.1**	3.6±1.2	60.7±2.4	59.9±2.7	-0.7±1.0 <sup>y</sup>
Лимфоциты (%)	33.7±2.3	30.6±2.1*	-3.1±1.1	31.3±2.5	31.9±2.7	0.7±0.9 <sup>y</sup>
Моноциты (%)	4.5±0.2	4.2±0.2	-0.3±0.2	4.8±0.5	4.7±0.4	-0.1±0.3
Эозинофилы (%)	3.0±0.6	2.8±0.5	-0.2±0.3	2.7±0.4	2.7±0.4	0.0±0.3
Базофилы (%)	0.6±0.1.	0.5±0.1	-0.1±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1	0.1±0.1

Сокращения: ОАК, общий анализ крови; АНСС, соединение, коррелирующее с активной гексозой; SE, стандартная ошибка. Значения средние ± S.E. \* P < 0,05 и \*\* P < 0,01 указывают на значительную разницу между до и после приема в каждой группе. уP < 0,05 указывает на значительную разницу между группами плацебо и АНСС.



**Рисунок 1.** Влияние приема АНСС на 7 пунктов, связанных со стрессом и усталостью, возбуждением, настроением, мотивацией, самочувствием, физической усталостью, концентрацией и аппетитом, до (серая и пунктирная линия) и после (черная и сплошная линия) вмешательства. (А) и (В) показывают группу плацебо и АНСС соответственно. \*  $P < 0,05$  указывает на значительную разницу между до и после приема. Аббревиатура: АНСС, активное соединение, коррелирующее с гексозой.

## Дискуссия

В этом исследовании мы провели пилотное клиническое исследование с привлечением здоровых субъектов с начала до середины зимы, чтобы выяснить, модулирует ли активное гексозное соединение сезонные колебания иммунитета.

Количество естественных киллеров и их активность оценивались в данном исследовании как один из основных факторов врожденного иммунитета, обеспечивающий первоначальную защиту от возбудителя.

Активность естественных клеток-киллеров контролируется специфическими сигнальными молекулами, такими как интерферон- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  и интерлейкин-2,28,29 согласуется с сообщением о том, что число естественных клеток-киллеров уменьшается зимой.<sup>10</sup> В группе, получавшей активное соединение, коррелирующее с гексозой, наблюдалось снижение числа естественных клеток-киллеров, но разница не была существенной, что позволяет предположить, что соединение, коррелирующее с активной гексозой, поддерживало естественное число клеток-киллеров. учитывать сезонное

снижение. Активность естественных клеток-киллеров значительно увеличилась в обеих группах, что можно считать противодействием уменьшению числа естественных клеток-киллеров. Увеличение уровня было выше в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, чем в группе плацебо. Эти результаты свидетельствуют о том, что соединение, коррелирующее с активной гексозой, ослабляет сезонное снижение количества естественных клеток-киллеров и, кроме того, повышает активность естественных клеток-киллеров на клетку. Оценка результатов иммунологической активности показала, что иммунная компетентность не изменилась в группе активного соединения, коррелирующего с гексозой, в то время как группа плацебо продемонстрировала значительное снижение в течение периода исследования (таблица 2). Было высказано предположение, что активное соединение, коррелирующее с гексозой, поддерживает общий иммунитет против подавления иммунитета, вызванного сезонными изменениями.

Предполагаемый поддерживающий эффект активного соединения, коррелирующего с гексозой, также подтверждается тем

результатом, что изменение показателя иммунологической активности в каждой группе значительно различалось при сравнении между группами. Подсчет нейтрофилов и лимфоцитов также является классическим и важным показателем иммунокомпетентности. Баланс между нейтрофилами и лимфоцитами поддерживается вегетативной нервной системой в общем состоянии<sup>30</sup>.

Однако он может нарушаться различными стрессорами, одним из факторов которых является изменение климата. Abo и соавт. [31] сообщили, что при сравнении количества гранулоцитов и лимфоцитов в более холодных северных районах и в более южных более теплых районах наблюдалась тенденция к тому, что гранулоциты были выше, а лимфоциты ниже у субъектов из северных более холодных районов. Также сообщается, что лимфоциты уменьшаются при понижении температуры.<sup>32</sup> В этом исследовании, проведенном в начале зимы, группа плацебо показала значительные изменения в увеличении нейтрофилов и уменьшении лимфоцитов по сравнению до и после приема, которые считаются разумное изменение периода исследования (таблица 3).

Это изменение, заключающееся в том, что нейтрофилы доминируют над лимфоцитами, считается стрессовым состоянием<sup>33</sup> и может быть вызвано изменением температуры в период исследования.<sup>32</sup>

Однако количество обеих иммунных клеток не изменилось в группе соединений, коррелирующих с активной гексозой, что позволяет предположить, что оно способствовало поддержанию гомеостаза нейтрофилов/лимфоцитов.

Этот поддерживающий гомеостаз эффект соединения, коррелирующего с активной гексозой, также подтверждается результатами, согласно которым изменения обеих клеток в каждой группе значительно различались между группами. Кроме того, поскольку вегетативный нерв участвует в балансе нейтрофилов/лимфоцитов, активное коррелирующее соединение с гексозой может влиять на статус вегетативного нерва.

В недавних исследованиях сообщалось, что стресс индуцирует нейровоспаление и вызывает беспокойство.<sup>34</sup> Также предполагается, что иммуномодуляция эффективна при лечении шизофрении и расстройств настроения.<sup>35</sup> Результаты визуальной аналоговой шкалы показали, что соединение, коррелирующее с активной гексозой, улучшало показатели настроения в период исследования. ; особенно «концентрация» была значительно улучшена в группе соединений, коррелирующих с активной гексозой (рис. 1B).

Эти результаты могут быть объяснены предполагаемым механизмом иммуномодулирующего действия активного соединения, коррелирующего с гексозой. Для полной картины необходимы дальнейшие исследования.

## **Вывод**

В заключение было высказано предположение, что непрерывный прием внутрь АНСС, может поддерживать иммунную компетентность против сезонных изменений и снижения температуры. Также предполагается потенциал активного соединения, коррелирующего с гексозой, для модуляции вегетативного нервного баланса. Результаты этого клинического испытания свидетельствуют о том, что активное соединение, связанное с гексозой, способствует предотвращению жалоб в зимние месяцы, таких как простуда и грипп.

## **Благодарности**

Мы хотели бы поблагодарить Северный центр развития науки и технологий (Саппоро, Япония) за предоставление финансовой помощи.

## **Вклад авторов**

JT, YH и TM участвовали в разработке исследования, внесли свой вклад в анализ данных и подготовили статью. KH подготовил статью. TM и XH руководили экспериментом. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант статьи.



## Заявление о конфликте интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи.

## Финансирование

Авторы сообщили о получении следующей финансовой поддержки для исследования, написания и/или публикации этой статьи:

Эта работа была поддержана исследовательским грантом Северного центра развития науки и технологий (Саппоро, Япония).

## Этическое одобрение

Это исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, и все процедуры с участием людей были одобрены Советом по этике университета Хоккайдо (Эбецу, Япония). От всех субъектов были получены действительные информированные письменные согласия.

## References

1. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:875-887.
2. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004;130:601-630.
3. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1119-1128.
4. Curwen M. Excess winter mortality in England and Wales with special reference to the effects of temperature and influenza. In: Charlton J, Murphy M, eds. *The Health of Adult Britain 1841- 1994.* London, UK: The Stationery Office; 1997:205-216.
5. Nelson RJ. Seasonal immune function and sickness responses. *Trends Immunol.* 2004;25:187-192.
6. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol.* 2002;122: 183-191.
7. Abo T, Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases, and inflammatory bowel diseases. *Ther Apher.* 2002;6:348-357.
8. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci.* 1988;33(3 suppl):6S-15S.
9. Robinson CE, Kottapalli V, D'Astice M, Fields JZ, Winship D, Keshavarzian A. Regulation of neutrophils in ulcerative colitis by colonic factors: a possible mechanism of neutrophil activation and tissue damage. *J Lab Clin Med.* 1997;130:590-602.
10. Le'vi FA, Canon C, Touitou Y, Reinberg A, Mathe' G. Seasonal modulation of the circadian time structure of circulating T and natural killer lymphocyte subsets from healthy subjects. *J Clin Invest.* 1988;8:407-413.
11. Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y, Kitagawa M. Proper assessment and restoration of immunological function for the improvement of QOL and elongation of healthy lifespan in the elderly. In: Sinigoj G, Jones G, Hirokawa K, Linhart S, eds. *The Impact of Ageing: A Common Challenge for Europe and Asia.* Vienna, Austria: Lit Verlag; 2007:363-372.
12. Hirokawa K, Utsuyama M, Ishikawa T, et al. Decline of T cell-related immune functions in cancer patients and an attempt to restore them through infusion of activated autologous T cells. *Mech Ageing Dev.* 2009;130:86-91.
13. Aviles H, Belay T, Vance M, Sun B, Sonnenfeld G. Active hexose correlated compound enhances the immune function of mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. *J Appl Physiol.* 2004;97:1437-1444.
14. Aviles H, O'Donnell P, Orshal J, Fujii

- Sun B, Sonnenfeld G. Active hexose correlated compound activates immune function and reduces bacterial load in a murine model of intramuscular infection. *Am J Surg*. 2008;195:537-545.
15. Gao Y, Zhang D, Sun B, Fujii H, Kosuna K, Yin Z. Active hexose correlated compound enhances tumor surveillance through regulating both innate and adaptive immune responses. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55:1258-1266.
16. Burikhanov RB, Wakame K, Igarashi Y, Wang S, Matsuzaki S. Suppressive effect of active hexose correlated compound (AHCC) on thymic apoptosis induced by dexamethasone in the rat. *Endocr Regul*. 2000;34:181-188.
17. Matsushita K, Kuramitsu Y, Ohiro Y, et al. Combination therapy of active hexose correlated compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 1998;9:343-350.
18. Matsui Y, Uhara J, Satoi S, et al. Improved prognosis of post-operative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study. *J Hepatol*. 2002; 37:78-86.
19. Ritz BW. Active hexose correlated compound (AHCC) and immune outcomes in humans: a review. *Nat Med J*. 2011;3:3-7.
20. Ghoneum M, Wimbley M, Salem F, McKlain A, Attallah N, Gill G. Immunomodulatory and anticancer effects of active hemicellulose compound (AHCC). *Int J Immunother*. 1995;21:23-28.
21. Terakawa N, Matsui Y, Satoi S, et al. Immunological effect of active hexose correlated compound (AHCC) in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Cancer*. 2008;60:643-651.
22. Yin Z, Fujii H, Walshe T. Effects of active hexose correlated compound on frequency of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells producing interferon- $\gamma$  and/or tumor necrosis factor- $\alpha$  in healthy adults. *Hum Immunol*. 2010;71:1187-1190.
23. Roman BE, Beli E, Duriancik DM, Gardner EM. Short-term supplementation with active hexose correlated compound improves the antibody response to influenza B vaccine. *Nutr Res*. 2013; 33:12-17.
24. Miura T, Kitadate K, Nishioka H, Wakame K. Basic and clinical studies on active hexose correlated Compound. In Bagchi D, Lau FC, Ghosh DK, eds. *Biotechnology in Functional Foods and Nutraceuticals*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2010;51-59.
25. Okuyama T, Yoshigai E, Ikeya Y, Nishizawa M. Active hexose correlated compound extends the lifespan and increases the thermotolerance of nematodes. *Funct Food Health Dis*. 2013;3: 166-182.
26. Utsuyama M, Kikuchi Y, Kitagawa M, Hirokawa K. Scoring of immunological vigor: trial assessment of immunological status as a whole for elderly people and cancer patients. In Pawelec G, ed. *Immunosenescence*. Austin, TX: Landes Bioscience; 2007:15-23.
27. Reips UD, Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS generator. *Behav Res Methods*. 2008;40:699-704.
28. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon- $\gamma$  and its receptor. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:571-611.
29. Lehmann C, Zeis M, Uharek L. Activation of natural killer cells with interleukin 2 (IL-2) and IL-12 increases perforin binding and subsequent lysis of tumour cells. *Br J Haematol*. 2001;114:660-665.
30. Suzuki S, Toyabe S, Moroda T. Circadian rhythm of leucocytes and lymphocyte subsets and its possible correlation with the function of the autonomic nervous system. *Clin Exp Immunol*. 1997;110:500-508.
31. Abo T, Fukuda M, Honda S, et al. Environmental factors affecting the life span of men and women. *Biomed Res*. 1997;18:265-271.
32. Abo T, Miller CA, Cloud GA, Blach CM. Annual stability in the levels of lymphocyte subpopulations identified by monoclonal antibodies in blood of healthy individuals. *J Clin Immunol*. 1985;5:13-20.
33. Tsukahara A, Tada T, Suzuki S, et al. Adrenergic stimulation simultaneously induces the expansion of granulocytes and extrathymic T cells in mice. *Biomed Res*. 1997;18:237-246.
34. Wohleb ES, Patterson JM, Sharma V, Quan N, Godbout JP, Sheridan JF.