

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci697082>

EDN: LBFCUY



Протективная роль грибных β -D-глюканов в развитии психоэмоциональных осложнений у больных среднетяжёлой формой COVID-19: рандомизированное клиническое исследование

Е.В. Безрукова¹, В.Г. Конусова², Е.В. Воробейчиков², В.К. Артюшкина¹, С.А. Артюшкин¹, В.С. Яксун¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Полифарм, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Показано, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19), помимо поражения лёгких, часто сопровождается психоневрологическими симптомами. Однако реабилитация пациентов не только после перенесённого COVID-19, но и после других вирусных инфекций до настоящего времени остаётся серьёзной проблемой практической медицины.

Цель исследования. Проанализировать влияние грибных β -глюканов на психический и физический статус пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в острый и ранний постковидный период.

Методы. В исследование включены 60 человек (22 мужчины и 38 женщин в возрасте от 26 до 74 лет) с COVID-19, подтверждённым с помощью полимеразной цепной реакции и компьютерной томографии лёгких. Пациенты рандомизированы на две группы по 30 человек. Контрольная группа получала стандартное лечение согласно методическим рекомендациям (версия 11 от 07.05.2021) в сочетании с плацебо; в испытываемой группе стандартное лечение дополняли грибными β -глюканами (биологически активная добавка Глюкаферон®). Мониторинг психоэмоционального и физического состояния больных проводили с помощью валидированных опросников: тревожности (GAD-7), депрессии (PHQ-9), общего состояния здоровья и работоспособности (EQ-VAS), утомляемости (VAFS) — в течение 10 дней госпитализации и в течение 28 дней после выписки.

Результаты. В первые дни госпитализации у пациентов преобладали симптомы депрессии и тревожности по сравнению с выраженностью утомляемости. После выписки из стационара больные отмечали постепенное усиление усталости, при этом динамика тревожно-депрессивных симптомов имела обратную направленность. Сравнительный анализ показал, что у лиц, получавших Глюкаферон®, восстановление психоэмоционального состояния происходило быстрее, чем в группе плацебо. Ежедневный приём препарата способствовал снижению выраженности утомляемости к концу периода наблюдения приблизительно в 1,5 раза.

Заключение. Грибные β -глюканы могут рассматриваться как перспективный класс средств, потенциально способных снижать выраженность хронического нейровоспаления и психоневрологических осложнений, ассоциированных с COVID-19, а также предупреждать развитие нейродегенерации. Однако для подтверждения полученных результатов требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; β -глюканы; депрессия; тревожность.

Как цитировать:

Безрукова Е.В., Конусова В.Г., Воробейчиков Е.В., Артюшкина В.К., Артюшкин С.А., Яксун В.С. Протективная роль грибных β -D-глюканов в развитии психоэмоциональных осложнений у больных среднетяжёлой формой COVID-19: рандомизированное клиническое исследование // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 4. С. 184–196. DOI: 10.17816/Ci697082 EDN: LBFCUY

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI697082>

EDN: LBFCUY

Protective Role of Mushroom β -D-Glucans in the Development of Psychoemotional Complications in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Study

Evgenia V. Bezrukova¹, Valentina G. Konusova², Evgeny V. Vorobeychikov²,
Valentina K. Artyushkina¹, Sergei A. Artyushkin¹, Vasilisa S. Yaksun¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Polypharm, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: It has been shown that the novel coronavirus infection (COVID-19), in addition to pulmonary involvement, is frequently accompanied by psychoneurological symptoms. However, rehabilitation of patients after COVID-19, as well as after other viral infections, remains a substantial challenge in clinical practice.

AIM: To analyze the effects of mushroom β -glucans on the mental and physical status of patients with moderate COVID-19 during the acute phase and early post-COVID period.

METHODS: The study included 60 patients (22 men and 38 women aged 26–74 years) with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction and chest computed tomography. Patients were randomized into two groups of 30 individuals each. The control group received standard treatment according to national clinical guidelines (version 11, May 7, 2021) in combination with placebo. In the intervention group, standard therapy was supplemented with mushroom β -glucans (dietary supplement Glucaferon®). The patients' psychoemotional and physical status was assessed using validated questionnaires: anxiety (GAD-7), depression (PHQ-9), general health status and working capacity (EQ-VAS), and fatigue (VAFS) during 10 days of hospitalization and for 28 days after discharge.

RESULTS: During the first days of hospitalization, symptoms of depression and anxiety predominated over fatigue severity. After discharge, patients reported a gradual increase in fatigue, whereas anxiety and depressive symptoms demonstrated an opposite trend. Comparative analysis showed that patients receiving Glucaferon® experienced faster recovery of psychoemotional status compared with the placebo group. Daily administration of the supplement was associated with an approximately 1.5-fold reduction in fatigue severity by the end of the follow-up period.

CONCLUSION: Mushroom β -glucans may be considered a promising class of agents potentially capable of reducing chronic neuroinflammation and psychoneurological complications associated with COVID-19, as well as preventing neurodegenerative processes. However, further studies are required to confirm these findings.

Keywords: coronavirus infection; β -glucans; depression; anxiety.

To cite this article:

Bezrukova EV, Konusova VG, Vorobeychikov EV, Artyushkina VK, Artyushkin SA, Yaksun VS. Protective Role of Mushroom β -D-Glucans in the Development of Psychoemotional Complications in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Study. *Cytokines and Inflammation*. 2025;22(4):184–196. DOI: 10.17816/CI697082 EDN: LBFCUY

ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в период пандемии 2019–2022 гг. продемонстрировала не только высокую контагиозность, но и широкий спектр осложнений, выходящих за рамки первичной респираторной патологии. Особую клиническую и медико-социальную значимость приобрели психоневрологические расстройства, такие как депрессия, тревожность и астенический синдром, которые наблюдаются в острый период болезни, а также формируют картину затяжного постковидного состояния [1]. Более того, одними из наиболее характерных и ранних маркёров COVID-19 являлись аносмия и агевзия, обусловленные поражением обонятельного и вкусового анализаторов [2]. Распространённость этих нарушений среди переболевших остаётся высокой; в настоящем исследовании среди пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 признаки депрессивного спектра отмечались у 43,3% больных, тревожные расстройства — у 33,3%. Эти состояния сопровождаются стойким снижением работоспособности, когнитивными нарушениями («мозговой туман»), эмоциональной лабильностью, что приводит к длительной социальной и профессиональной дезадаптации, создавая значительное экономическое бремя для систем здравоохранения и общества в целом. Патфизиологической основой данных осложнений выступает хроническое нейровоспаление, связанное как с нейроинвазивным потенциалом вируса SARS-CoV-2, так и с системным цитокиновым ответом в результате поступления из периферии в центральную нервную систему (ЦНС) по блуждающему нерву или нарушенному гематоэнцефалическому барьеру провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6), IL-1 β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), — продуцируемых периферическими иммунными клетками [3].

Основными патогенетическими звеньями хронического нейровоспаления являются такие процессы, как воспаление, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и дисбиоз кишечника, представляющие собой потенциальные терапевтические мишени не только для восстановления психоэмоционального состояния больных, перенёвших COVID-19, но также для снижения рисков развития нейродегенеративных заболеваний в будущем [4]. Существующие стандартные терапевтические схемы, направленные преимущественно на купирование острой фазы инфекции, зачастую оказываются недостаточно эффективными для контроля нейровоспалительного процесса и профилактики отдалённых нейродегенеративных рисков, что формирует очевидную потребность в поиске новых патогенетически обоснованных средств реабилитации.

В этом контексте перспективным направлением представляется использование биологически активных соединений с доказанными противовоспалительными и нейромодуляторными свойствами, таких как грибные β -D-глюканы. Несмотря на растущий объём данных об их иммуномодулирующем и антиоксидантном действии [5],

к моменту начала настоящего исследования оставались недостаточно изученными целенаправленные эффекты β -глюканов именно на динамику психоэмоционального статуса и астенических проявлений у пациентов, перенёвших среднетяжёлую форму COVID-19. В частности, отсутствовали работы, выполненные на методологическом уровне слепого плацебо-контролируемого исследования, которые бы объективно, с использованием валидированных международных шкал (GAD-7, PHQ-9, VAFS, EQ-5D), оценивали влияние данной терапии не только в период госпитализации, но и в критическом раннем постковидном периоде (до 4 нед после выписки), когда симптомы утомляемости часто прогрессируют. Таким образом, существует чёткий пробел в доказательной базе, касающийся реабилитационного потенциала грибных полисахаридов в данной клинической ситуации, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования. Его оригинальность заключается в комплексной оценке влияния биологически активной добавки (БАД) Глюкаферон® на ключевые аспекты качества жизни (тревога, депрессия, усталость, общее состояние здоровья) у чётко очерченной когорты пациентов (среднетяжёлая форма COVID-19, штамм «омикрон») в рандомизированном клиническом исследовании, что позволяет верифицировать терапевтический эффект и обсудить его возможные механизмы в контексте модуляции нейровоспаления и окислительного стресса. Натуральное иммуностропное средство Глюкаферон® (свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.11.0003.R.001628.06.20 от 22.06.2020); изготовитель — ООО «НПФ «БИОС»» (Санкт-Петербург, Россия). Содержит следующие компоненты (мг/капс): янтарную кислоту — 100,0; рутин — 40,0; экстракт гриба Вешенки — 25,0; экстракт гриба Рейши — 25,0; бромелайн — 8,0; стеарат кальция — 5,0. Основным действующим иммуномодулирующим ингредиентом этого средства являются экстракты базидиальных пищевых грибов, содержащие β -D-глюканы. Эти биополимеры представляют собой молекулярные структуры грибов, относящиеся к так называемым pathogen-associated molecular patterns (PAMP). Пероральное введение β -D-глюканов обеспечивает их взаимодействие со специфическими рецепторами врождённого иммунитета, локализованными на миелоидных клетках-эффекторах: Dectin-1, лактозилцерамид, толл-подобные рецепторы 2, 4, 6, рецепторы-мусорщики (CD36, CD5). Средство обладает плейотропным действием.

ЦЕЛЬ

Проанализировать влияние грибных β -глюканов на психический и физический статус пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в острый и ранний постковидный период.

Для детализации общей цели и структурирования работы сформулированы конкретные исследовательские задачи:

1. Оценить частоту и интенсивность жалоб психоэмоционального и астенического характера среди больных

среднетяжёлой формой пневмонии, инфицированных омикрон-штаммом вируса SARS-CoV-2, в острый период и в течение 1-го месяца после перенесённого заболевания.

2. Проанализировать влияние БАД Глюкаферон®, в состав которой входят биологически активные полисахариды, полученные из грибов вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*), на психический и физический статус больных среднетяжёлой формой COVID-19 в ранний постковидный период путём сравнения динамики целевых показателей в основной и плацебо-контролируемой группе.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено рандомизированное клиническое исследование. Работа проведена в формате слепого плацебо-контролируемого дизайна.

Выборку сформировали по принципу «госпитальных случаев»: последовательно включали пациентов, госпитализированных в отделение оториноларингологии Городской Покровской больницы с подтверждённым диагнозом среднетяжёлой формы COVID-19. Исследование проводили в условиях единого медицинского центра в период с 18 января по 28 декабря 2022 г. Информацию об основных параметрах (показателях психоэмоционального и физического состояния) собирали проспективно, начиная с момента включения пациента в исследование.

Для оценки динамики целевых показателей использовали дизайн, аналогичный «панельному» исследованию в срезах. Измерения проводили в четырёх фиксированных временных точках (срезах): в 1-й день госпитализации (исходный уровень), на 10-й день (выписки), а также на 24-й и 38-й дни от начала исследования (2-я и 4-я недели после выписки). Такой подход позволил отследить краткосрочную и среднесрочную динамику состояния пациентов как в остром, так и в раннем постковидном периоде.

Для достижения сопоставимости групп пациенты, включённые в исследование, после получения информированного согласия были рандомизированы на две группы: основную и группу контроля. В данном исследовании под процедурой рандомизации понимали распределение пациентов в группы методом случайного выбора для последующего получения сравниваемых групп, уравненных по основным прогностическим факторам, с целью минимизации систематической ошибки на этапе формирования выборки. Таким образом, одна группа ($n=30$) получала стандартную терапию в сочетании с препаратом Глюкаферон®, а другая ($n=30$) — стандартную терапию в сочетании с плацебо. Применение слепого метода (ослепление пациентов относительно получаемого дополнительного средства) и плацебо-контроля было направлено на минимизацию предвзятости при субъективной оценке психоэмоциональных исходов.

Условия проведения

Набор пациентов, клиническое обследование, лечение и мониторинг состояния проводили в отделении оториноларингологии ГБУЗ «Городская Покровская больница» (Санкт-Петербург). Лабораторно-инструментальную диагностику выполняли в соответствии с клиническими протоколами этого же учреждения. Дизайн исследования и общее научное руководство были обеспечены ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 12.12.2021).

Данные психоэмоционального и физического статуса пациентов получены первично в ходе данного исследования с использованием стандартных международных опросников (GAD-7, PHQ-9, EQ-VAS, VAFS), которые заполнялись пациентами самостоятельно в бумажном виде во время госпитализации и в период амбулаторного наблюдения после выписки.

Исследование проводили с 18 января по 28 декабря 2022 г. в период максимального распространения в популяции Санкт-Петербурга двух вариантов (BA.1 и BA.2) омикрон-штамма вируса SARS-CoV-2. Это подразумевает, что клинические проявления заболевания, включая психо-неврологическую симптоматику, могли характеризоваться особенностями, присущими данному штамму и эпидемиологическому этапу пандемии. Социально-психологическим контекстом, потенциально влияющим на уровни тревожности и депрессии у пациентов, являлось пребывание в условиях стационара в период продолжающейся пандемии, связанные с этим ограничения, а также общая неопределённость, характерная для того времени. Экономические и культурные факторы в рамках данного исследования специально не оценивали, однако однородность выборки (все пациенты были набраны в одном лечебном учреждении одного города) позволяет предположить относительно сходные социально-экономические условия. Сезонность (исследование охватило все сезоны года) и климатические особенности Санкт-Петербурга (умеренный климат) не рассматривали в качестве независимых факторов, влияющих на исследуемые показатели.

Наблюдение за каждым пациентом проводили в течение 38 дней: 10 дней госпитализации (острая фаза) и 28 дней амбулаторного наблюдения после выписки (ранний постковидный период). Оценку целевых показателей (уровни тревожности, депрессии, утомляемости и статуса здоровья) выполняли в четыре фиксированные временные точки: 1-й день госпитализации (исходный уровень), 10-й день (день выписки), 24-й день (2 нед после выписки) и 38-й день (4 нед после выписки). Запланированный дизайн и временные точки оценки были соблюдены для всех участников исследования, смещений не произошло. Периодичность оценки определена как разовая в каждой из указанных точек.

Критерии соответствия (отбора)

В соответствии с предварительно утверждённым протоколом определены следующие критерии соответствия для включения участников в исследование.

Критерии включения (отбора):

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет;
- 2) положительный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2;
- 3) температура тела $\geq 38,5$ °C в течение 3 дней;
- 4) наличие симптомов типичной коронавирусной пневмонии, подтверждённой компьютерной томографией (КТ) лёгких (двустороннее поражение лёгочной ткани в пределах 25–50%, критерий КТ-2);
- 5) согласие пациентов на госпитализацию и участие в исследовании.

Критерии не включения — проведение антибактериальной терапии на протяжении двух и более дней до момента скрининга для включения в исследование.

Критерии исключения:

- 1) появление признаков острого респираторного дистресс-синдрома и необходимость проведения искусственной вентиляции лёгких;
- 2) выявление индивидуальной непереносимости или аллергических реакций на компоненты иммуноотропного средства Глюкаферон®.

Формирование групп вмешательства и контроля осуществляли методом рандомизации. Специфических критериев для группы контроля, отличающихся от общей группы исследования, не устанавливали. После включения в исследование пациенты были случайным образом разделены на две равные группы по 30 человек. Контрольная группа получала стандартное лечение в сочетании с плацебо, испытываемая группа — стандартное лечение, дополненное препаратом Глюкаферон®. Процедуру подбора пар (matching) не применяли.

Описание критериев соответствия

Критерии включения были определены для формирования выборки пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 пневмонии, требующей госпитализации, и для оценки влияния вмешательства в чётко очерченной клинической группе. Возрастные границы (от 18 до 75 лет) охватывают взрослое население трудоспособного и пожилого возраста, наиболее уязвимое для среднетяжёлого и тяжёлого течения инфекции, при этом исключая педиатрических пациентов и лиц старческого возраста с потенциально полиморбидным фоном, который мог бы выступать значимым искажающим фактором. Верхняя граница возраста соответствует стандартным возрастным классификациям, используемым в клинических исследованиях.

Пороговое значение температуры тела ($\geq 38,5$ °C в течение 3 дней) было выбрано как объективный клинический маркер активного инфекционно-воспалительного процесса средней степени выраженности, требующего стационарного наблюдения. Критерий подтверждения пневмонии с поражением лёгочной ткани в пределах 25–50% по данным КТ (КТ-2) соответствует классификации степени поражения лёгких при COVID-19, приведённой во временных методических рекомендациях¹, на основе которых строили стандартное лечение. Данная градация объективно определяет среднетяжёлую форму заболевания.

Для верификации диагноза использовали стандартные, утверждённые клиническими рекомендациями, методы: ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 и КТ органов грудной клетки. Документированное информированное согласие пациента являлось обязательным этическим требованием. Критерий не включения (антибактериальная терапия ≥ 2 дней до включения) был введён для минимизации влияния антибиотиков на исходное состояние пациента и потенциальное взаимодействие с изучаемым вмешательством.

Стандартное лечение проводили по схеме: умифеновир в дозе 200 мг 4 раза в день, эноксапарин натрия по 20 мг в сутки, дексаметазон по 8–20 мг/сутки в/в (в зависимости от тяжести заболевания — 1–2 раза в сутки), парацетамол. Глюкаферон® и плацебо пациенты получали по две капсулы 2 раза в день. Длительность лечения — 10 дней.

Основной целевой показатель исследования

Основным целевым показателем данного исследования являлся уровень психоэмоционального и физического состояния пациентов, оцениваемый по совокупности валидированных международных опросников: шкале депрессии PHQ-9, визуально-аналоговой шкале оценки состояния здоровья и работоспособности EQ-VAS и шкале астении VAFS. Выбор данного комплексного показателя обусловлен целью работы. Измерение динамики по этим шкалам на протяжении всего периода наблюдения (38 дней) позволяло количественно оценить наиболее значимые аспекты восстановления пациентов после перенесённой инфекции.

Методы измерения целевых показателей

Мониторинг психоэмоционального и физического состояния пациентов проводили с помощью стандартизированных международных опросников, что обеспечивало воспроизводимость и надёжность получаемых данных. Для оценки каждого показателя применяли следующие инструменты и процедуры.

1. Оценка тревожности. Использовали шкалу генерализованного тревожного расстройства GAD-7 (Generalized

¹ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 11 от 07.05.2021). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=392173> Дата обращения: 20.01.2022.

Anxiety Disorder 7-item scale). Данная шкала является валидированным инструментом для скрининга и оценки тяжести тревожных симптомов. Пациенты самостоятельно заполняли опросник, содержащий семь вопросов, оценивая частоту проявления симптомов за последние две недели по 4-балльной шкале (от 0 — «совсем нет» до 3 — «почти каждый день»). Суммарный балл интерпретировали согласно общепринятым критериям: 0–4 — минимальная тревожность, 5–9 — лёгкая, 10–14 — умеренная, 15 и выше — тяжёлая тревожность.

2. Оценка депрессии. Применяли шкалу PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), представляющую собой валидированный инструмент для скрининга и оценки тяжести депрессивного эпизода. Опросник состоит из девяти пунктов, соответствующих критериям большого депрессивного расстройства по DSM-IV. Пациенты оценивали частоту возникновения симптомов за последние 2 нед по шкале от 0 до 3. Интерпретацию суммарного балла проводили аналогично шкале GAD-7: 0–4 — отсутствие значимых симптомов, 5–9 — лёгкая депрессия, 10–14 — умеренная, 15–19 — умеренно тяжёлая, 20–27 — тяжёлая депрессия.

3. Оценка статуса здоровья и работоспособности. Использовали визуально-аналоговую шкалу EQ-VAS (EuroQol Visual Analogue Scale), входящую в состав опросника EQ-5D. Данная методология является стандартным инструментом для субъективной оценки общего состояния здоровья. Пациентам предлагали отметить точкой на вертикальной шкале — от 0 («худшее вообразимое состояние здоровья») до 100 («лучшее вообразимое состояние здоровья») — уровень своего самочувствия в день заполнения.

4. Оценка утомляемости (астении). Для измерения выраженности усталости применяли визуально-аналоговую шкалу утомляемости VAFS (Visual Analogue Fatigue Scale). Пациенты оценивали степень испытываемой усталости, отмечая точку на горизонтальной линии длиной 10 см, где 0 соответствовал полному отсутствию усталости, а 10 — максимально возможной, истощающей усталости.

Процедура измерений и минимизация систематических ошибок

Все измерения проводили в четыре временные точки: в 1-й день госпитализации (исходный уровень), в 10-й день (выписка из стационара), на 24-й день (через 2 нед после выписки) и на 38-й день (через 4 нед после выписки). Это позволяло отследить динамику показателей в остром и раннем восстановительном периоде.

Для минимизации систематических ошибок при оценке субъективных исходов использовали процедуру ослепления. Пациенты были рандомизированы на две группы, получавшие внешне идентичные капсулы (Глюкаферон® или плацебо), что исключало влияние ожиданий пациента на результаты самооценки

по опросникам. Рандомизацию проводили для уравнивания известных и неизвестных прогностических факторов между группами сравнения. Все опросники заполнялись пациентами самостоятельно, что исключало возможное влияние исследователя на ответы.

Применяемые шкалы (GAD-7, PHQ-9, EQ-5D) являются широко используемыми в клинической практике и научных исследованиях валидированными инструментами с доказанными метрическими характеристиками, включая надёжность и воспроизводимость. Их использование не требовало дополнительного обоснования валидности в рамках данного исследования.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проведён с целью оценки устойчивости и надёжности полученных результатов к возможным источникам неопределённости, связанным с методологическими ограничениями. Этот анализ был зафиксирован в протоколе исследования и являлся его запланированной частью.

Целью анализа чувствительности стала проверка влияния ряда методологических факторов на основные исходы исследования: показатели тревожности (GAD-7), депрессии (PHQ-9), утомляемости (VAFS) и статуса здоровья (EQ-5D).

Риски систематической ошибки

Были проанализированы потенциальные источники систематических ошибок. Использование плацебо-контроля и слепого метода, а также процедура рандомизации пациентов на две равные группы минимизировали риски предвзятости при оценке исходов и способствовали уравниванию известных и неизвестных прогностических факторов между группами сравнения.

Статистические методы

Для статистического анализа данных применены методы параметрической статистики. Анализ проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS for Windows (IBM, США). Для оценки изменений исследуемых показателей во времени в зависимости от групповой принадлежности применяли регрессионный и дисперсионный анализ.

Количественные данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD), которые использовали для описания центральной тенденции и вариабельности данных. Также в таблицах приведены значения медианы (Me).

Размер выборки предварительно не рассчитывали, что соответствует дизайну пилотного исследования, направленного на получение предварительных оценок эффекта и планирование более масштабных работ. Основное внимание уделено динамике изменений и построению регрессионных моделей для описания траекторий восстановления пациентов.

В исследовании применяли многофакторный регрессионный анализ для построения моделей динамики ключевых показателей (GAD-7, PHQ-9, EQ-5D, VAFS) в группах плацебо и пациентов, получавших Глюкаферон®. При выборе переменных для моделей учитывали их клиническую и патогенетическую значимость, описанную в литературе по психоневрологическим осложнениям COVID-19 и механизмам действия β-глюканов [6, 7, 8]. По результатам анализа были представлены значения коэффициентов регрессии (X_0 — константа, X_1 — коэффициент при переменной «время»), их стандартные ошибки, границы 95% доверительного интервала, Т-критерий и уровень значимости p (табл. 1).

Качество построенных регрессионных моделей оценивали с помощью коэффициента детерминации R^2 и критерия F. Высокие значения R^2 (более 90% для большинства моделей) и статистическая значимость коэффициентов регрессии ($p < 0,05$) свидетельствуют о хорошем качестве моделей и их способности объяснять наблюдаемую динамику показателей. Конкретные статистические характеристики параметров моделей для каждой шкалы и группы лечения представлены в табл. 1, что обеспечивает прозрачность и возможность проверки результатов.

В рамках анализа чувствительности, описанного ранее, также оценивали влияние методологических параметров (размера выборки, длительности наблюдения, статистических методов) на устойчивость основных выводов.

В ходе исследования не выполняли процедуры замены пропущенных данных, трансформации данных или обработки выбросов, поскольку, в соответствии с протоколом, сбор данных по опросникам проводили в строго

определённые временные точки при непосредственном контакте с пациентами. Все включённые в анализ пациенты завершили наблюдение, что обеспечило полноту первичного набора данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки больными со среднетяжёлой формой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, своего психического и физического состояния по четырём показателям (тревожность, депрессия, усталость и интегральная оценка работоспособности и здоровья) представлены в табл. 2.

Показано, что аффективные расстройства, такие как депрессия и тревожность, являются частыми симптомами COVID-19 как во время острого периода заболевания, так и в течение долгосрочных постковидных осложнений [6]. В настоящем исследовании при клинически подтверждённой среднетяжёлой форме COVID-19 признаки депрессии отмечались у 43,3% больных, тревожности — у 33,3%, при этом средние значения по шкалам соответствовали 10–11 баллам. Оценка самочувствия, физической активности и работоспособности, а также психологической устойчивости с помощью интегрального опросника EQ-5D фиксировалась больными чуть ниже средних значений (от 39,7 до 44,7), что, вероятно, соответствовало среднетяжёлему течению COVID-19.

Наряду с расстройствами психоэмоциональной сферы наиболее характерной жалобой, предъявляемой больными COVID-19, являлась аномальная усталость, как физическая, так и умственная, ощущаемая ими как истощённость сил,

Таблица 1. Статистические характеристики параметров моделей для оценки тревожности (GAD-7), депрессии (PHQ-9), текущего состояния здоровья (EQ-5D) и астении (VAFS) у пациентов COVID-19, получавших плацебо (П) и Глюкаферон® (Г)

Table 1. Statistical characteristics of model parameters for the assessment of anxiety (GAD-7), depression (PHQ-9), current health status (EQ-5D), and asthenia (VAFS) in patients with COVID-19 receiving placebo (P) and Glucaferon® (G)

Исследуемые показатели	Обозначение коэффициентов модели	Значения коэффициентов модели	Нижняя граница	Верхняя граница	Т-критерий	Уровень значимости, p	Критерий F; уровень значимости, p ; коэффициент детерминации, R^2
GAD-7, П (P)	X_0 X_1	10,75±0,14 -0,16±0,01	10,15 -0,19	11,37 -0,14	75,94 -26,94	<0,01 <0,01	725,7; <0,01; 99,72
GAD-7, Г (G)	X_0 X_1	11,65±0,58 -0,25±0,02	9,15 -0,35	14,14 -0,14	20,08 -9,87	<0,01 <0,05	97,35; <0,05; 97,98
PHQ-9, П (P)	X_0 X_1	11,02±0,44 -0,14±0,02	9,12 -0,22	12,92 -0,06	25,00 -7,61	<0,01 <0,05	57,84; <0,05; 96,66
PHQ-9, Г (G)	X_0 X_1	11,29±0,73 -0,25±0,03	8,16 -0,38	14,42 -0,11	15,51 -7,94	<0,01 <0,05	63,04; <0,05; 96,92
EQ-5D, П (P)	X_0 X_1	46,13±3,72 1,11±0,16	30,08 0,41	62,18 1,81	12,37 6,89	<0,01 <0,05	47,48; <0,05; 95,96
EQ-5D, Г (G)	X_0 X_1	43,62±7,51 1,49±0,32	11,28 0,08	75,96 2,89	5,80 4,56	<0,05 <0,05	20,83; <0,05; 91,24
VAFS, П (P)	X_0 X_1	2,72±0,43 0,11±0,02	0,87 0,02	4,61 0,18	6,33 5,67	<0,05 <0,05	32,18; <0,05; 94,15
VAFS, Г (G)	X_0 X_1	2,95±0,12 0,04±0,005	2,41 0,02	3,49 0,07	23,31 9,04	<0,01 <0,05	81,68; <0,05; 97,61

Таблица 2. Статистические характеристики показателей GAD-7 (тревожность), PHQ-9 (депрессия), EQ-5D (текущее состояние здоровья) и VAFS (астения) у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в острый период и после перенесённого заболевания
Table 2. Statistical characteristics of GAD-7 (anxiety), PHQ-9 (depression), EQ-5D (current health status), and VAFS (asthenia) scores in patients with moderate COVID-19 during the acute phase and after recovery

День исследования	Группы	GAD-7 (M±SD; Me) (от 0 до 21 балла)	PHQ-9 (M±SD; Me) (от 0 до 27 баллов)	EQ-5D (M±SD; Me) (от 0 до 100 баллов)	VAFS (M±SD; Me) (от 0 до 10 баллов)
1-й (госпитализация)	Плацебо	10,9±3,21 11,5	10,6±3,47 12,0	44,7±13,17 45,0	3,1±1,35 3,0
	Глюкаферон®	11,1±4,12 10,5	10,9±3,67 10,5	39,7±13,35 40,0	2,9±1,72
10-й (выписка)	Плацебо	8,9±2,02 9,0	10,2±2,61 10,0	56,5±8,21 55,0	3,6±1,54 3,5
	Глюкаферон®	10,0±3,44 9,0	9,7±2,80 9,0	58,5±7,01 56,	3,6±1,10 3,0
24-й (2 нед после выписки)	Плацебо	6,8±1,56 7,0	7,4±1,76 7,5	78,4±8,64 75,0	4,8±1,32 4,0
	Глюкаферон®	5,5±1,43 5,0	4,5±1,04 5,0	90,1±4,19 90,0	4,0±0,79 4,0
38-й (4 нед после выписки)	Плацебо	4,5±1,72 5,0	5,4±1,22 5,0	85,3±5,40 85,0	7,2±1,30 7,0
	Глюкаферон®	2,1±1,72 2,0	2,0±0,83 2,0	93,5±3,84 95,0	4,9±1,32 5,0

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана.

не восстанавливающихся после отдыха. Однако в первые дни госпитализации больные чаще фиксировали повышенную тревожность и подавленное настроение, нежели усталость, уровень которой по шкале VAFS составлял в среднем 3 из 10 баллов, что ниже порогового значения (≥ 4). Возможно, что в острый период инфекции признаки усталости менее выражены, так как в дебюте заболевания для компенсации энергетических затрат и обеспечения полноценного иммунного ответа метаболизм клеток врождённого иммунитета переключается с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз.

Для изучения влияния грибных β -глюканов на эмоциональное и физическое состояние больных, перенёвших среднетяжёлую форму COVID-19, пациенты были разделены на две равные группы, из которых одна группа с первого дня госпитализации ежедневно получала Глюкаферон®, а другая — плацебо.

На 10-й день больных выписывали в удовлетворительном состоянии на фоне положительных клинических изменений, подтверждаемых лабораторными и инструментальными методами исследования. При этом значительных изменений как в психоэмоциональном, так и физическом состоянии больные не замечали: уровень тревожности и депрессии практически не отличался от исходных показателей. Однако прослеживалась тенденция к усилению признаков усталости, что, вероятно, вызвано нарастанием митохондриальной дисфункции и метаболической недостаточности, возрастающей в период выздоровления.

Начиная с 24 дня мониторинга, положительные изменения эмоционального фона (снижение тревожности и улучшение настроения) отмечали пациенты

в обеих группах. Однако у реконвалесцентов, получавших Глюкаферон®, наблюдалось более динамичное восстановление психоэмоционального состояния: показатели депрессии и тревожности не превышали 4,5–5 баллов по сравнению с 6,8–7,4 балла в группе сравнения. Оценка пациентами качества жизни с помощью опросника EQ-5D также подтверждала позитивные тенденции в восприятии своего здоровья. Вместе с тем среди больных в обеих группах отмечалось постепенное нарастание усталости и утомляемости при выполнении обычной повседневной работы. Однако на фоне приёма БАД Глюкаферон® жалобы на упадок сил больные предъявляли реже. По окончании наблюдения (через 4 нед после выписки из стационара) все реконвалесценты фиксировали стабильное улучшение настроения. Причём у пациентов, получавших Глюкаферон®, уровень таких симптомов, как тревожность и депрессия, не превышал двух баллов, что свидетельствовало о полном восстановлении эмоционального и ментального здоровья. В то же время к концу исследования на фоне позитивных изменений в психоэмоциональной сфере пациенты по-прежнему жаловались на усталость. Тем не менее ежедневный приём БАД Глюкаферон® в течение 28 дней позволил снизить проявления усталости.

Таким образом, в острую фазу COVID-19 более выражены проблемы, связанные с расстройством настроения и тревожностью. В постковидный период наблюдается постепенное нарастание признаков астенизации организма, как психической, так и физической, сопровождающейся упадком сил, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности, неспособностью сосредоточиться,

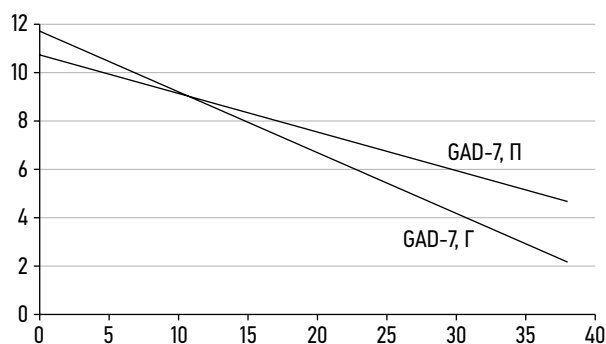


Рис. 1. Динамика изменений показателя GAD-7 (тревожность) у пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии в сочетании с плацебо (П) и БАД Глюкаферон® (Г). Ось ординат — значения GAD-7 (баллы). Ось абсцисс — время исследования (дни: 0 — госпитализация, 10 — выписка, 24 — после выписки, 38 — после выписки).

Fig. 1. Changes in GAD-7 (anxiety) scores in patients with COVID-19 receiving standard therapy combined with placebo (P) or Gluciferon® (G). The ordinate axis is GAD-7 values (points). The abscissa axis is the study timeline (days: 0: hospitalization; 10: discharge; 24: post-discharge; 38: post-discharge).

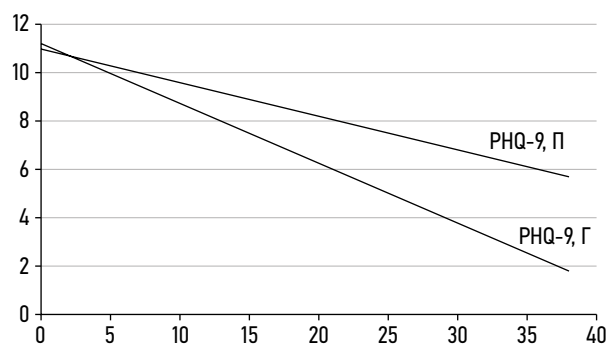


Рис. 2. Динамика изменений показателя PHQ-9 (депрессия) у пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии в сочетании с плацебо (П) и БАД Глюкаферон® (Г). Ось ординат — значения PHQ-9 (баллы). Ось абсцисс — время исследования (дни: 0 — госпитализация, 10 — выписка, 24 — после выписки, 38 — после выписки).

Fig. 2. Changes in PHQ-9 (depression) scores in patients with COVID-19 receiving standard therapy combined with placebo (P) or Gluciferon® (G). The ordinate axis is PHQ-9 score (points). The abscissa axis is the study timeline (days: 0: hospitalization; 10: discharge; 24: post-discharge; 38: post-discharge).

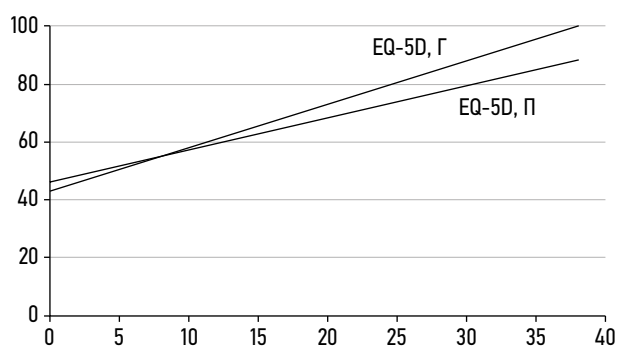


Рис. 3. Динамика изменений показателя EQ-5D (текущее состояние здоровья) у пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии в сочетании с плацебо (П) и БАД Глюкаферон® (Г). Ось ординат — значения EQ-5D (баллы). Ось абсцисс — время исследования (дни: 0 — госпитализация, 10 — выписка, 24 — после выписки, 38 — после выписки).

Fig. 3. Changes in EQ-5D (current health status) scores in patients with COVID-19 receiving standard therapy combined with placebo (P) or Gluciferon® (G). The ordinate axis is the EQ-5D score (points). The abscissa axis is the study timeline (days: 0: hospitalization; 10: discharge; 24: post-discharge; 38: post-discharge).

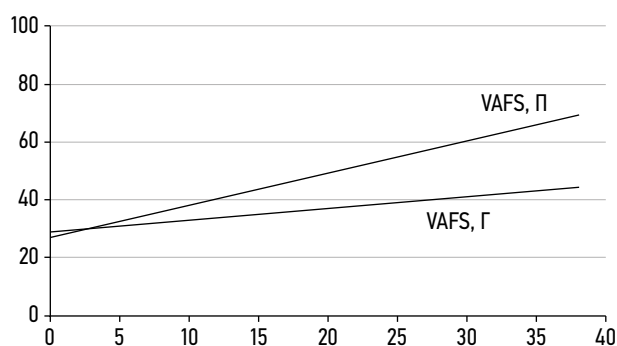


Рис. 4. Динамика изменения показателя VAFS (астения) у пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии в сочетании с плацебо (П) и БАД Глюкаферон® (Г). Ось ординат — значения VAFS (баллы). Ось абсцисс — время исследования (дни: 0 — госпитализация, 10 — выписка, 24 — после выписки, 38 — после выписки).

Fig. 4. Changes in VAFS (asthenia) scores in patients with COVID-19 receiving standard therapy combined with placebo (P) or Gluciferon® (G). The ordinate axis is VAFS score (points). The abscissa axis is the study timeline (days: 0: hospitalization; 10: discharge; 24: post-discharge; 38: post-discharge).

ухудшением памяти, нарушением сна и вегетативной лабильностью. Предварительные данные настоящего исследования продемонстрировали, что назначение БАД Глюкаферон® в острый период в качестве дополнения к базисной терапии, а после выписки — в виде монотерапии способствует более быстрому восстановлению психоэмоционального статуса больных и снижению выраженности астенического синдрома. Тенденции изменений показателей тревожности, депрессии, самооценки текущего состояния здоровья и усталости среди больных среднетяжелой формой COVID-19 в острый период и после перенесённого заболевания представлена на рис. 1–4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что наиболее частые осложнения COVID-19, выражавшиеся подавленным настроением, тревогой, провалами памяти, феноменом «мозгового тумана», непреходящей усталостью и т. д., вызваны хроническим нейровоспалением, развивающимся, с одной стороны, в результате высокой нейротоксичности нового коронавируса, обусловленной его чрезмерным нейроинвазивным потенциалом, значительно превышающим таковой у близкородственных коронавирусов SARS-CoV1 и MERS [7], а с другой — экспрессией мембранного белка АПФ2, основной

мишени для вируса SARS-CoV2, практически на всех клетках головного мозга (нейронах, перicyтах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии) [9]. К сожалению, предлагаемая стандартная терапия лишь частично облегчает клинические симптомы и не предотвращает прогрессирование хронического нейровоспаления, являющегося предтечей серьезных нейродегенеративных заболеваний.

В последние годы установлено, что полисахариды высших грибов оказывают нейропротекторное действие, улучшают память, способность к обучению, когнитивные и двигательные функции, а также повышают устойчивость к физической нагрузке [8]. Ранее выявлено, что эти биополимеры являются наиболее сильными иммуномодуляторами с эффектом «тренированного иммунитета» и демонстрируют при этом многочисленные фармакологические свойства: противовоспалительные, антиоксидантные, противовирусные, противоопухолевые, — а также способность влиять на метаболизм глюкозы и липидов [10]. В то же время лечебная эффективность грибных полисахаридов не зависит от способа их введения. Более того, пероральный путь введения препарата является предпочтительным, так как в иммунной системе желудочно-кишечного тракта широко представлены специфические рецепторы к грибным β -глюканам (Dectin-1, CR3 и др.), определяющие их влияние на иммунные, воспалительные и метаболические процессы. Кроме того, β -глюканы представляют собой вариант неперевариваемых полисахаридов, являющихся субстратом для микробов толстой кишки, способствующих размножению полезных бактерий, таких как *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* [11], а также производству различных метаболитов: короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), нейромедиаторов (ГАМК, серотонина, дофамина) витаминов и аминокислот [12].

Согласно современным представлениям, микробиом кишечника через нейрогуморальную ось «кишечник — головной мозг» осуществляет связь между желудочно-кишечным трактом и ЦНС, участвуя в процессах нейрогенеза, миелинизации, созревании микроглии, формировании ГЭБ, а также определяя многие нейropsychологические функции. Основными коммуникаторами между микробиомом кишечника и головным мозгом считаются КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират), необходимые как для поддержания целостности слизистой кишечника и снижения рисков транслокации липополисахаридов в кровотоки, так и для обеспечения процессов нейрогенеза, созревания глиальных клеток, синаптической пластичности нервных клеток, а также сохранности структурной прочности ГЭБ.

Кроме того, КЦЖК являются связующим звеном между микробиотой и иммунитетом. Показано, что бутират снижает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и при этом усиливает продукцию противовоспалительного IL-10, а также активирует регуляторные Т-клетки, что обеспечивает иммунную толерантность и предотвращает хроническое воспаление в кишечнике

и мозге [13]. Передача модулирующих нейровоспаление сигналов от микробиоты кишечника в ЦНС может осуществляться различными путями: через сенсорные нейроны, иннервирующие кишечник, а также с помощью внеклеточных везикул, полученных из кишечных микробов, в состав которых могут входить разнообразные биологически активные белки, КЦЖК, РНК [13]. Более того, в последнее время обнаружено, что КЦЖК могут корректировать транскрипционную программу клеток хозяина, воздействуя на специфические эпигенетические ферменты, влияющие на процессы метилирования ДНК и посттрансляционную модификацию гистонов, но не изменяя при этом базовый генетический код [14]. Подобная эпигенетическая модификация регулирует экспрессию генов, участвующих в антиоксидантной защите и воспалении. Показано, что многие соединения, содержащиеся в различных продуктах питания (ресвератрол, сульфорафан, полифенолы чая и др.), могут также влиять на эпигенетическую регуляцию генов, уменьшая нейровоспаление и окислительный стресс [15]. Известно, что β -глюканы грибного и дрожжевого происхождения способны вызывать эпигенетическое ремоделирование миелиоидных клеток, основных эффекторов врожденного иммунитета, инициирующее «тренированный иммунитет» [16].

Имеется большое количество исследований, подтверждающих противовоспалительные свойства грибных полисахаридов [17]. Показано, что β -глюканы из грибов подавляют активацию транскрипционного фактора NF- κ B, являющегося ключевым регулятором воспаления в астроглии [18], ингибируют активность инфламмосомы NLRP3, опосредующей провоспалительный M-1 профиль микроглии, сопровождающийся высокой продукцией IL-1 β и IL-18 [19], а также трансформируют поляризацию микроглии с провоспалительного фенотипа M1 на нейропротекторный M2 [20].

За последнее время появилось большое количество свидетельств антиоксидантной активности грибных полисахаридов, их способности нормализовать окислительно-восстановительный и энергетический гомеостаз клеток головного мозга [21]. При этом установлено, что основным механизмом защиты ЦНС, крайне чувствительной к продуктам окислительного стресса, в основном связан с внутриклеточной антиоксидантной активностью, регулируемой редокс-чувствительным фактором транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) [22]. Активация Nrf2 вызывает транскрипционную регуляцию экспрессии множества цитопротекторных и антиоксидантных ферментов и белков, зависящую от элемента антиоксидантного ответа (ARE). В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что грибные β -глюканы эффективно снижают окислительный стресс, используя путь Dectin-1/Nrf2 [23]. Более того, стимуляция Nrf2 защищает митохондрии от дисфункции и способствует синтезу аденозинтрифосфата, снижая таким образом проявления утомляемости, характерной для многих вирусных инфекций [24]. Очевидно, что Nrf2 является наиболее реальным нейропротекторным фактором, противодействующим воспалению, а также

обеспечивающим устойчивость к окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции, тем самым снижающим риск развития нейродегенеративных процессов.

Таким образом, грибные β -глюканы — полифункциональные биологически активные вещества, ориентированные на микробиоту кишечника, сочетающие противовоспалительную и антиоксидантную активность, представляют собой перспективный класс лечебных средств, способных снижать активность хронического нейровоспаления и проявления психоневрологических осложнений, вызванных COVID-19, а также предупреждать развитие нейродегенерации, являющихся причиной таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый период среднетяжёлого течения новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, характеризуется преобладанием психоэмоциональных и аффективных нарушений над проявлениями усталости. В ранний постковидный период более выражены симптомы утомляемости и усталости, возрастающие на фоне постепенно снижающихся симптомов тревожности и депрессии. Дополнение стандартной терапии COVID-19 БАД Глюкаферон®, основным компонентом которой являются природные β -D-глюканы, выделенные из грибов вешенка обыкновенная, оказало положительное влияние на психоэмоциональное состояние больных и динамику выраженности признаков усталости в ранний постковидный период.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Безрукова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация; В.Г. Конусова — определение концепции, работа с данными, привлечение финансирования, обеспечение исследования, проведение исследования, программное обеспечение; Е.В. Воробейчиков — определение концепции, работа с данными, привлечение финансирования, обеспечение исследования, проведение исследования, программное обеспечение; В.К. Артюшкина — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация, руководство исследованием; С.А. Артюшкин — определение концепции, работа с данными, проведение исследования, разработка методологии, привлечение финансирования, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием; В.С. Яксун — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, валидация, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 12.12.2021). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Источники финансирования. Исследование проведено с использованием препарата Глюкаферон® и плацебо, предоставленных компанией ООО «Полифарм» (Санкт-Петербург, Россия), а также денежных средств по договору № 21092021 от 21.09.2021 с ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

(Москва, Россия). Компании не участвовали в организации, планировании и проведении исследования, сборе, хранении, анализе и интерпретации данных, подготовке рукописи и принятии решения о её публикации, а также в осуществлении надзора за исследованием. Указанные организации не устанавливали ограничений на использование данных и распространение результатов исследования.

Раскрытие интересов. ООО «Полифарм» — научно-методическая поддержка в части, касающейся применения β -глюканов. В.Г. Конусова — старший научный сотрудник ООО «Полифарм». Е.В. Воробейчиков — старший научный сотрудник ООО «Полифарм». Остальные авторы сообщили об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами, интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два члена редакционного совета.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.V. Bezrukova: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, validation; V.G. Konusova: conceptualization, data curation, funding acquisition, resources, investigation, software; E.V. Vorobeychikov: conceptualization, data curation, funding acquisition, resources, investigation, software; V.K. Artyushkina: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision; S.A. Artyushkin: conceptualization, data curation, investigation, methodology, funding acquisition, project administration, supervision; V.S. Yaksun: data curation, formal analysis, investigation, validation, visualization, writing—original draft, review and editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Minutes No. 8 dated December 12, 2021). All participants provided written informed consent to participate in the study.

Funding sources: The study used Glucaferon® and placebo provided by Polypharm (St. Petersburg, Russia), and was funded under Agreement No. 21092021 (September 21, 2021), with PharmFirma Sotex (Moscow, Russia). The companies were not involved in the study organization, planning, execution, or supervision; data collection, storage, analysis, or interpretation; manuscript preparation, or making the decision to submit it for publication. The organizations imposed no restrictions on data utilization or dissemination of study findings.

Disclosure of interests: Polypharm provided scientific and methodological support regarding the use of β -glucans. V.G. Konusova is a Senior Research Fellow at Polypharm. E.V. Vorobeychikov is a Senior Research Fellow at Polypharm. The other authors have reported no relationships, activities, or interests for the last three years related to any third parties whose interests may be affected by the content of this article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two members of the editorial council.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Petrova NN, Kudryashov AV, Matvietskaya OV, et al. Depressive states in the structure of post-COVID syndrome: features and therapy. *V M Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2021;56(1):16–24. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24 EDN: TBIUSF
2. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms—a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:40. doi: 10.12688/f1000research.28393.1 EDN: YQWNDY
3. Cárdenas G, Fragoso G, Sciuotto E. Neuroinflammation in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: pathogenesis and clinical manifestations. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102181. doi: 10.1016/j.coph.2021.12.008 EDN: GCIHVR
4. Georgieva E, Ananiev J, Yovchev Y, et al. COVID-19 complications: oxidative stress, inflammation, and mitochondrial and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14876. doi: 10.3390/ijms241914876 EDN: BYFCQR
5. Anusiya G, Gowthama Prabu U, Yamini NV, et al. A review of the therapeutic and biological effects of edible and wild mushrooms. *Bioengineered*. 2021;12(2):11239–11268. doi: 10.1080/21655979.2021.2001183 EDN: OPMSPT
6. Thye AY, Law JW, Tan LT, et al. Psychological Symptoms in COVID-19 patients: insights into pathophysiology and risk factors of long COVID-19. *Biology*. 2022;11(1):61. doi: 10.3390/biology11010061 EDN: IPLQLW
7. Swain O, Romano SK, Miryala R, et al. SARS-CoV-2 Neuronal invasion and complications: potential mechanisms and therapeutic approaches. *J Neurosci*. 2021;41(25):5338–5349. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3188-20.2021 EDN: MDJPYS
8. Phan CW, David P, Naidu M, et al. Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite, and mechanism. *Crit Rev Biotechnol*. 2015;35(3):355–368. doi: 10.3109/07388551.2014.887649 EDN: XPOQGP
9. Bullen CK, Hogberg HT, Bahadiri-Talbot A, et al. Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. *ALTEX*. 2020;37(4):665–671. doi: 10.14573/altex.2006111 EDN: YDLYHQ
10. Zaitseva O, Sergushkina M, Polezhaeva T, et al. Mechanisms of action of fungal polysaccharides and their therapeutic effect. *Eur J Clin Nutr*. 2025;79(5):383–396. doi: 10.1038/s41430-024-01527-4 EDN: YIMJBN
11. Törös G, El-Ramady H, Prokisch J, et al. Modulation of the gut microbiota with prebiotics and antimicrobial agents from *Pleurotus ostreatus* mushroom. *Foods*. 2023;12(10):2010. doi: 10.3390/foods12102010 EDN: VSJNJD
12. Nishimoto Y, Kawai J, Mori K, et al. Dietary supplement of mushrooms promotes SCFA production and moderately associates with IgA production: a pilot clinical study. *Front Nutr*. 2023;9:1078060. doi: 10.3389/fnut.2022.1078060 EDN: EEWEIF
13. Głowacka P, Oszajca K, Pudlarz A, et al. Postbiotics as molecules targeting cellular events of aging brain—the role in pathogenesis, prophylaxis and treatment of neurodegenerative diseases. *Nutrients*. 2024;16(14):2244. doi: 10.3390/nu16142244 EDN: EEWOIB
14. Vassileff N, Cheng L, Hill AF. Extracellular vesicles—propagators of neuropathology and sources of potential biomarkers and therapeutics for neurodegenerative diseases. *J Cell Sci*. 2020;133(23):jcs243139. doi: 10.1242/jcs.243139 EDN: OEBZUZ
15. Munteanu C, Galaction AI, Turnea M, et al. Redox homeostasis, gut microbiota, and epigenetics in neurodegenerative diseases: a systematic review. *Antioxidants*. 2024;13(9):1062. doi: 10.3390/antiox13091062 EDN: GYIWPW
16. Netea MG, Dominguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6 EDN: HJBHOV
17. Yin Z, Zhang J, Qin J, et al. Anti-inflammatory properties of polysaccharides from edible fungi on health-promotion: a review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1447677. doi: 10.3389/fphar.2024.1447677 EDN: ZADBMF
18. Ganbold T, Bao Q, Zandan J, et al. Modulation of microglia polarization through silencing of NF-κB p65 by functionalized curdolan nanoparticle-mediated RNAi. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12(10):11363–11374. doi: 10.1021/acsami.9b23004 EDN: MCVPMG
19. Camilli G, Bohm M, Piffer AC, et al. β-Glucan-induced reprogramming of human macrophages inhibits NLRP3 inflammasome activation in cryopyrinopathies. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4561–4573. doi: 10.1172/JCI134778 EDN: UOPNMM
20. Zhang D, Jia Y, Sun X, et al. The Dectin-1 receptor signaling pathway mediates the remyelination effect of lentinan through suppression of neuroinflammation and conversion of microglia. *J Immunol Res*. 2022;2022:3002304. doi: 10.1155/2022/3002304 EDN: SGR CNS
21. Petraglia T, Latronico T, Fanigliulo A, et al. Antioxidant activity of polysaccharides from the edible mushroom *Pleurotus eryngii*. *Molecules*. 2023;28(5):2176. doi: 10.3390/molecules28052176 EDN: YDLNUI
22. Meng M, Huo R, Wang Y, et al. Lentinan inhibits oxidative stress and alleviates LPS-induced inflammation and apoptosis of BMECs by activating the Nrf2 signaling pathway. *Int J Biol Macromol*. 2022;222(Pt B):2375–2391. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.024 EDN: NKACOD
23. Yu C, Chen H, Du D, et al. β-Glucan from *Saccharomyces cerevisiae* alleviates oxidative stress in LPS-stimulated RAW264.7 cells via Dectin-1/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Cell Stress Chaperones*. 2021;26(4):629–637. doi: 10.1007/s12192-021-01205-5 EDN: UAWLOG
24. Peng X, Gao L, Aibai S. Antifatigue effects of anshenyizhi compound in acute excise-treated mouse via modulation of AMPK/PGC-1α-related energy metabolism and Nrf2/ARE-mediated oxidative stress. *J Food Sci*. 2020;85(6):1897–1906. doi: 10.1111/1750-3841.15149 EDN: KIGOGA

ОБ АВТОРАХ

*** Яксун Василиса Сергеевна;**

адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, д. 47;
ORCID: 0000-0003-0822-3789;
e-mail: yaksunvs@mail.ru

Безрукова Евгения Валерьевна, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-9941-7006;
eLibrary SPIN: 4369-2985;
e-mail: ban_@mail.ru

Конусова Валентина Георгиевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0000-7150-2620;
e-mail: val-g-kon@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Vasilisa S. Yaksun;**

address: 47 Piskarevsky ave, Saint Petersburg, Russia, 195067;
ORCID: 0000-0003-0822-3789;
e-mail: yaksunvs@mail.ru

Evgenia V. Bezrukova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-9941-7006;
eLibrary SPIN: 4369-2985;
e-mail: ban_@mail.ru

Valentina G. Konusova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0009-0000-7150-2620;
e-mail: val-g-kon@yandex.ru

Воробейчиков Евгений Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2663-6974;
eLibrary SPIN: 3756-7955;
e-mail: evorobeychikov@gmail.com

Артышкіна Валентина Кузьминична, канд. мед. наук,
доцент;
ORCID: 0009-0008-9427-4032;
eLibrary SPIN: 2769-1593;
e-mail: V.Artyushkina@szgmu.ru

Артышкін Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4482-6157;
eLibrary SPIN: 5140-4055;
e-mail: sergei.artyushkin@szgmu.ru

Evgeny V. Vorobeychikov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-2663-6974;
eLibrary SPIN: 3756-7955;
e-mail: evorobeychikov@gmail.com

Valentina K. Artyushkina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant
Professor;
ORCID: 0009-0008-9427-4032;
eLibrary SPIN: 2769-1593;
e-mail: V.Artyushkina@szgmu.ru

Sergei A. Artyushkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4482-6157;
eLibrary SPIN: 5140-4055;
e-mail: sergei.artyushkin@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author