



УДК 615.015:57.084.1

<https://doi.org/10.17816/MAJ114742>

ВЛИЯНИЕ БЕТА-D-ГЛЮКАНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Е.В. Мурзина¹, Г.А. Софронов^{1, 2}, А.С. Симбирцев², Н.В. Аксенова¹, Г.Г. Загородников¹, О.М. Веселова¹, Н.А. Жирнова¹, Е.В. Дмитриева¹, Н.А. Климов², Е.В. Воробейчиков^{3, 4}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Научно-производственная фирма «БИОС», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Симбирцев А.С., Аксенова Н.В., Загородников Г.Г., Веселова О.М., Жирнова Н.А., Дмитриева Е.В., Климов Н.А., Воробейчиков Е.В. Влияние бета-D-глюкана на выживаемость и гемопоэтические показатели мышей после воздействия рентгеновского излучения // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 1. С. 53–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ114742>

Рукопись получена: 20.11.2022

Рукопись одобрена: 20.02.2023

Опубликована: 31.03.2023

Обоснование. Актуальность работы определяется высокой потребностью в эффективных препаратах, снижающих побочные эффекты воздействия ионизирующих излучений на людей в экстремальной, военной, морской, космической медицине, на объектах атомно-энергетического комплекса, в гематологии и онкологии.

Цель — оценка противолучевой эффективности бета-D-глюкана из гриба *Pleurotus ostreatus* (вешенки обыкновенной) в условиях общего внешнего облучения мышей по показателям их выживаемости и гемопоэза.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием модели костномозговой формы острого радиационного синдрома у мышей, вызванного воздействием рентгеновского излучения в сублетальных и летальных дозах. Содержащий бета-D-глюкан экстракт вводили животным внутривенно в дозе 500 мг/кг. Параметры 30-суточной выживаемости облученных мышей анализировали по методу Каплана — Мейера. Величину радиомодифицирующего эффекта оценивали путем расчета фактора изменения дозы, состояние гемопоэза после облучения — по тесту эндогенного колониеобразования и изменению показателей периферической крови. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0.

Результаты. Показана противолучевая эффективность бета-D-глюкана после перорального введения: при использовании препарата по профилактической схеме (за 0,5 ч до облучения) фактор изменения дозы составил 1,16, по терапевтическим схемам (через 1 или 2 ч) — 1,06, при этом отмечено снижение вызванной рентгеновским излучением потери массы тела у летально облученных животных и более быстрое ее восстановление. Однократное пероральное применение бета-D-глюкана в дозе 500 мг/кг стимулировало рост селезеночных эндогенных колониеобразующих единиц у мышей на 9-е сутки после общего облучения в дозах 7 и 7,8 Гр, способствовало снижению тяжести лейкопении и тромбоцитопении у облученных мышей. Противолучевое действие бета-D-глюкана ассоциировалось с повышением жизнеспособности стволовых клеток костного мозга и более быстрым восстановлением гемопоэза.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения бета-D-глюкана из *P. ostreatus* как в профилактической схеме в целях повышения радиорезистентности организма, так и в качестве средства ранней терапии костномозговой формы острой лучевой болезни.

Ключевые слова: бета-D-глюкан; *Pleurotus ostreatus*; рентгеновское излучение; общее облучение; фактор изменения дозы; эндогенные колонии; гематологические показатели.

IMPACT OF BETA-D-GLUCAN ON SURVIVAL AND HEMATOPOIETIC PARAMETERS OF MICE AFTER EXPOSURE TO X-RAYS

Elena V. Murzina¹, Genrikh A. Sofronov^{1, 2}, Andrei S. Simbirtsev², Natalia V. Aksenova¹, Gennady G. Zagorodnikov¹, Olga M. Veselova¹, Natalya A. Zhirnova¹, Elena V. Dmitrieva¹, Nikolay A. Klimov², Evgeniy V. Vorobeychikov^{3, 4}

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint-Petersburg State Institute of Technology, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Research and Production Company “BIOS”, Saint Petersburg, Russia

Список сокращений

СД — смертельная доза; КОЕ — колониеобразующая единица; Гр — грей, единица поглощенной дозы ионизирующего излучения.

For citation: Murzina EV, Sofronov GA, Simbirtsev AS, Aksenova NV, Zagorodnikov GG, Veselova OM, Zhirnova NA, Dmitrieva EV, Klimov NA, Vorobeychikov EV. Impact of beta-D-glucan on survival and hematopoietic parameters of mice after exposure to X-rays. *Medical Academic Journal*. 2023;23(1):53–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ114742>

Received: 20.11.2022

Accepted: 20.02.2023

Published: 31.03.2023

BACKGROUND: There is a high need for drugs to reduce the side effects of radiation exposure on people in extreme, military, marine, space medicine, at nuclear facilities, in hematology and oncology.

AIM: To evaluate the antiradiation efficacy of beta-D-glucan derived from Oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) after total body irradiation of mice in terms of survival and hematopoiesis.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on a mouse model of the acute radiation hematopoietic syndrome caused by exposure to X-rays. Radioprotective effect of intragastrically administered beta-D-glucan derived from *Pleurotus ostreatus* at a dose of 500 mg/kg was studied. The parameters of the 30-day survival of irradiated mice were analyzed using the Kaplan–Meyer method. Dose reduction factor of X-ray radiation was calculated to evaluate the radiomodifying effect. The hematopoiesis was assessed by the endogenous colony formation test and hematological parameters in irradiated mice. Statistical analysis was performed using the Statistica 8.0 software.

RESULTS: The antiradiation efficacy of orally administered beta-D-glucan has been shown. DRF was 1.16 when the drug was administered 0.5 hours before irradiation and 1.06 during therapeutic use (after 1 or 2 hours). There was a decrease in weight loss in lethally irradiated mice and its faster recovery. Single oral administration of beta-D-glucan at a dose of 500 mg/kg stimulated the growth of splenic endogenous colony-forming units in mice on day 9 after total body irradiation at doses of 7 and 7.8 Gy, contributed to a decrease in the severity of leukopenia and thrombocytopenia. The antiradiation effect of beta-D-glucan was associated with an increase in the viability of bone marrow stem cells and a faster restoration of hematopoiesis.

CONCLUSIONS: The results obtained indicate the possibility of using beta-D-glucan from *P. ostreatus* both before irradiation to increase the radioresistance and for early therapy of the hematopoietic syndrome of acute radiation sickness.

Keywords: beta-D-glucan; *Pleurotus ostreatus*; total body irradiation; X-rays; dose reduction factor; colony-forming units; hematopoiesis.

Обоснование

Разработка противолучевых фармакологических препаратов — предмет активных исследований в течение многих десятилетий, однако создание идеальных по соотношению эффективности и безопасности противолучевых средств, несмотря на значительные научные достижения, все еще остается трудно разрешимой задачей [1]. Вместе с тем в XXI в. актуальность данных исследований существенно возрастает, что связано с повышением рисков локального или глобального радиационного заражения местности и поражения людей в результате применения ядерного оружия в военных целях или действий террористических группировок, а также возможных аварийных ситуаций на ядерно-опасных объектах [2, 3].

Серьезную проблему представляет возрастающая потребность в фармакологических средствах, способных минимизировать негативные последствия воздействия ионизирующих излучений на людей, в разных областях медицины, прежде всего, в онкологии — для селективной защиты здоровых тканей и органов, попадающих в зону лучевого воздействия при радиотерапии злокачественных новообразований [4], при облучении пациентов в диагностических целях [5], а также в космической медицине для защиты космонавтов от воздействия галактической радиации при осуществлении длительных пилотируемых полетов [6]. Неудачи исследователей при создании синтетических радиопротекторов, наиболее эффективные из которых нередко

обладают высокой токсичностью и/или плохой переносимостью, что делает их непригодными для длительного применения и существенно снижает возможность широкого использования в клинической практике, обусловили поиск соединений с противолучевой активностью из природных источников. Среди наиболее перспективных классов соединений рассматриваются естественные лиганды толл-подобных рецепторов (TLR) [7], в частности белок жгутиков бактерий флагеллин [8]. Благодаря мощным антиоксидантным свойствам ценную альтернативу синтетическим соединениям для использования в качестве радиозащитных средств представляют растительные биологически активные вещества, в частности полифенолы [9]. Основное ограничение их масштабной разработки — сложность получения стабильной и удобной для применения лекарственной формы.

В последние годы в различных областях фармакологии отмечается значительное возрастание интереса к природным бета-D-глюканам — соединениям класса полисахаридов — структурных компонентов клеточной стенки некоторых растений (преимущественно злаковых), водорослей, одноклеточных и высших грибов [10]. Несмотря на многообразие естественных источников бета-D-глюканов, наиболее часто содержащий данный полисахарид препараты получают из дрожжей и некоторых базидиомицетов — лекарственных грибов, терапевтические свойства которых известны многие тысячелетия. Биологически активные формы бета-D-

глюканов образованы длинной линейной цепью мономеров D-глюкозы, соединенных бета-1,3-гликозидными связями, с короткими боковыми ответвлениями той же структуры, которые присоединяются к основной цепи в положении 1, 6. Биологическая активность грибных бета-(1-3)-(1-6)-D-глюканов многогранна: во многих экспериментальных исследованиях и клинических испытаниях подтверждены антиоксидантные, противомикробные, противоопухолевые, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антигиперхолестеринемические, противодиабетические, гепатопротекторные и другие свойства [11, 12], что позволяет классифицировать данные соединения как модификаторы биологического ответа [13]. Кроме того, в научной литературе накапливаются данные, свидетельствующие о потенциале грибных бета-D-глюканов в качестве эффективных и безопасных средств снижения токсических эффектов лучевого поражения (рассмотрено в работе [14]).

Представители вида *Pleurotus*, хотя и не относятся к широко известным лекарственным грибам, обладают доказанными биологическими свойствами и эффектами, при этом благодаря своей пищевой ценности и превосходным вкусовым качествам являются одними из самых культивируемых пищевых грибов в мире [15, 16]. В частности, вид *P. ostreatus* (вешенка обыкновенная или устричная) по мировому объему производства занимает второе место в мире после шампиньона *Agaricus bisporus* [17]. Полифункциональность действия полисахаридов из *P. ostreatus* в совокупности с доступностью, низкой токсичностью, хорошей переносимостью и относительной простотой культивирования позволяют рассматривать *P. ostreatus* в качестве перспективного источника природных фармакологически активных соединений для лечения ряда заболеваний, а именно показана эффективность содержащего бета-D-глюкан экстракта из *P. ostreatus* в терапии острого назофарингита [18].

В проведенных нами ранее экспериментах на мышах было установлено, что бета-D-глюкан, полученный отечественными специалистами из базидиального гриба *P. ostreatus*, обладает противолучевой активностью при внутрижелудочном введении лабораторным грызунам [19], что открывает перспективы разработки пероральной формы радиозащитного средства, однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение выявленного эффекта и его механизмов.

Цель исследования — оценка противолучевой эффективности бета-D-глюкана из гриба *P. ostreatus* (вешенки обыкновенной) в условиях общего внешнего облучения мышей по показателям их выживаемости и гемопоэза.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием экспериментальной модели костномозговой формы острого радиационного синдрома на белых беспородных мышах-самцах (350 голов) массой тела 18–20 г, выращенных в питомнике лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария с соблюдением светового режима 12/12 ч и свободным доступом к воде и пище. Для кормления использовали полнорационный гранулированный комбикорм (ООО «Наш город», г. Ступино, Московская область); кормление и уход за животными осуществляли в первой половине дня.

После 14-дневного карантина перед началом исследований животные были распределены на сопоставимые группы по 12–15 голов в соответствии с протоколами экспериментов: интактные (биологический контроль), облученные без фармакологической коррекции (контроль — облучение) и облученные с применением радиозащитного препарата. Животные с признаками наличия заболеваний или иных повреждений были исключены из исследования. Все необходимые манипуляции выполняли с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными, используемыми в научных целях [20]. Решение о соответствии исследования этическим нормам и о допустимости проведения экспериментов с использованием животных было принято на заседании независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии от 19.07.2022 (протокол № 267).

В работе была изучена противолучевая эффективность бета-D-глюкана — основного биологически активного компонента экстракта базидиального гриба вешенки обыкновенной (*P. ostreatus*), полученного с использованием методов микробиологического синтеза в ООО НПФ «Биос» (удостоверение качества и безопасности от 15.06.2022). Препарат бета-D-глюкана в виде водного раствора вводили экспериментальным животным (мышам) в желудок (в/ж) с помощью атравматичного зонда из расчета по 0,25 мл на 10 г массы тела грызуна.

Радиационное воздействие моделировали с применением рентгеновского терапевтического аппарата РУМ-17 (протокол поверки № 296-КЭП/2021 от 21.10.2021). Параметры облучения: 180 кВт, 14 мА, фильтр 0,5 мм Cu + + 1 мм Al, мощность дозы 0,328 Гр/мин, направление «спина — грудь», кожно-фокусное расстояние 50 см. Одновременно лучевому воздействию подвергали животных из разных экспериментальных групп. «Ложно облученных» мышей помещали в предназначенные для облучения

пластиковые контейнеры и выдерживали при включенной анодной трубке рентгеновского аппарата. При оценке эффективности бета-D-глюкана по параметрам выживаемости (30-суточная выживаемость, динамика гибели и средняя продолжительность жизни облученных мышей) проводили ежедневное наблюдение за общим состоянием животных с регистрацией погибших мышей; на протяжении всего периода наблюдения дважды в неделю осуществляли контроль массы тела.

Количественную оценку радиомодифицирующего эффекта, обусловленного применением бета-D-глюкана, проводили путем расчета фактора изменения дозы — отношения равноэффективных доз облучения, вызывающих гибель 50 % животных в течение 30 сут после облучения при применении радиозащитного препарата или без лечения ($CD_{50/30}$). Величину CD_{50} рассчитывали методом пробит-анализа [21], прогнозируемое значение абсолютно смертельной дозы рентгеновского излучения (CD_{100}) определяли по формуле:

$$CD_{100} = CD_{84} + \frac{CD_{84} - CD_{50}}{2},$$

где CD_{50} , CD_{84} и CD_{100} — дозы облучения, приводящие к гибели 50, 84 и 100 % животных.

Гематологические исследования осуществляли на гематологическом анализаторе MicroCC-20Plus-Vet (High Technology, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Образцы смешанной крови в объеме 40 мкл отбирали после декапитации животных в вакуумные пробирки с антикоагулянтом (этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА), анализ проводили в день забора биоматериала.

Определение количества колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕ-с) проводили по методу эндогенного колониеобразования по J.E. Till, E.A. McCulloch [22] в модификации [23]. На 9-е сутки после облучения у умерщвленных мышей извлекали селезенки, фиксировали их на бумажных полосках, помещенных в чашки Петри, и заливали приготовленной *ex tempore* жидкостью Буэна (1,2 % раствор пикриновой кислоты, 40 % формальдегид и ледяная уксусная кислота в соотношении 15 : 5 : 1). Через 24 ч на свободной поверхности селезенки под бинокулярной лупой подсчитывали количество эндогенных колоний. Учитывали колонии диаметром не менее 0,4 мм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 и с использованием непараметрических критериев: для множественных сравнений несвязанных групп применяли критерий Краскела — Уоллиса, для связанных

выборок — критерий Вилкоксона, для оценки различий между двумя независимыми группами — критерии Лог — Ранка или Манна — Уитни. При проведении парных сравнений различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$, при сравнении нескольких групп применяли поправку Бонферрони. Результаты представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}] [24].

Результаты и обсуждение

Исследование противолучевой активности бета-D-глюкана было выполнено в два этапа. Целью первого этапа стало проведение количественной оценки радиомодифицирующего эффекта во всех выявленных ранее эффективных схемах — за 15–30 мин до облучения (профилактическая схема), а также через 1 и 2 ч после рентгеновского воздействия (терапевтическое применение), для чего животных контрольных и опытных групп облучали в четырех дозах: 6,5, 7,0, 7,5 и 8,0 Гр. Бета-D-глюкан вводили животным однократно в оптимальной радиозащитной дозе 500 мг/кг. Результаты оценки влияния исследуемого препарата на параметры 30-суточной выживаемости облученных мышей приведены в табл. 1. Однократное общее рентгеновское излучение без фармакологической коррекции приводило к дозозависимому снижению выживаемости облученных мышей, при этом доза 8 Гр была минимальной абсолютно летальной, приведя к гибели всех мышей контрольной группы. Существенную защиту облученных животных от гибели обеспечивало профилактическое применение бета-D-глюкана за 15–30 мин до облучения, статистически значимые отличия с животными контрольных групп выявлялись при поглощенных дозах рентгеновского излучения в 7,0, 7,5 и 8,0 Гр.

Использование бета-D-глюкана в профилактической схеме также оказывало значимое влияние на продолжительность жизни погибших от облучения мышей (табл. 1). При облучении в сублетальной дозе 6,5 Гр у многих животных репарационные механизмы, вероятно, не были критически повреждены, а жизнеспособность стволовых кроветворных клеток была сохранена на уровне, достаточно высоком для быстрого восстановления гемопоэза, что отразилось в высокой доле выживших после облучения мышей.

Данные о расчетных значениях летальных доз рентгеновского излучения в группах мышей без медикаментозной поддержки и с профилактическим или терапевтическим применением бета-D-глюкана, полученные методом пробит-анализа, представлены в табл. 2. При использовании бета-D-глюкана в профилактической схеме

Таблица 1 / Table 1

Параметры 30-суточной выживаемости мышей после общего рентгеновского облучения и однократного введения бета-D-глюкана в желудок в дозе 500 мг/кг

Effect of beta-D-glucan (500 mg/kg, intragastric) on the mice survival after exposure to X-rays total body irradiation

Доза облучения, Гр	Группы животных		Выживаемость		Продолжительность жизни погибших от облучения мышей	
	схема введения бета-D-глюкана	n	%	p* (критерий Лог – Ранка)	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p* (критерий Манна – Уитни)
6,5	Облучение (контроль)	12	41,7 ± 14,2	0,208 (критерий Краскела – Уоллиса)	6 [3; 9]	0,189 (критерий Краскела – Уоллиса)
	15–30 мин до облучения	11	72,7 ± 13,4		9 [4; 12]	
	1 ч после облучения	12	66,7 ± 13,6		9,5 [9; 13]	
	2 ч после облучения	11	60 ± 15,5		10,5 [6; 17]	
7	Облучение (контроль)	14	28,6 ± 12,1	–	10 [9; 11]	0,616 (критерий Краскела – Уоллиса)
	15–30 мин до облучения	14	66,7 ± 13,6	0,033	10 [10; 11]	
	1 ч после облучения	13	30,8 ± 12,8	0,616	11 [10; 13]	
	2 ч после облучения	14	42,9 ± 13,2	0,491	10 [8,5; 12,5]	
7,5	Облучение (контроль)	15	20 ± 10,3	–	8 [3; 10,5]	–
	15–30 мин до облучения	15	46,7 ± 12,9	0,026	12 [10; 16]	0,015
	1 ч после облучения	15	20 ± 10,3	0,531	8 [7; 10,5]	0,621
	2 ч после облучения	15	26,7 ± 11,5	0,634	10 [8; 11]	0,135
8	Облучение (контроль)	15	0 ± 0,26	–	7 [6; 10]	–
	15-30 мин до облучения	15	33,3 ± 12,7	0,001	10 [10; 11]	0,023
	1 ч после облучения	15	6,7 ± 6,46	0,075	10 [9; 11]	0,013
	2 ч после облучения	15	13,3 ± 8,77	0,026	9 [8; 9]	0,30

* Значение p по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2 / Table 2

Фактор изменения дозы рентгеновского излучения в условиях профилактического или терапевтического применения бета-D-глюкана в дозе 500 мг/кг

Dose reduction factor of X-ray radiation during prophylactic or therapeutic use of beta-D-glucan (500 mg/kg)

Схема применения бета-D-глюкана	Вид СД	Величина СД	95 % доверительный интервал	ФИД	СД ₁₀₀
Контроль (облучение)	СД ₁₆	5,35 ± 0,02	5,11; 5,59	–	7,93
	СД ₅₀	6,38 ± 0,01	6,24; 6,51		
	СД ₈₄	7,42 ± 0,01	7,34; 7,49		
За 15–30 мин до облучения	СД ₁₆	6,09 ± 0,01	6,01; 6,18	1,17	9,44
	СД ₅₀	7,44 ± 0,003	7,40; 7,47		
	СД ₈₄	8,78 ± 0,01	8,67; 8,88		
Через 1 ч после облучения	СД ₁₆	5,95 ± 0,01	5,84; 6,06	1,06	8,37
	СД ₅₀	6,76 ± 0,01	6,70; 6,81		
	СД ₈₄	7,56 ± 0,01	7,50; 7,62		
Через 2 ч после облучения	СД ₁₆	5,70 ± 0,002	5,68; 5,72	1,06	8,99
	СД ₅₀	6,79 ± 0,001	6,79; 6,80		
	СД ₈₄	7,89 ± 0,001	7,88; 7,90		

Примечание: СД — смертельная доза; ФИД — фактор изменения дозы, отношение равноэффективных доз облучения, вызывающих гибель 50 % животных при применении радиозащитного препарата или без лечения.

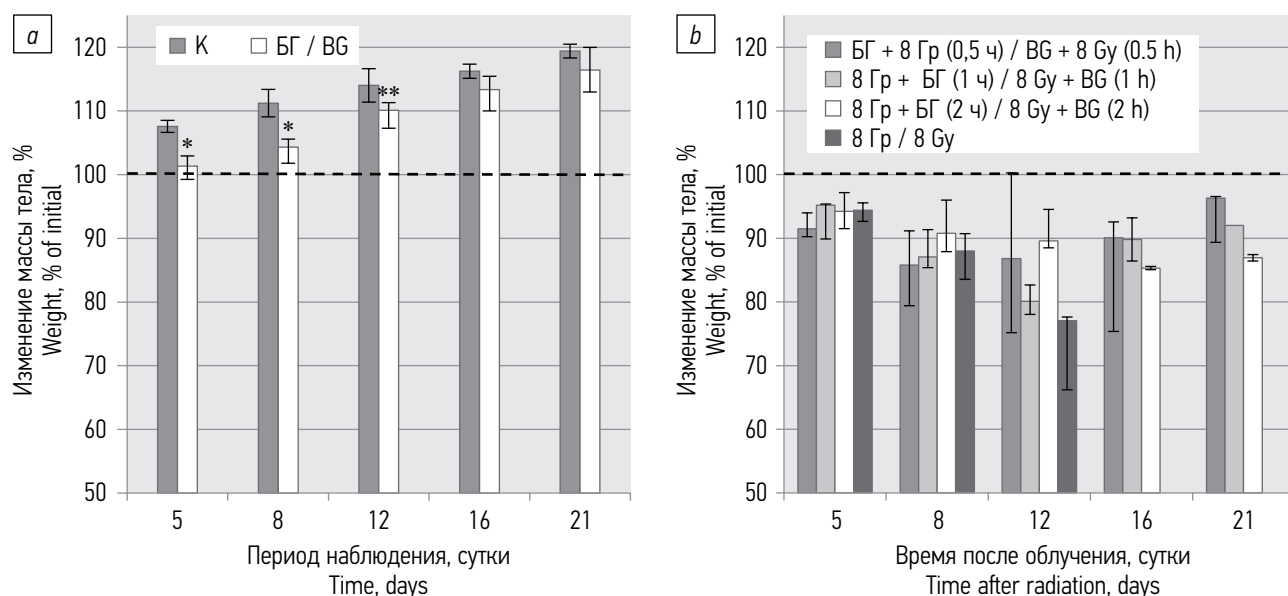


Рис. 1. Динамика массы тела у интактных мышей (К) и после однократного внутрижелудочного введения бета-D-глюкана (БГ; 500 мг/кг) (а); на фоне общего рентгеновского облучения в дозе 8 Гр (б), *Me* [Q_{25} ; Q_{75}]. *Отличия статистически значимы с группой «К», $p < 0,005$; **то же, $p < 0,01$ (критерий Манна – Уитни)

Fig. 1. Dynamics of body weight of non-irradiated mice (a) and mice following 8 Gy X-rays irradiation (b) with the use of beta-D-glucan (BG; 500 mg/kg, intragastrically), *Me* [Q_{25} ; Q_{75}]. * $p < 0.005$ vs the group “K”; ** $p < 0.01$ (Mann–Whitney *U* test)

фактор изменения дозы по выживаемости мышей составил 1,16, при пострadiационном применении в обоих вариантах — 1,06. Повышение прогнозируемой величины $СД_{100/30}$ на фоне использования бета-D-глюкана носило сходную направленность — возрастание в 1,19 раза при введении бета-D-глюкана до облучения и в 1,05 и 1,13 раза при применении препарата через 1 или 2 ч после рентгеновского воздействия соответственно. Таким образом, подтверждены ранее полученные данные об эффективности исследуемого препарата при применении как в профилактической, так и терапевтической схемах, а также о преобладании у препарата радиопротекторных свойств над радиомитигаторными [19].

В ходе проведения экспериментальных исследований дважды в неделю проводили мониторинг массы тела у животных после облучения и применения бета-D-глюкана. Представленные на рис. 1, а данные о динамике массы тела у интактных мышей и мышей после перорального применения бета-D-глюкана свидетельствуют, что однократное применение биоактивного соединения в дозе 500 мг/кг способствовало замедлению прироста массы тела грызунов в течение 12 сут. Эти результаты согласуются с представленными в научной литературе о способности грибных бета-D-глюканов, в частности из *P. ostreatus*, стабилизировать массу тела путем нормализации обмена глюкозы и липидов [25].

После острого радиационного воздействия в разных дозах изменение массы тела мышей характеризовалось дозозависимым снижением,

наиболее выраженными были изменения на фоне облучения в диапазоне летальных доз 7,5 и 8,0 Гр. Динамику массы тела животных, облученных в дозе 8,0 Гр с применением бета-D-глюкана в профилактической и терапевтических схемах или без лечения, отражает рис. 1, б (данные после облучения в других дозах не приведены). Наиболее отчетливо модифицирующее действие бета-D-глюкана из *P. ostreatus* проявлялось при профилактическом применении препарата, которое способствовало постепенному восстановлению массы тела облученных мышей, начиная с 12-х суток после радиационного воздействия. В целом результаты мониторинга массы тела мышей контрольных и опытных групп позволяют заключить, что пероральное применение бета-D-глюкана снижало интенсивность радиационно-индуцированной потери массы тела у облученных животных.

На следующем этапе работы были изучены возможные механизмы противолучевой эффективности бета-D-глюкана путем оценки функционального состояния системы кроветворения в период разгара острой лучевой болезни, вызванной воздействием разных доз рентгеновского излучения. До начала эксперимента мышей разделили на сопоставимые по весу группы, включающие от 12 до 15 животных в зависимости от ожидаемой гибели к 9-м суткам после облучения в дозах 6,5 ($n = 12$), 7,0 ($n = 13$) или 7,8 Гр ($n = 15$). Гемопозитивные показатели также были оценены у интактных животных того же привоза и у мышей после однократного

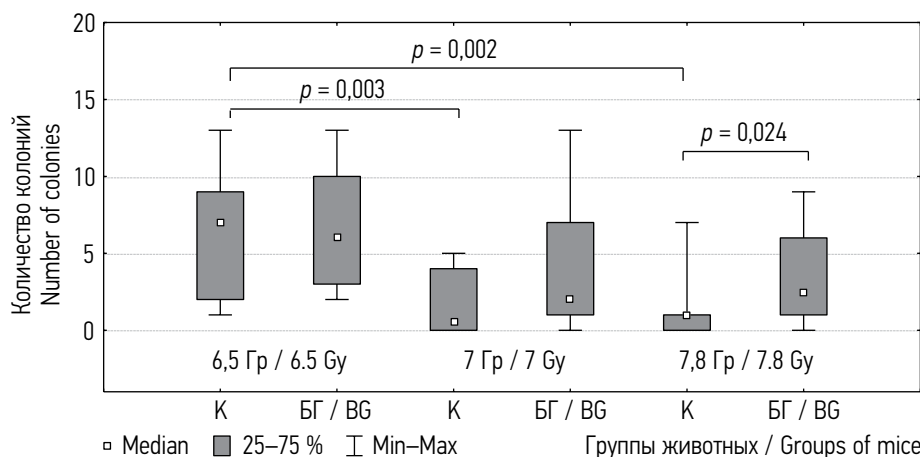


Рис. 2. Количество эндогенных селезеночных колоний на 9-е сутки после облучения у мышей без лечения (K) и после применения бета-D-глюкана (БГ; 500 мг/кг, внутривентриально)

Fig. 2. Number of endogenous splenic colonies on day 9 after X-rays irradiation in mice without treatment (K) and after intragastric administration of beta-D-glucan (BG; 500 mg/kg)

применения исследуемого препарата (по 10 голов в группе). Животным опытных групп внутривентриально вводили бета-D-глюкан в дозе 500 мг/кг за 15–30 мин до облучения, контрольным животным — воду в тот же срок и в том же объеме.

Оценку жизнеспособности гемопоэтических клеток-предшественников проводили по тесту эндогенного колониеобразования, заключающегося в подсчете числа эндогенных КОЕ-с, образованных в результате заселения на селезенках облученных мышей мигрировавших из костного мозга стволовых клеток. Как видно из представленных на рис. 2 данных, количество эндогенных 9-суточных КОЕ-с значительно снижалось при повышении дозы рентгеновского излучения ($p = 0,002$; критерий Краскела – Уоллеса), что может быть обусловлено как гибелью высокорациочувствительных клеток стволового и пролиферативного пулов костномозговой ниши, так и гибелью спленоцитов и нарушением гистоархитектоники селезенки в результате радиационного воздействия. При использовании бета-D-глюкана существенное повышение количества селезеночных эндогенных колоний по сравнению с нелечеными животными отмечалось после облучения мышей в дозе 7,8 Гр с 1 (0; 1) в контрольной группе до 2,5 (1; 6) на фоне применения препарата ($p = 0,024$; критерий Манна – Уитни). Введение бета-D-глюкана до облучения мышей в дозе 7 Гр способствовало увеличению числа КОЕ-с с 0,5 (0; 4) до 2 (1; 7), однако из-за большого процента гибели животных контрольной группы на 9-е сутки после облучения в этой дозе отличия не были значимыми. У большинства облученных в дозе 6,5 Гр мышей на фоне применения защитного препарата наблюдалось более высокое количе-

ство КОЕ-с, чем в контрольной группе, однако на селезенках некоторых животных отмечался рост сливающихся эндогенных колоний, что затруднило их подсчет и отразилось на результатах.

Данные об общем содержании лейкоцитов в крови мышей экспериментальных и опытных групп проиллюстрированы на рис. 3 (пунктирной линией обозначены границы физиологической нормы для данного вида животных). На 9-е сутки рентгеновского воздействия во всем диапазоне доз у облученных мышей отмечалась глубокая лейкопения. Снижение уровня лейкоцитов при воздействии излучения в дозе 6,5 Гр составило 10 % от исходного уровня, в дозах 7,0 и 7,8 Гр — 4,4 и 2,8 % соответственно ($p = 0,012$, критерий Краскела – Уоллеса). При применении бета-D-глюкана отмечалось повышение уровня лейкоцитов в периферической крови облученных животных: после облучения в дозе 7 Гр с $0,2 (0,1; 0,3) \cdot 10^9/\text{л}$ в контрольной группе до $0,3 (0,3; 0,5) \cdot 10^9/\text{л}$, в дозе 7,8 Гр — с $0,2 (0,2; 0,3) \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,3 (0,2; 0,5) \cdot 10^9/\text{л}$.

На 9-е сутки после острого воздействия рентгеновского излучения в летальных дозах у животных развивалась тромбоцитопения (рис. 4). Содержание тромбоцитов в группах мышей, облученных в дозах 7,0 и 7,8 Гр без лечения, снизилось до критических значений — в 3–3,5 раза по сравнению с интактными животными. На фоне профилактического применения бета-D-глюкана отмечалось ослабление тяжести тромбоцитопении, регистрируемое по более высокому уровню тромбоцитов в периферической крови облученных мышей, при этом у 80 и 60 % животных после облучения в дозах 7,0 и 7,8 Гр соответственно количество данных клеток крови оставалось в пределах физиологической нормы

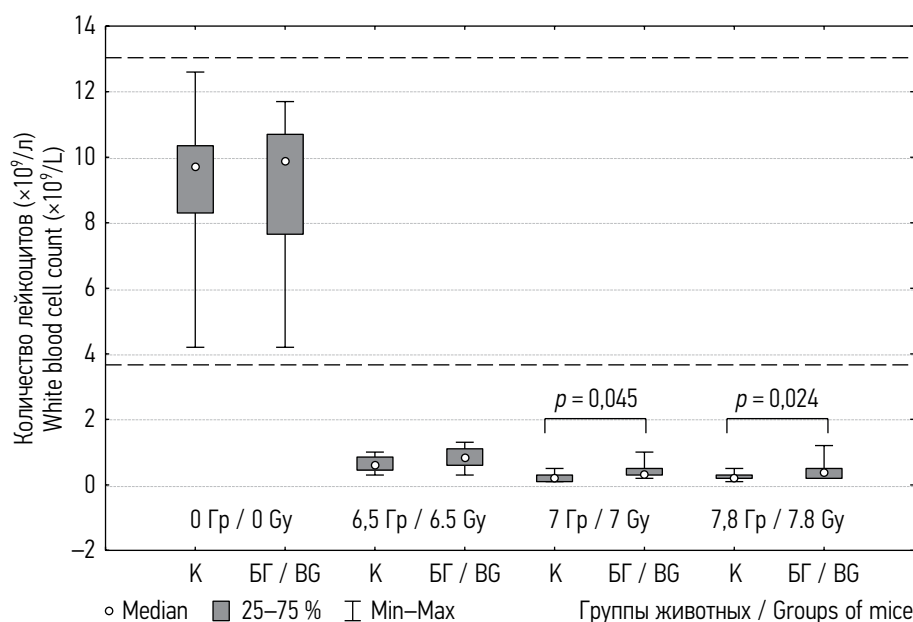


Рис. 3. Содержание лейкоцитов в крови облученных мышей на 9-е сутки после облучения, применения бета-D-глюкана (БГ) в дозе 500 мг/кг, внутривенно, и у интактных животных (К)

Fig. 3. Whole white blood counts on day 9 after X-rays irradiation in mice without treatment (K) and after intragastric administration of beta-D-glucan (BG; 500 mg/kg)

(на рис. 4 границы обозначены пунктирными линиями).

Уровень эритроцитов в периферической крови мышей на 9-е сутки после рентгеновского

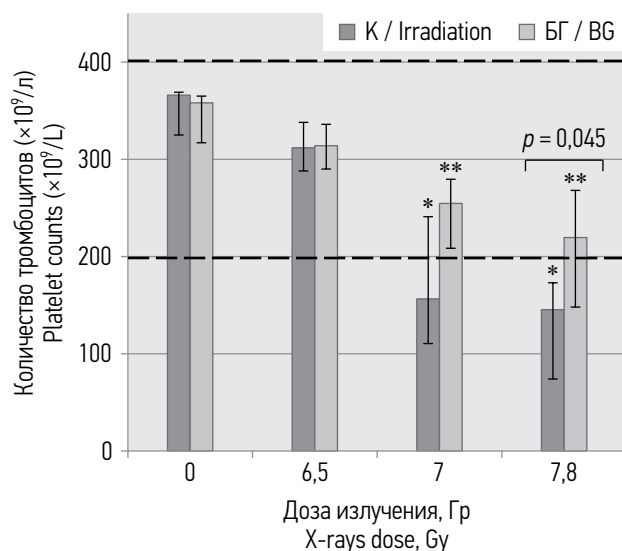


Рис. 4. Влияние бета-D-глюкана (БГ, 500 мг/кг) на содержание тромбоцитов в периферической крови мышей на 9-е сутки после общего облучения, *Me* [Q_{25} ; Q_{75}]. *Отличия статистически значимы с группой «0 Гр», $p < 0,005$; **то же, $p < 0,01$ (критерий Манна – Уитни). К — контроль (облучение без применения бета-D-глюкана)

Fig. 4. Effect of beta-D-glucan (BG; 500 mg/kg) on the number of platelets in the blood of mice on day 9 after total body X-rays irradiation, *Me* [Q_{25} ; Q_{75}]. * $p < 0,005$ vs the group “0 Gy”; ** $p < 0,01$ (Mann–Whitney *U* test). К — irradiation without beta-D-glucan

воздействия в разных дозах еще не подвергался существенным изменениям (табл. 3), что вполне закономерно, поскольку клетки функционального пула обладают высокой радиорезистентностью (среднелетальная доза, при которой выживает 37 % клеток, составляет >15 Гр; для стволовых и коммитированных клеток костного мозга — 1,5–1,9 Гр) [26], а эритроциты являются наиболее долгоживущими клетками крови и находятся в циркуляции около 100–120 сут. Вместе с тем полученные данные отчетливо демонстрируют нарастание нарушений эритропоэза, о чем свидетельствовало дозозависимое снижение количества красных клеток крови, при этом применение радиозащитного препарата способствовало поддержанию их более высокого уровня. Изменения уровня гемоглобина и гематокрита по направленности и выраженности носили сходный с эритроцитами характер.

Проведенные исследования подтверждают ранее полученные данные о противолучевой активности бета-D-глюкан-содержащего экстракта, полученного из базидиального гриба *P. ostreatus*, после однократного применения и перорального пути поступления в организм. Результаты количественной оценки величины противолучевого эффекта путем расчета фактора изменения дозы ионизирующего излучения показали, что препарат может быть использован как в профилактической схеме в целях повышения радиорезистентности организма, так и в качестве средства ранней терапии костномозговой формы острой лучевой болезни.

Таблица 3 / Table 3

Показатели периферической крови мышей у интактных животных (К) и при применении бета-D-глюкана (БГ, 500 мг/кг, внутривентриально) на 9-е сутки после общего рентгеновского облучения, Ме [Q₂₅; Q₇₅]
Effect of beta-D-glucan (BG; 500 mg/kg, intragastrically) on the blood parameters of mice on day 9 after total body X-rays irradiation, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Группы животных	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ (норма 7–11)	Гемоглобин, г/л (норма 95–168)	Гематокрит, % (норма 35–50)
К	9,9 [9,54; 10,4]	152 [138; 166]	45,3 [43,8; 49]
БГ	10,3 [9,34; 10,9]	150 [146; 158]	47,4 [43,8; 50]
6,5 Гр	8,78 [8,58; 9,43]***, ###	118 [106; 129]**, ##	38,7 [31,5; 41,1]**, ##
БГ + 6,5 Гр	8,67 [7,56; 9,34]***, ###	130 [126; 138]*	40 [31,5; 41,1]***, ###
7 Гр	7,63 [5,76; 9,79]*, ##	92 [88; 123]**, ###	37,9 [36; 39,6]#
БГ + 7 Гр	9,01 [5,76; 9,54]	121 [105; 132]**, ##	38,7 [31,8; 42]***, ##
7,8 Гр	6,62 [6,33; 8,31]***, ##	80 [71; 106]##	30,7 [32,4; 40,2]***, ##
БГ + 7,8 Гр	7,78 [7,27; 8,57]*, ##	118 [106; 137]*, #	35,7 [26,7; 40,8]***, #

*Отличия статистически значимы в сравнении с группой «бета-D-глюкан» (БГ), $p < 0,05$; **то же, $p < 0,01$; ***то же, $p < 0,005$; # отличия статистически значимы в сравнении с группой «интактные», $p < 0,05$; ## то же, $p < 0,005$; ### то же, $p < 0,001$ (критерий Манна – Уитни).

Острый радиационный костномозговой синдром, как известно, развивается при облучении всего тела (или большей его части) в дозах 1–10 Гр, при этом степень повреждения костного мозга, обеспечивающего в физиологических условиях поддержание постоянства количества клеток крови, и состоятельность репарационных механизмов определяют исход лучевого поражения и жизнеспособность организма. В настоящее время в мире для лечения в клинических условиях постлучевой супрессии гемопоэза одобрены гемопоэтические факторы роста – филграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ), сарграмостим (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ) и пегфилграстим (пегилированный Г-КСФ) [27], которые путем стимулирования гемопоэтических прогениторных клеток способствуют формированию жизнеобеспечивающего пула клеточных элементов крови, преимущественно миелоидного ряда. Несмотря на то что данные препараты существенно повышают выживаемость при костномозговой форме острой лучевой болезни, они неспособны обеспечить достаточную защиту других органов и систем организма и предотвратить развитие отдаленных последствий острого лучевого воздействия, включая несостоятельность иммунной и кроветворной систем [28]. Потеря иммунокомпетентных клеток и снижение их функциональной способности может привести к развитию тяжелых оппортунистических инфекций и полиорганной дисфункции, которые без адекватной терапии имеют фатальные последствия. Поэтому основная стратегия лечения гемопоэтического синдрома заключается в использовании

так называемых биологических модификаторов, способных оказывать комплексное воздействие на организм путем модуляции различных внутри- и межклеточных сигнальных путей, к которым относятся некоторые классы природных соединений, включая бета-D-глюканы.

Одним из первых описанных в литературе и в настоящее время достаточно хорошо изученных биологических эффектов природных бета-D-глюканов является стимулирующее действие на костный мозг и его клеточные элементы [29]. В работах ряда авторов показана способность бета-D-глюканов, выделенных из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и некоторых базидиомицетов, стимулировать пролиферацию плюрипотентных стволовых клеток и гемопоэтических клеток-предшественников в условиях радиационного воздействия [30–33], в связи с чем в данном исследовании с помощью теста эндогенного колониеобразования и оценки показателей периферической крови облученных мышей было изучено влияние бета-D-глюкана из базидиомицета *P. ostreatus* на состояние системы кроветворения. Подсчет эндогенных КОЕ-с позволяет оценить эффективность применения противолучевых препаратов, поскольку количество образовавшихся колоний пропорционально числу сохранивших жизнеспособность стволовых гемопоэтических клеток-предшественников [22].

Полученные в работе данные показали, что однократное пероральное применение бета-D-глюкана из *P. ostreatus* в дозе 500 мг/кг за 15–30 мин до облучения мышей стимулировало рост эндогенных КОЕ-с, которые, как известно, путем экстрамедуллярного гемопоэза участвуют в восстановлении пула

циркулирующих клеток крови. Возрастание числа эндогенных колоний при применении препарата по сравнению с группами нелеченых животных может свидетельствовать о защитном действии бета-D-глюкана на стволовые клетки костного мозга и о снижении их радиационно-индуцированной гибели. Повышение уровня лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови мышей при профилактическом применении полисахарида в условиях острого радиационного воздействия подтверждает гемопоэз-стимулирующее действие препарата.

Таким образом, на основании результатов исследования можно заключить, что повышение выживаемости мышей с острым радиационным костномозговым синдромом, вызванным летальными дозами рентгеновского излучения, при применении бета-D-глюкана из *P. ostreatus* обусловлено, прежде всего, защитным действием на костный мозг и стимуляцией восстановления гемопоэза. Однако, учитывая широкий спектр фармакологического действия на организм человека и млекопитающих грибных бета-D-глюканов [10–14], обусловленный эволюционно сложившимся разнообразием рецепторов, участвующих в их распознавании и локализованных на мембранах иммунных клеток разных типов [34], вполне очевидно, что противолучевые эффекты являются результатом комплексного воздействия на разные стороны патологического процесса. В связи с этим целесообразны дальнейшее изучение иммунофармакологических механизмов радиомодифицирующего действия бета-D-глюкана из гриба *P. ostreatus* и разработка противолучевой композиции на его основе.

Заключение

Пероральное применение содержащего бета-D-глюкан экстракта из пищевого гриба *P. ostreatus* обеспечивало повышение выживаемости мышей после облучения в летальных дозах, снижение интенсивности вызванной лучевым воздействием потери массы тела и облегчение течения острого радиационного гемопоэтического синдрома. При использовании полисахаридного комплекса в профилактической схеме фактор изменения дозы рентгеновского излучения составил 1,2, в терапевтической — 1,1, что свидетельствует о возможности применения препарата как превентивно в целях повышения радиорезистентности организма, так и в качестве средства ранней терапии костномозговой формы острой лучевой болезни. Противолучевая эффективность бета-D-глюкана ассоциировалась с повышением жизнеспособности стволовых клеток костного мозга, снижением тяжести лейкопении и тромбоцитопении у облученных мышей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках реализации государственной программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» (научно-исследовательский проект «Разработка новых медицинских средств профилактики и лечения нарушений здоровья при воздействии радиационных факторов»).

Соблюдение этических норм. Исследования проведены с соблюдением принципов гуманного обращения с животными в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. План проведения экспериментов одобрен на заседании независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии от 19 июля 2022 г. (протокол № 267).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Мурзина, Г.А. Софронов, А.С. Симбирцев, Е.В. Воробейчиков* — концепция и дизайн исследования; *Е.В. Мурзина* — обзор результатов, написание текста; *Г.А. Софронов, А.С. Симбирцев, Н.В. Аксенова, Г.Г. Загородников, Н.А. Климов, Е.В. Воробейчиков* — подготовка текста к публикации; *Е.В. Мурзина, Н.В. Аксенова, Н.А. Журнова, Е.В. Дмитриева, О.М. Веселова* — получение и статистический анализ данных; *Г.Г. Загородников* — анализ данных; *О.М. Веселова, Н.А. Климов, Е.В. Воробейчиков* — сбор материалов для исследования.

Additional information

Funding source. The study was conducted within the framework of the state program of strategic academic leadership “Priority-2030” (research project “Development of medical countermeasures for radiation-induced health disorders”).

Ethical approval. The research was carried out in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The experimental plan was approved at a meeting of the Independent Ethics Committee at the Military Medical Academy on July 19, 2022 (Protocol No. 267).

Conflict of interest. The authors declare the absence of explicit and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made significant contributions to concept development, research and paper preparation, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *E.V. Murzina, G.A. Sofronov, A.S. Simbirtsev, E.V. Vorobeychikov* — concept and design of the study; *E.V. Murzina* — data acquisition and analysis, writing; *G.A. Sofronov, A.S. Simbirtsev, N.V. Aksenova, G.G. Zagorodnikov, N.A. Klimov, E.V. Vorobeychikov* — editing; *E.V. Murzina, N.V. Aksenova, N.A. Zhirnova, E.V. Dmitrieva, O.M. Veselova* — data acquisition and statistical analysis; *G.G. Zagorodnikov* — data analysis; *O.M. Veselova, N.A. Klimov, E.V. Vorobeychikov* — collection and processing of material.

Список литературы

- Obrador E., Rosario S., Villaescusa J.I. et al. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, No. 11. P. 461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461
- Крюков Е.В., Чеховских Ю.С., Карамуллин М.А. и др. Возможности военно-медицинских организаций по оказанию специализированной медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях радиационной природы // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 1. С. 153–162. DOI: 10.17816/bmma63632
- Башарин В.А., Карамуллин М.А., Зацепин В.В., Чеховских Ю.С. Актуальные вопросы совершенствования системы оказания медицинской помощи при острой радиационной патологии в Вооруженных Силах // *Военно-медицинский журнал*. 2016. Т. 337, № 11. С. 11–20.
- McBride W.H., Schaeue D. Radiation-induced tissue damage and response // *J. Pathol.* 2020. Vol. 250, No. 5. P. 647–655. DOI: 10.1002/path.5389
- Пономарева Т.В., Кальницкий С.А., Вишнякова Н.М. Медицинское облучение и средства фармакологической коррекции отдаленных последствий // *Радиационная гигиена*. 2008. Т. 1, № 1. С. 63–68.
- Ушаков И.Б. Космос. Радиация. Человек (Радиационный барьер в межпланетных полетах). Москва: Научная книга, 2021. 352 с.
- Liu Z., Lei X., Li X. et al. Toll-like receptors and radiation protection // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. Vol. 22, No. 1. P. 31–39. DOI: 10.26355/eurrev_201801_14097
- Singh V.K., Seed T.M. Entolimod as a radiation countermeasure for acute radiation syndrome // *Drug Discov. Today*. 2021. Vol. 26, No. 1. P. 17–30. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.10.003
- Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural radioprotectors on current and future perspectives: a mini-review // *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2022. Vol. 14, No. 2. P. 57–71. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21
- Wang W., Xue C., Mao X. Radioprotective effects and mechanisms of animal, plant and microbial polysaccharides // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 19, No. 153. P. 373–384. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.203
- Chugh R.M., Mittal P., Mp N. et al. Fungal mushrooms: a natural compound with therapeutic applications // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 925387. DOI: 10.3389/fphar.2022.925387
- Venturella G., Ferraro V., Cirilincione F. et al. Medicinal mushrooms: bioactive compounds, use, and clinical trials // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 2. P. 634. DOI: 10.3390/ijms22020634
- Novak M., Vetvicka V. Glucans as biological response modifiers // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2009. Vol. 9, No. 1. P. 67–75. DOI: 10.2174/187153009787582423
- Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Аксенова Н.В. и др. Перспективы изучения бета-D-глюканов в качестве противолучевых средств // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S3–3. С. 193–198.
- Sharma A., Sharma A., Tripathi A. Biological activities of *Pleurotus* spp. polysaccharides: A review // *J. Food Biochem.* 2021. Vol. 45, No. 6. P. e13748. DOI:10.1111/jfbc.13748
- Hamad D., El-Sayed H., Ahmed W. et al. GC-MS analysis of potentially volatile compounds of *Pleurotus ostreatus* polar extract: *in vitro* antimicrobial, cytotoxic, immunomodulatory, and antioxidant activities // *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 834525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.834525
- Шнырева А.А., Шнырева А.В. Филогенетический анализ видов рода *Pleurotus* // *Генетика*. 2015. Т. 51, № 2. С. 177–187. DOI: 10.7868/S0016675815020137
- Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г. и др. Применение иммунопрепаратов для лечения острого вирусного назофарингита // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, № 5. С. 1153–1166. DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-2300
- Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Симбирцев А.С. и др. Экспериментальная оценка влияния бета-D-глюкана на выживаемость мышей при радиационном воздействии // *Медицинский академический журнал*. 2020. Т. 20, № 2. С. 59–68. DOI: 10.17816/MAJ34161
- Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург, 2012. 48 с.
- Finney D.J. The median lethal dose and its estimation // *Arch. Toxicol.* 1985. Vol. 56, No. 4. P. 215–218. DOI: 10.1007/BF00295156
- Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. 1961 // *Radiat. Res.* 2011. Vol. 175, No. 2. P. 145–149. DOI: 10.1667/rxx28.1
- Практикум по военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защите: ч. 1. Военная радиобиология / под ред. Н.В. Бутомо, Г.А. Софронова. Санкт-Петербург, 1992. 110 с.
- Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе Statistica: учебное пособие. Москва: Горячая линия–Телеком, 2013. 288 с.
- Dicks L., Ellinger S. Effect of the intake of oyster mushrooms (*Pleurotus ostreatus*) on cardiometabolic parameters – a systematic review of clinical trials // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 1134. DOI: 10.3390/nu12041134
- Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. Москва: Медицина, 1988. 144 с.
- Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems // *Expert Opin. Pharmacother.* 2020. Vol. 21, No. 3. P. 317–337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968
- Dainiak N., Gent R.N., Zhanat C. et al. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation // *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011. Vol. 5, No. 3. P. 202–212. DOI: 10.1001/dmp.2011.68

29. Sima P, Vannucci L., Vetricka V. Effects of glucan on bone marrow // *Ann. Transl. Med.* 2014. Vol. 2, No. 2. P. 18. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.01.06
30. Hofer M., Pospíšil M. Modulation of animal and human hematopoiesis by β -glucans: a review // *Molecules*. 2011. Vol. 16, No. 9. P. 7969–7979. DOI: 10.3390/molecules16097969
31. Pillai T.G., Devi P.U. Mushroom beta-glucan: potential candidate for post irradiation protection // *Mutat. Res.* 2013. Vol. 751, No. 2. P. 109–115. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2012.12.005
32. Du J., Cheng Y., Dong S. et al. Zymosan-A protects the hematopoietic system from radiation-induced damage by targeting TLR2 signaling pathway // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 43, No. 2. P. 457–464. DOI: 10.1159/000480472
33. Liu F., Wang Z., Liu J., Li W. Radioprotective effect of orally administered beta-D-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 115. P. 572–579. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.098
34. Vetricka V.C. [Beta]-Glucans as natural biological response modifiers. New York: Nova Science Publishers, 2013.
12. Venturella G, Ferraro V, Cirilincione F, et al. Medicinal mushrooms: bioactive compounds, use, and clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):634. DOI: 10.3390/ijms22020634
13. Novak M, Vetricka V. Glucans as biological response modifiers. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9(1):67–75. DOI: 10.2174/187153009787582423
14. Sofronov GA, Murzina EV, Aksenova NV, et al. Study perspectives of the effectiveness of beta-D-glucans as an antiradiation agent. *Izvestia of the Russian Military medical academy.* 2020;39(S3–3):193–198. (In Russ.)
15. Sharma A, Sharma A, Tripathi A. Biological activities of *Pleurotus* spp. polysaccharides: A review. *J Food Biochem.* 2021;45(6):e13748. DOI: 10.1111/jfbc.13748
16. Hamad D, El-Sayed H, Ahmed W, et al. GC-MS analysis of potentially volatile compounds of *Pleurotus ostreatus* polar extract: *in vitro* antimicrobial, cytotoxic, immunomodulatory, and antioxidant activities. *Front Microbiol.* 2022;13:834525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.834525
17. Shnyreva AA, Shnyreva AV. Phylogenetic analysis of *Pleurotus* species. *Russian Journal of Genetics.* 2015;51(2):148–157. DOI: 10.7868/S0016675815020137
18. Bezrukova EV, Vorobejchikov EV, Konusova VG, et al. Effect of immune drugs to treat acute viral nasopharyngitis. *Medical Immunology (Russia).* 2021;23(5):1153–1166. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-2300
19. Murzina EV, Sofronov GA, Simbirtsev AS, et al. Experimental evaluation of the effect of beta-D-glucan on the survival of irradiated mice. *Medical Academic Journal.* 2020;20(2):59–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ34161
20. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union.* 2010:33–79.
21. Finney DJ. The median lethal dose and its estimation. *Arch Toxicol.* 1985;56(4):215–218. DOI: 10.1007/BF00295156
22. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. 1961. *Radiat Res.* 2011;175(2):145–149. DOI: 10.1667/rrxx28.1
23. Praktikum po voennoi toksikologii, radiobiologii i meditsinskoi zashchite: P. 1. Voennaya radiobiologiya. Ed. by N.V. Butomo, G.A. Sofronov. Saint Petersburg; 1992. 110 p. (In Russ.)
24. Borovikov VP. Populyarnoe vvedenie v sovremennyy analiz danykh v sisteme Statistica. Uchebnoe posobie. Moscow: Goryachaya liniya–Telekom; 2013. 288 p. (In Russ.)
25. Dicks L, Ellinger S. Effect of the intake of oyster mushrooms (*Pleurotus ostreatus*) on cardiometabolic parameters – a systematic review of clinical trials. *Nutrients.* 2020;12(4):1134. DOI: 10.3390/nu12041134
26. Gruzdev GP. Ostryi radiatsionnyi kostnomozgovoi sindrom. Moscow: Meditsina; 1988. 144 p. (In Russ.)
27. Singh VK, Seed TM. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(3):317–337. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968
28. Dainiak N, Gent RN, Zhanat C, et al. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(3):202–212. DOI: 10.1001/dmp.2011.68

29. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. Effects of glucan on bone marrow. *Ann Transl Med.* 2014;2(2):18. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.01.06
30. Hofer M, Pospíšil M. Modulation of animal and human hematopoiesis by β -glucans: a review. *Molecules.* 2011;16(9):7969–7979. DOI: 10.3390/molecules16097969
31. Pillai TG, Devi PU. Mushroom beta-glucan: potential candidate for post irradiation protection. *Mutat Res.* 2013;751(2):109–115. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2012.12.005
32. Du J, Cheng Y, Dong S, et al. Zymosan-A protects the hematopoietic system from radiation-induced damage by targeting TLR2 signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):457–464. DOI: 10.1159/000480472
33. Liu F, Wang Z, Liu J, Li W. Radioprotective effect of orally administered beta-D-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Biol Macromol.* 2018;115:572–579. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.098
34. Vetvicka VC. [Beta]-Glucans as natural biological response modifiers. New York, USA: Nova Science Publishers; 2013.

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия
Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Елена Викторовна Мурзина — канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-3665>; eLibrary SPIN: 5188-0797

Наталья Владимировна Аксенова — канд. мед. наук, врач-статистик научно-исследовательского отдела (Всеармейский медицинский регистр МО РФ) научно-исследовательского центра. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-7072>; eLibrary SPIN: 6821-6887

Геннадий Геннадиевич Загородников — д-р мед. наук, начальник научно-исследовательского отдела (Всеармейский медицинский регистр МО РФ) научно-исследовательского центра. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4859-0519>; eLibrary SPIN: 4465-5572

Ольга Михайловна Веселова — научный сотрудник научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра. eLibrary SPIN: 4864-8391

Наталья Андреевна Жирнова — канд. биол. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9948-6260>; ResearcherID: I-4804-2016; eLibrary SPIN: 8308-2139

Елена Владимировна Дмитриева — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6514-7837>; eLibrary SPIN: 6759-2407

Elena V. Murzina — Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate of the Research Department of Experimental Medicine, Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-3665>; eLibrary SPIN: 5188-0797

Natalia V. Aksenova — MD, Cand. Sci. (Med.), Statistician of the Research Department (All-Army Medical Register of the Ministry of Defense of the Russian Federation), Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-7072>; eLibrary SPIN: 6821-6887

Gennady G. Zagorodnikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department (All-Army Medical Register of the Ministry of Defense of the Russian Federation), Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4859-0519>; eLibrary SPIN: 4465-5572

Olga M. Veselova — Research Associate of the Research Department of Experimental Medicine, Research Center. eLibrary SPIN: 4864-8391

Natalya A. Zhirnova — Cand. Sci. (Biol.), Research Associate of the Research Department of Experimental Medicine, Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9948-6260>; ResearcherID: I-4804-2016; eLibrary SPIN: 8308-2139

Elena V. Dmitrieva — Junior Research Associate of the Research Department of Experimental Medicine, Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6514-7837>; eLibrary SPIN: 6759-2407

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия
Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Генрих Александрович Софронов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, начальник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; научный руководитель института.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8587-1328>;
Scopus Author ID: 7003953555;
Researcher ID: G-4791-2015; eLibrary SPIN: 7334-4881;
e-mail: gasofronov@mail.ru

Genrikh A. Sofronov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Laboratory of Medicinal and Environmental Toxicology of the Research Department of Experimental Medicine, Research Center; Scientific Director of the Institute.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8587-1328>;
Scopus Author ID: 7003953555;
Researcher ID: G-4791-2015;
eLibrary SPIN: 7334-4881;
e-mail: gasofronov@mail.ru

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Андрей Семенович Симбирцев — д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8228-4240>;
Scopus Author ID: 7003758888;
Researcher ID: K-5061-2014; eLibrary SPIN: 2064-7584;
e-mail: simbas@mail.ru

Andrei S. Simbirtsev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate of the Department of General Pathology and Pathological Physiology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8228-4240>;
Scopus Author ID: 7003758888;
Researcher ID: K-5061-2014; eLibrary SPIN: 2064-7584;
e-mail: simbas@mail.ru

Николай Анатольевич Климов — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии.
eLibrary SPIN: 6093-7430; e-mail: nklimov@mail.ru

Nikolay A. Klimov — MD, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Associate of the Department of General Pathology and Pathological Physiology.
eLibrary SPIN: 6093-7430; e-mail: nklimov@mail.ru

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия
Saint-Petersburg State Institute of Technology, Saint Petersburg, Russia

ООО «Научно-производственная фирма «БИОС», Санкт-Петербург, Россия
Research and Production Company "BIOS", Saint Petersburg, Russia

Евгений Владимирович Воробейчиков — канд. мед. наук, старший научный сотрудник кафедры технологии микробиологического синтеза; заместитель генерального директора.
eLibrary SPIN: 3756-7955;
e-mail: evorobeychikov@gmail.com

Evgeniy V. Vorobeychikov — MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Technology of Microbiological Synthesis; Deputy General Director.
eLibrary SPIN: 3756-7955;
e-mail: evorobeychikov@gmail.com

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Генрих Александрович Софронов / Genrikh A. Sofronov

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: gasofronov@mail.ru