

Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19

Н.О.Крюкова¹ ✉, Н.Д.Абрамова², Е.А.Хромова², А.А.Хасанова³, И.В.Бишева², С.А.Сходова², М.П.Костинов^{2,4}, И.А.Баранова¹, О.А.Свитич^{1,2}, А.Г.Чучалин¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Изучение иммунных механизмов защиты у лиц, перенесших *CoronaVirus Disease-19* (COVID-19), представляет значимый практический и научный интерес. Крайне важной представляется разработка подходов к иммунной реабилитации в условиях пандемии. **Целью** исследования явилось изучение влияния вакцины на основе бактериальных лигандов Иммунавак-ВП-4® (И-ВП-4) на клинические показатели, а также на параметры мукозального иммунитета дыхательных путей (ДП) и системного иммунного ответа у медицинских работников в постковидном периоде и у лиц, не болевших COVID-19. **Материалы и методы.** В проспективное открытое контролируемое исследование включены 82 медицинских работника в возрасте 18–65 лет. Участники были разделены на 4 группы: в 1-ю ($n = 20$) и 2-ю ($n = 27$) вошли лица с COVID-19 в анамнезе, в 3-ю ($n = 18$) и 4-ю ($n = 17$) – неболевшие. Добровольцы 1-й и 3-й групп получали И-ВП-4. Исследовались образцы ротовой жидкости (РЖ), индуцированной мокроты, венозной крови, соскобы со слизистых носа и ротоглотки. Определяли уровни общих секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А (sIgA) и IgG методом иммуноферментного анализа, а также фагоцитарный индекс (ФИ) лейкоцитов с помощью проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** У лиц, ранее не болевших COVID-19 и получавших И-ВП-4 (3-я группа), отмечалась тенденция к снижению риска COVID-19, а также к сокращению дней временной нетрудоспособности по поводу острых респираторных инфекций (ОРИ). Определено положительное влияние вакцины на показатели мукозального иммунитета ДП и врожденного иммунного ответа. У обследованных 1-й группы наблюдалось увеличение sIgA в индуцированной мокроте ($p < 0,005$) и сохранение его титра в образцах слизистой ротоглотки, повышалась поглотительная способность лейкоцитов в РЖ ($p < 0,05$), в то время как во 2-й группе наблюдалось снижение этих показателей. У неболевших на фоне вакцинации (3-я группа) отмечено значимое увеличение ФИ моноцитов крови на 90-й день исследования ($p < 0,05$), а также повышение поглотительной активности лейкоцитов в РЖ в сравнении с показателями 4-й группы ($p < 0,05$). **Заключение.** Вакцина И-ВП-4 оказывает положительное влияние на механизмы мукозального иммунитета ДП и системного иммунного ответа и может быть рекомендована к использованию в реабилитационных программах у лиц, перенесших COVID-19, а также с целью профилактики ОРИ.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, врожденный иммунитет, бактериальные лиганды, реабилитация.

Конфликт интересов. Все авторы подтвердили отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 21.12.20. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А., Хасанова А.А., Бишева И.В., Сходова С.А., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А., Чучалин А.Г. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 716–727. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-716-727

Bacterial ligands in the rehabilitation of healthcare workers after COVID-19

Nadezhda O. Kryukova¹ ✉, Natalia D. Abramova², Ekaterina A. Khromova², Al'bina A. Khasanova³, Irina V. Bisheva², Svetlana A. Skhodova², Mikhail P. Kostinov^{2,4}, Irina A. Baranova¹, Oxana A. Svitich^{1,2}, Alexander G. Chuchalin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera": Maly Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

³ Ulyanovsk State University: ul. L'va Tolstogo 42, Ulyanovsk, 432017, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Immune defense mechanisms in survivors of the COroNaVIrus Disease-19 (COVID-19) and development of their rehabilitation during the pandemic both portray a great scientific and practical interest. **The aim** of the study was to explore effect of Immunovac-VP-4® (I-VP-4), a vaccine based on bacterial ligands, on the clinical and airway mucosal immunity parameters, along with systemic immune response in a group of medical workers in post-COVID period and in persons who did not develop the disease. **Methods.** 82 healthcare workers aged from 18 to 65 years were included in a prospective open controlled study. The participants were divided into 4 groups: groups 1 ($n = 20$) and 2 ($n = 27$) included those with a history of COVID-19, and groups 3 ($n = 18$) and 4 ($n = 17$) included those who did not have the disease. Volunteers in groups 1 and 3 received I-VP-4. Samples of oral fluid, induced sputum, nasopharyngeal and oropharyngeal mucosa scrapings, and venous blood were examined. The levels of total secretory immunoglobulin class A (sIgA) and immunoglobulin G (IgG) were determined by enzyme immunoassay. The phagocytic index (PI) of leukocytes was assessed by flow cytometry. **Results.** The group of patients who did not have COVID-19 and received IVP-4 (Group 3) showed a tendency to a smaller number of COVID-19 cases, as well as some reduction in days of incapacity for work due to the acute respiratory infections (ARI). The vaccine improved airway mucosal immunity parameters and innate immune response. sIgA increased in the induced sputum ($p < 0.005$) and unchanged in the oropharyngeal mucosa samples in Group 1. The PI of macrophages in oral fluid doubled ($p < 0.05$) in this group. At the same time, those parameters decreased in Group 2. In non-infected vaccinated patients (Group 3), a significant increase of PI of blood monocytes was found on the day 90 of the study ($p < 0.05$). Also, a four-fold increase of PI of macrophages in oral fluid in comparison with Group 4 ($p < 0.05$) was noted. **Conclusion.** I-VP-4 improved airway mucosal immunity mechanisms and the systemic immune response. The vaccine can be recommended for rehabilitation programs for COVID-19 survivors and for prevention of ARIs.

Key words: mucosal immunity, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, innate immunity, bacterial ligands, rehabilitation.

Conflict of interests. The authors confirm they have no conflicts of interests related to this publication.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the local ethics committee at the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) on December 21, 2020. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

Funding. The study had no financial support.

For citation: Kryukova N.O., Abramova N.D., Khromova E.A., Khasanova A.A., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A., Chuchalin A.G. Bacterial ligands in the rehabilitation of healthcare workers after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 716–727 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-716-727

Пандемия COroNaVIrus Disease-19 (COVID-19) продолжается, несмотря на спад очередной инфекционной волны. По данным Всемирной организации здравоохранения, на начало июня 2022 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано > 18 млн подтвержденных случаев, из которых около 400 тыс. завершились летальными исходами [1]. У 10–30 % лиц, перенесших COVID-19, развивается постковидный синдром (*post-COVID-19 syndrome* – PCS) [2, 3]. Это состояние возникает, как правило, в течение 3 мес. с дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [4].

К настоящему моменту недостает данных о состоянии иммунной системы, в частности мукозального иммунитета, в постковидном периоде. По результатам некоторых опубликованных исследований, у лиц, перенесших инфекцию, наблюдаются недостаточность врожденного звена иммунного ответа и дефекты регуляции мукозального иммунитета дыхательных путей (ДП), что может привести к частым респираторным инфекциям и обострению хронических бронхолегочных заболеваний [5].

Медицинские работники относятся к группе высокого риска заражения вирусом *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2), несмотря на использование надлежащих средств индивидуальной защиты [6]. Безусловно, основной мерой в условиях пандемии является специфическая профилактика. Однако в настоящее время недостаточно ясны сроки ревакцинации, а также эффективность зарегистрированных вакцин против новых штаммов коронавируса. В условиях «затянувшегося» периода пандемии необходимо найти новые способы защиты, подходящие для групп высокого риска, а также разработать подходы к иммунореабилитации переболевших лиц.

Определенные перспективы могут быть связаны с использованием препаратов, влияющих на механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета, и формирующих так называемый тренированный иммунный ответ. Последний обеспечивает усиление защитных реакций на повторное внедрение антигена. Это имеет особое значение применительно к слизистым оболочкам ДП, служащим основными «входными воротами» для инфекционных патогенов.

Имеются данные о терапевтическом действии различных микробных антигенов, содержащих патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs), и возможностях использования таковых для коррекции клеточного иммунного ответа [7, 8]. Воздействие бактериальных лигандов на рецепторы эпителиальных клеток слизистой оболочки ДП в дальнейшем усиливает распознавание иммунными клетками инфицированных вирусом эпителиоцитов, что способствует уменьшению репликации вируса, а также оказывает положительное влияние на механизмы регуляции иммунной гиперактивации [9].

Эффективность использования мукозальных вакцин на основе бактериальных лигандов при различных заболеваниях уже доказана, однако возможность применения таких препаратов в период текущей пандемии не определена и число публикаций по этой теме ограничено.

Одним из препаратов бактериального происхождения является поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4® (И-ВП-4). За прошедшие годы клинико-иммунологический эффект ее действия исследован при различных методах введения у взрослых и у детей. Иммунотерапия данной мукозальной вакциной изучалась у лиц с аллергическими (бронхиальная астма, атопический дерматит, латексная аллергия)

и гнойно-воспалительными заболеваниями, такими как хронический бронхит, абсцесс легких, пиодермия, при герпесвирусной инфекции и пр. Отмечен стереотипный высокий положительный клинический эффект в пределах 69,2–100 % [10]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния И-ВП-4 на клинические показатели, а также на параметры мукозального иммунитета ДП и системного иммунного ответа в группах медицинских работников, перенесших COVID-19 и без данного заболевания в анамнезе, в постковидном периоде.

Материалы и методы

Участие в проспективном открытом контролируемом исследовании в параллельных группах было предложено 145 медицинским работникам одной из клиник больницы Москвы: врачам, медсестрам, младшему медицинскому персоналу.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–65 лет;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- выраженные врожденные дефекты или тяжелые хронические заболевания;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С;
- прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних трех месяцев до начала исследования;
- длительное (> 14 дней) применение иммунодепрессантов, иммуномодулирующих или противовирусных препаратов в течение последних 6 мес.;

- любые оперативные вмешательства, а также воспалительные изменения в ротовой полости в течение 1 мес. до включения в исследование;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное, иммунодефицитное или аутоиммунное заболевание;
- хроническое злоупотребление алкоголем и / или употребление наркотиков в анамнезе;
- вакцинация любой вакциной, проведенная в период 30 дней до включения в исследование;
- предшествующая вакцинация экспериментальной или зарегистрированной вакциной против SARS-CoV-2;
- период от выздоровления после острых инфекционных заболеваний, не превышающий 1 мес.;
- беременность или лактация;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании;
- неспособность соблюдения добровольцем условий протокола.

Критериям включения и исключения соответствовали 82 медицинских работника (7 мужчин и 75 женщин; 47 человек, перенесших COVID-19 с 05.20 по 05.21, и 35 неболевших).

Участники исследования были разделены на 4 группы:

- 1-я ($n = 20$) – добровольцы с анамнезом COVID-19, получавшие вакцину И-ВП-4;
- 2-я ($n = 27$) – добровольцы с анамнезом COVID-19, не получавшие вакцину;
- 3-я ($n = 18$) – добровольцы, не болевшие COVID-19, получавшие И-ВП-4;
- 4-я ($n = 17$) – добровольцы, не болевшие COVID-19 и не получавшие вакцину И-ВП-4.

Исследование проводилось в течение 90–97 дней. Дизайн представлен на рисунке.

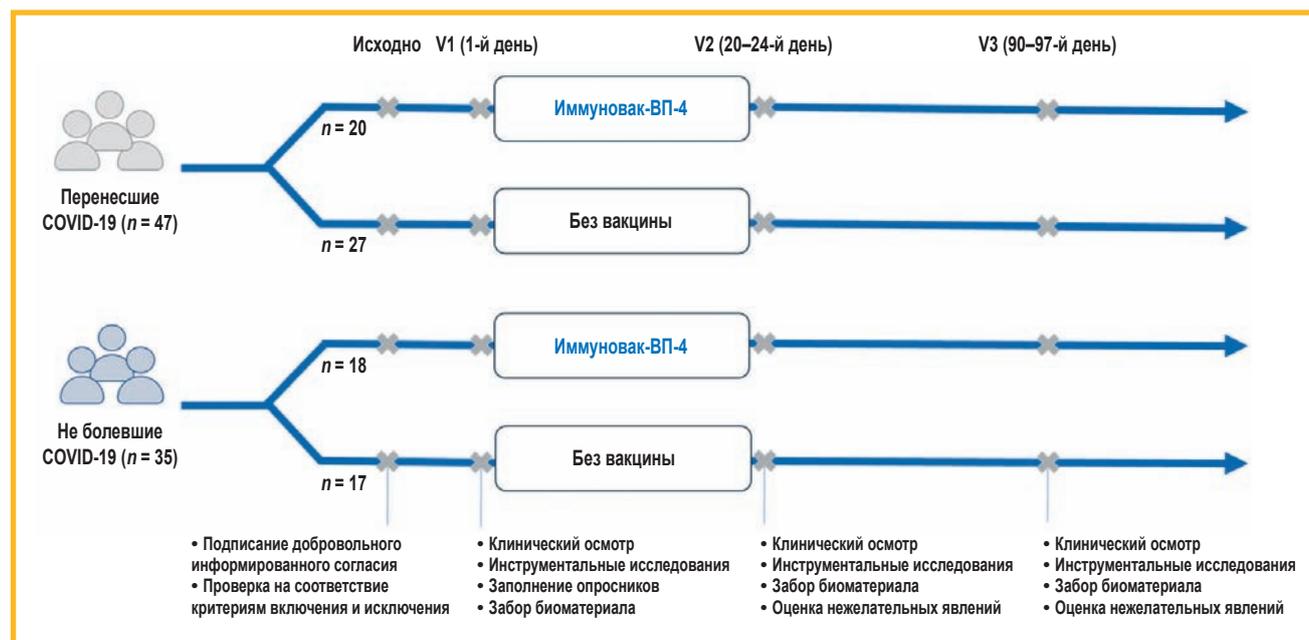


Рисунок. Дизайн исследования и календарный план визитов

Примечание: V — визит.

Figure. Study design and visit schedule

Перед началом исследования все его участники подписали добровольное информированное согласие, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), во Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека от 19.10.05 и Всеобщей декларации прав человека (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10.12.48). Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России 21 декабря 2020 г.

Во время визита 1 на 1-й день исследования проводился клинический осмотр, включавший подробный сбор жалоб и медицинского анамнеза, физикальный осмотр. Участники исследования самостоятельно заполняли вопросник шкалы оценки усталости (*Fatigue assessment scale* – FAS). У всех лиц также оценивали индекс коморбидности Чарлсона (*Charlson Index*). Осуществлялся забор образцов для лабораторного исследования.

Иммунизация проводилась в основных группах (1-й и 3-й). Выдавались схема дальнейшего применения препарата, а также дневник наблюдения, который участники вели самостоятельно.

Во время визитов 2 и 3 проводился клинический осмотр, анализировались дневники наблюдения. Осуществлялся забор образцов для лабораторного исследования. При оценке нежелательных явлений (НЯ), особое внимание уделялось частоте и тяжести острых респираторных инфекций (ОРИ), обострениям хронических заболеваний респираторной системы.

Клинические и инструментальные методы

Проводили сбор жалоб, медицинского анамнеза, выполнялся полный физикальный осмотр. У лиц, перенесших COVID-19, оценивались тяжесть и длительность течения инфекции, а также проводимая терапия. По данным медицинского заключения анализировались результаты компьютерной томографии, выполненной во время заболевания и в динамике. Тяжесть течения COVID-19 оценивалась на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава РФ от 26.10.20 [11]. Добровольцы самостоятельно заполняли вопросник FAS. Расшифровка FAS включала в себя отдельную оценку физических и ментальных характеристик, а также общего показателя, который свидетельствует о наличии синдрома патологической усталости при значениях, превышающих 22 балла [12].

Проведение вакцинации и анализ ее применения

Для вакцинации использовали препарат И-ВП-4. Одна доза вакцины содержит по 4 мг смеси водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia*

coli в виде лиофилизата для приготовления раствора для интраназального введения и для приема внутрь. Комбинированная назально-оральная схема назначалась через день. Согласно инструкции по применению, общий курс составил 20 дней (10 дней приема вакцины).

Оценка клинического эффекта вакцинации проводилась в течение 3 мес. Критериями служили наличие первичных и повторных случаев COVID-19, частота и длительность ОРИ, количество дней временной нетрудоспособности по поводу ОРИ, включая COVID-19.

В дневнике наблюдения участники исследования ежедневно регистрировали местные и системные поствакцинальные реакции в течение 20 сут. применения препарата. Через 7 дней после визита 2 добровольцам звонили и расспрашивали их о состоянии за прошедший период. Выраженность нежелательных явлений (НЯ) оценивалась по степени тяжести в зависимости от влияния на жизнедеятельность: легкая (выражена слабо, не нарушает нормальную жизнедеятельность), средняя (заметно нарушает нормальную ежедневную деятельность), тяжелая (препятствует нормальной ежедневной деятельности). Также анализировалась связь НЯ с исследуемым препаратом.

Лабораторные исследования

Осуществлялся забор образцов ротовой жидкости (РЖ), соскобов эпителиальных клеток со слизистых носо- и ротоглотки, венозной крови (15 мл), индуцированной мокроты. Образцы последней получали после ингаляции стерильным гипертоническим 5%-ным раствором хлорида натрия (в постоянной концентрации), проводившейся ≤ 30 мин согласно стандартизированной методике [13].

Определение общего sIgA

Для определения концентрации иммуноглобулинов в секретах слизистых оболочек использовались наборы «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» для твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия), основанного на двухстадийном «сэндвич»-методе с применением моноклональных антител к секреторному компоненту α-цепи иммуноглобулина (Ig) (sIgA) и IgG. Исследования осуществлялись строго в соответствии с протоколом производителя.

Определение фагоцитарной активности

Определялась фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови по отношению к убитым нагреванием *S. aureus*, меченным флюоресцеин-5-изотиоцианатом. Поглотительная активность лейкоцитов в назальных и фарингеальных соскобах изучалась с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии на аппарате FC-500 (*Beckman Coulter*, США). Данные исследования выполнялись согласно существующим протоколам [14, 15].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США) с использованием параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения признаков определялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили: среднее значение (M) и σ (стандартное отклонение) или медиана Me и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась посредством непарного t -критерия Стьюдента при нормальном распределении признаков, а при отсутствии такового – по непараметрическому тесту Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, индексу коморбидности

Чарлсона. У всех лиц 1-й и 2-й групп, перенесших COVID-19, период от начала заболевания до включения в исследование составил в среднем $136,4 \pm 70,7$ дня. Статистически значимые различия по этому показателю, а также по FAS отсутствовали. Характеристики групп сведены в табл. 1. Данные представлены как $M \pm \sigma$ и Me [Q1; Q3].

В группу лиц, перенесших COVID-19 и не получивших вакцину, вошли пациенты с тяжелым течением заболевания. Однако между 1-й и 2-й группами не установлено достоверных различий по степени тяжести коронавирусной инфекции (табл. 2).

Оценка эффективности вакцины

Частота развития ОРВИ была одинакова во всех группах исследования. В течение 3 мес. наблюдения не отмечено ни одного случая повторного заражения SARS-CoV-2 в 1-й и 2-й группах. У ранее не болевших медицинских сотрудников, получивших вакцину (3-я группа), отмечалось меньшее число случаев COVID-19

Таблица 1
Клиническая характеристика исследуемых групп
Table 1
Clinical characteristics of the study groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	$n = 20$	$n = 27$	$n = 18$	$n = 17$
Пол, n (%):				
• мужской	3 (15,0)	1 (3,7)	2 (11,1)	1 (5,9)
• женский	17 (85,0)	26 (96,3)	16 (88,9)	16 (94,1)
Возраст, годы	$42,0 \pm 13,6$	$45,5 \pm 15,6$	$43,1 \pm 14,1$	$43,6 \pm 12,7$
ИМТ, $кг / м^2$	$27,1 \pm 6,6$	$26,1 \pm 5,6$	$29,5 \pm 8,2$	$28,3 \pm 5,2$
Период от начала заболевания, дни	$155,0 \pm 79,7$	$122,9 \pm 61,8$	–	–
FAS, баллы	$20,7 \pm 7,1$	$23,5 \pm 7,0$	$19,2 \pm 3,2$	$19,3 \pm 3,4$
Индекс Чарлсона	0 [0; 1]	0 [0; 2]	1 [0; 1,5]	0 [0; 1,75]
Частота ОРВИ в год до перенесенного COVID-19, %				
0	21,1	37,0	25,0	25,0
1–2 случая	52,6	59,3	68,8	68,8
> 3 случаев	26,3	3,7	6,3	6,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FAS – шкала оценки усталости (Fatigue assessment scale); ОРВИ – острые респираторные инфекции.

Таблица 2
Тяжесть течения COVID-19; n (%)
Table 2
Severity of COVID-19; n (%)

Степень тяжести течения	1-я группа	2-я группа	p
	$n = 20$	$n = 27$	
Легкое / бессимптомное	5 (25,0)	15 (55,6)	НД
Среднее	15 (75,0)	8 (29,6)	НД
Тяжелое	0 (0,0)	4 (14,8)	НД

Примечание: НД – недостоверно.

и количество дней временной нетрудоспособности по поводу ОРИ, однако различия не были статистически значимыми (табл. 3).

Оценка переносимости вакцины

НЯ, связанные с вакцинацией (табл. 4), выявлены у 11 добровольцев, получавших мукозальную вакцину (29,8 %). Боль и першение в горле наблюдались у 4 человек, однако имели легкую степень тяжести и разрешались в течение первых дней на фоне дальнейшего приема вакцины. Реже встречались жалобы на сухость, жжение слизистой и заложенность носа. Все реакции оценивались как легкие, исключением был 1 случай обострения хронического тонзиллофарингита, потребовавшего назначения антибактериальной терапии и отнесенного к НЯ средней степени. Ни одно НЯ не имело тяжелую степень и не потребовало отмены получаемого препарата.

Оценка иммунологических параметров у перенесших COVID-19

В группах пациентов с анамнезом коронавирусной инфекции все исходные исследуемые показатели

системного и мукозального иммунитета достоверно не различались.

При исследовании sIgA в образцах соскобов со слизистой ротоглотки у лиц из 2-й группой отмечалось достоверное уменьшение титра антител по сравнению с исходным уровнем на 20-й и 90-й день исследования. В 1-й группе такого снижения не наблюдалось (табл. 5). К окончанию курса (20-й день) титр sIgA в индуцированной мокроте статистически значимо увеличивался у добровольцев 1-й группы в сравнении с показателями тех, кто не получал вакцину.

При исследовании РЖ на 90-й день отмечено достоверное повышение поглотительной активности лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем в 1-й группе. В контрольной группе наблюдалось уменьшение данного показателя (табл. 6). Применение вакцины не повлияло на поглотительную активность лейкоцитов в назальном соскобе, однако во 2-й группе ФИ снизился относительно исходного уровня. На 20-й и 90-й дни исследования различия между группами были достоверными.

За время исследования не выявлено статистически достоверных изменений ФИ гранулоцитов и моноцитов крови у представителей обеих групп, однако наблюдалась тенденция к увеличению фагоцитарной

Таблица 3
Анализ клинической эффективности вакцины в течение 3 мес.

Table 3
Analysis of the clinical effectiveness of vaccine within 3 months

Показатель	1-я группа	2-я группа	P_{1-2}	3-я группа	4-я группа	P_{3-4}
	$n = 20$	$n = 27$		$n = 18$	$n = 17$	
Частота ОРИ, n (%)	7 (30,0)	7 (23,0)	НД	5 (27,8)	7 (42,2)	НД
Период нетрудоспособности, дни, Me [Q1; Q3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	НД	0 [0; 0]	0 [0; 14,5]	НД
Частота COVID-19, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	2 (11,1)	4 (23,5)	НД

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; НД – недостоверно; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_{3-4} – достоверность различий между 3-й и 4-й группами.

Note: p_{1-2} – significance of differences between groups 1 and 2; p_{3-4} – significance of differences between groups 3 and 4.

Таблица 4
Оценка тяжести нежелательных явлений; n (%)

Table 4
Evaluation of the severity of adverse events; n (%)

Нежелательное явление	1-я группа	2-я группа	P_{1-2}	3-я группа	4-я группа	P_{3-4}
	$n = 20$	$n = 27$		$n = 18$	$n = 17$	
Вероятная связь с вакцинацией						
Сухость, жжение слизистой носа	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	2 (11,1)	1 (5,9)	НД
Заложенность носа	1 (5,0)	0 (0,0)	НД	0 (0,0)	0 (0,0)	НД
Боль, першение в горле	2 (10,0)	0 (0,0)	НД	2 (11,1)	0 (0,0)	НД
Возможная связь с вакцинацией						
Продуктивный кашель	1 (5,0)	0 (0,0)	НД	0 (0,0)	0 (0,0)	НД
Обострение угревой болезни (акне)	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	1 (5,6)	0 (0,0)	НД
Лабильная форма ВПГ	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	1 (5,6)	0 (0,0)	НД
Маловероятная связь с вакцинацией						
Острая респираторная инфекция	1 (5,0)	0 (0,0)	НД	0 (0,0)	0 (0,0)	НД

Примечание: ВПГ – вирус простого герпеса; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_{3-4} – достоверность различий между 3-й и 4-й группами; НД – недостоверно.

Note: p_{1-2} – significance of differences between groups 1 and 2; p_{3-4} – significance of differences between groups 3 and 4.

Таблица 5
Динамика концентрации секреторного иммуноглобулина А в группах, перенесших COVID-19; Me [Q1; Q3]Table 5
Concentration of secretory immunoglobulin A in patients who had COVID-19; Me [Q1; Q3]

Локализация	Исходно	20-й день	90-й день
1-я группа, COVID-19 в анамнезе / И-ВП-4			
sIgA в биоматериале, мкг / л			
РЖ	83,9 [56,7; 112,5]	102,67 [83,8; 142,0]	67,21 [54,5; 125,5]
Ротоглотка	19,3 [7,0; 42,9]	19,6 [6,0; 83,8]	13,6 [7,4; 48,3]
Носоглотка	53,4 [37,7; 62,1]	61,8 [29,8; 97,2]	58,3 [33,6; 92,5]
Мокрота	71,9 [32,3; 90,1]	101,8 [79,6; 152,4]**	61,8 [58,6; 101,]
2-я группа, COVID-19 в анамнезе / без вакцины			
sIgA в биоматериале, мкг / л			
РЖ	82,2 [57,2; 110,1]	91,0 [82,6; 105,8]	83,9 [33,0; 122,5]
Ротоглотка	18,5 [5,0; 32,1]	4,9 [1,9; 7,6]*#	1,8 [1,3; 24,7]*
Носоглотка	35,6 [23,9; 62,2]	56,8 [35,2; 82,4]#	52,3 [31,1; 70,2]
Мокрота	47,2 [27,1; 72,2]	59,3 [37,6; 66,3]	72,2 [58,3; 96,5]#

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; И-ВП-4 – Иммунавак-ВП-4; sIgA – секреторный иммуноглобулин А; РЖ – ротовая жидкость; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$; достоверность различий между группами; # – $p < 0,05$; достоверность различий в сравнении с исходными показателями внутри группы.

Note: *, $p < 0,05$, **, $p < 0,005$ – significance of differences between the groups; #, $p < 0,05$ – significance of differences from baseline within a group.

Таблица 6
Анализ динамики показателей клеточного звена иммунитета у пациентов перенесших COVID-19; Me [Q1; Q3]Table 6
Analysis of changes in cellular immunity parameters in patients who had COVID-19; Me [Q1; Q3]

Составляющая клеточного иммунитета	Исходно	20-й день	90-й день
1-я группа, COVID-19 в анамнезе / И-ВП-4			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	82,4 [73,7; 89,8]	86,1 [70,9; 90,3]	90,2 [74,6; 95,8]
Гранулоциты крови	97,7 [96,3; 98,6]	97,8 [96,3; 98,9]	99,0 [98,2; 99,3]
Макрофаги РЖ	11,8 [5,3; 40,9]	13,9 [9,5; 57,5]	26,4 [14,1; 57,4]#
Макрофаги в назальном соскобе	19,27 [7,0; 42,9]	19,6 [6,0; 83,8]	13,6 [7,4; 48,3]
2-я группа, COVID-19 в анамнезе / без вакцины			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	87,1 [82,9; 91,1]	88,5 [76,0; 93,2]	88,9 [80,2; 94,9]
Гранулоциты крови	98,2 [97,2; 99,1]	98,7 [97,4; 99,2]	98,7 [97,9; 99,5]
Макрофаги РЖ	39,6 [14,4; 57,4]	21,7 [7,7; 43,0]	25,9 [12,2; 40,9]#
Макрофаги в назальном соскобе	18,5 [5,0; 32,1]	4,9 [1,8; 7,6]*#	1,8 [1,3; 24,7]*

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; И-ВП-4 – Иммунавак-ВП-4; РЖ – ротовая жидкость; * – $p < 0,05$; достоверность различий между группами; # – $p < 0,05$; достоверность различий в сравнении с исходными показателями внутри группы.

Note: *, $p < 0,05$ – significance of differences between the groups; #, $p < 0,05$ – significance of differences from baseline within a group.

активности моноцитов в 1-й группе с 82,4 [73,7; 89,8] до 90,2 [74,6; 95,8] %.

Оценка иммунологических параметров у не болевших COVID-19

В 3-й и 4-й группах не выявлено достоверных значимых отличий в динамике общего sIgA на исследуемых участках слизистых ДП (табл. 7).

На фоне приема вакцины ФИ моноцитов крови (табл. 8) и активность лейкоцитов в РЖ увеличились. У лиц 3-й группы поглотительная активность лейко-

цитов РЖ повысилась в 4,7 раза по сравнению с показателями, полученными в 4-й группе. В назальном соскобе значимая динамика поглотительной активности лейкоцитов не выявлена.

Обсуждение

Механизм действия вакцины И-ВП-4 основан на активации эффекторов врожденного иммунитета и программировании дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-типу. В исследованиях данного препарата, проведенных ранее, отмечались следующие

Таблица 7
Динамика концентрации секреторного иммуноглобулина А в группах, не болевших COVID-19; Me [Q1; Q3]

Table 7
Concentration of secretory immunoglobulin A in patients who did not have COVID-19; Me [Q1; Q3]

Локализация	Исходно	20-й день	90-й день
3-я группа, не болевшие COVID-19 / И-ВП-4			
sIgA в биоматериале, мкг/л			
РЖ	67,5 [48,8; 129,7]	79,7 [49,6; 111,2]	62,8 [51,6; 149,3]
Ротоглотка	11,9 [5,4; 36,8]	13,1 [2,2; 45,2]	6,1 [1,8; 41,3]
Носоглотка	30,3 [16,8; 61,3]	46,9 [24,3; 67,9]	58,7 [39,1; 163,2]
Мокрота	62,2 [41,9; 93; 6]	81,2 [48,2; 105,1]	40,7 [26,2; 83,0]
4-я группа, не болевшие COVID-19 / без вакцины			
sIgA в биоматериале, мкг/л			
РЖ	73,1 [58,5; 102,2]	101,1 [68,7; 143,9]	74,4 [59,9; 161,4]
Ротоглотка	8,9 [3,3; 23,3]	20,4 [8,7; 106,2]	10,4 [4,1; 25,9]
Носоглотка	28,2 [20,9; 50,4]	77,8 [36,1; 113,4]	33,7 [25,8; 92,5]
Мокрота	40,9 [18,1; 80,9]	54,8 [36,9; 76,6]	83,6 [32,4; 134,3]

Примечание: различия статистически недостоверны; $p > 0,05$.

Note: differences are not statistically significant; $p > 0,05$.

Таблица 8
Анализ динамики показателей клеточного звена иммунитета в группах не болевших COVID-19; Me [Q1; Q3]

Table 8
Analysis of changes in cell-mediated immunity parameters in patients who did not have COVID-19; Me [Q1; Q3]

Составляющая клеточного иммунитета	Исходно	20-й день	90-й день
3-я группа, не болевшие COVID-19 / И-ВП-4			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	79,1 [72,3; 88,9]	82,6 [67,9; 95,0]	93,3 [90,2; 96,2] [#]
Гранулоциты крови	98,1 [96,4; 98,8]	98,2 [94,9; 99,2]	98,5 [98,1; 99,2]
Макрофаги РЖ	27,5 [13,6; 39,8]	27,9 [19,9; 71,4]	86,0 [30,4; 90,7] [*]
Макрофаги в назальном соскобе	11,9 [5,4; 36,8]	13,11 [2,2; 45,2]	6,1 [1,8; 41,3]
3-я группа, не болевшие COVID-19 / без вакцины			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	87,3 [75,8; 93,0]	79,9 [71,1; 92,6]	90,8 [86,4; 96,4]
Гранулоциты крови	97,7 [96,8; 98,9]	97,5 [95,8; 98,5]	98,5 [96,3; 99,6]
Макрофаги РЖ	16,7 [5,4; 31,4]	43,9 [19,3; 56,4]	18,3 [12,2; 60,9]
Макрофаги в назальном соскобе	8,9 [3,3; 23,3]	20,4 [8,7; 106,2]	10,4 [4,1; 25,9]

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; И-ВП-4 – Иммуновак-ВП-4; РЖ – ротовая жидкость; * – $p < 0,05$, достоверность различий между группами; # – $p < 0,05$, достоверность различий в сравнении с исходными показателями внутри группы.

Note: *, $p < 0,05$ – significance of differences between the groups; #, $p < 0,05$ – significance of differences from baseline within a group.

эффекты: нормализация количества и функциональной активности субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72); программирование пролиферации и активации CD4 Т-лимфоцитов по Th1-пути; коррекция синтеза изотипов иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA [10]. У лиц с хроническими бронхолегочными заболеваниями значительно сокращались число и тяжесть обострений, существенно увеличивались сроки ремиссии, снижались частота ОРВИ и объем применяемых лекарственных средств. Формирование врожденного иммунного ответа путем введе-

ния многоцелевой бактериальной вакцины вызвало интенсивный провоспалительный ответ при последующих гетерогенных инфекциях (вирусных или бактериальных), причем гомеостаз иммунной системы сохранялся [16]. В обзоре *K.Janeczek et al.* показано положительное влияние бактериальных лизатов, применяемых в качестве дополнительной терапии, на течение сезонного или круглогодичного аллергического ринита: уменьшалась выраженность носовых симптомов, снижалась потребность в пероральных H1-антигистаминных и интраназальных глюкокортикостероидных препаратах как у детей,

так и у взрослых; также продемонстрирован высокий профиль безопасности [17].

В настоящем исследовании участвовали медицинские работники, как перенесшие COVID-19, так и не болевшие, которые были включены для сравнительной оценки влияния вакцинации у лиц, не переносивших COVID-19, а также оценки возможной эффективности препарата в качестве профилактики заболевания COVID-19. Оценка иммунологических параметров показала некоторые различия действия назально-оральной вакцины И-ВП-4 в этих группах, особенно на уровне слизистых дыхательных путей.

У лиц с анамнезом COVID-19 на фоне И-ВП-4 отмечено сохранение исходного титра общего sIgA в фарингеальных соскобах и его увеличение в индуцированной мокроте в отличие от лиц, не получавших вакцину. Секреторный IgA — основной класс антител, присутствующих на поверхностях слизистых оболочек и продуцируемый местными плазматическими клетками в основном в виде димерного IgA. Этот подкласс иммуноглобулина играет важную роль в ранней защите от респираторных патогенов и является одним из основных составляющих мукозального иммунитета. В общем титре мукозальных иммуноглобулинов выявляется доля специфичных антител против SARS-CoV-2 [18]. *B. Isho et al.* определили увеличение sIgA к рецептор-связывающему домену S белка в образцах слюны у пациентов с COVID-19 спустя длительный период времени (до 115 дней) в сравнении с контрольной группой [19]. Поддержание уровня общего sIgA и его повышение на фоне приема И-ВП-4 может свидетельствовать об иммунорегуляторном влиянии препарата на гуморальное звено мукозального иммунитета, включая возможное увеличение титра специфичных нейтрализующих антител после перенесенной инфекции. Возможно, с этим связано отсутствие повторных случаев COVID-19 в группе переболевших. Исследование поглотительной активности лейкоцитов слизистых оболочек показало, что вакцина способствует повышению таковой в РЖ и поддержанию в назальных соскобах. Это свидетельствует об усилении неспецифических механизмов на участках слизистых.

У добровольцев, не болевших COVID-19, динамика sIgA не зависела от применения вакцины. Положительное влияние препарата проявилось у них на системном уровне: на 90-й день ФИ моноцитов крови увеличился относительно исходного значения. Также показано, что И-ВП-4 достоверно усиливает поглотительную активность макрофагов в РЖ при сравнении с группой контроля. Лица, не получавшие вакцину, чаще заболели COVID-19 и, следовательно, у них был выше показатель количества дней нетрудоспособности. В определенной мере эти данные соотносятся с результатами, полученными в других исследованиях бактериальных лизатов в период пандемии. Так, *L. Fang et al.* обнаружили, что при ежедневном применении бактериального лизата OM-85 снижалась экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и других белков клеточной мембраны, играющих роль в прикреплении SARS-CoV-2 и ин-

фицировании эпителиальных клеток человека. Также показано снижение экспрессии гепарансульфата, который также является компонентом, необходимым для инфицирования клеток вирусом. Описанным воздействием OM-85 на белки мембран эпителиальных клеток и специфических гликозаминогликанов можно объяснить снижение инфицирования эпителиальных клеток S-белком SARS-CoV-2 [20]. В опытах на мышах и экспериментах *ex vivo* с участием людей дендритные клетки, полученные из моноцитов, при стимуляции сублингвальной полибактериальной вакциной MV130 продуцировали интерлейкин (IL)-12-p70 и фактор некроза опухоли- α , усиливающие пролиферацию Т-хелперов (Th) 1-го типа, а также IL-6, -1 β и -8, стимулирующие развитие клеток Th17 [21, 22]. Показан длительный (до 12 мес.) иммунологический эффект, что связано с влиянием тренированного иммунитета на миелоидные клетки — предшественники костного мозга [23].

Исследование безопасности И-ВП-4 подтверждают полученные ранее данные. Ни одно из НЯ не требовало отмены курса приема препарата.

Заключение

Препарат на основе бактериальных лигандов И-ВП-4 положительно влияет на компоненты мукозального и системного иммунитета. Терапевтическая вакцина может быть использована для иммунореабилитации после перенесенного COVID-19 и для неспецифической иммунопрофилактики этого заболевания.

Литература

1. World Health Organization. Russian Federation Coronavirus (COVID-19) statistics. Available at: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
3. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
4. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
5. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (7): 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
6. Dzinamarira T., Murewanhema G., Mhango M. et al. COVID-19 prevalence among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 19 (1): 146. DOI: 10.3390/ijerph19010146.
7. Егорова Н.Б., Ахматова Н.К., Семенова И.Б. и др. Молекулярные и клеточные основы иммунорегуляции, иммунодиагностики и иммунокоррекции (экспериментальные модели). *Медицинская иммунология.* 2006, 8 (2–3): 137–138. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-2-3-113-194.
8. Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки. *Иммунология.* 2006; 27 (6): 368–378. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9432023>
9. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.

10. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция и ассоциирования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуовак-ВП-4). *Медицинская иммунология*. 2008; 10 (1): 13–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2008-1-13-20.
11. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020. Доступно на: <http://profilaktika.ru/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov>
12. De Vries J., Michielsen H.J., Van Heck G.L. Assessment of fatigue among working people: a comparison of six questionnaires. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (Suppl. 1): i10–15. DOI: 10.1136/oem.60.suppl_1.i10.
13. Guiot J., Demarche S., Henket M. et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J. Vis. Exp.* 2017; (130): 56612. DOI: 10.3791/56612.
14. Олиферук Н.С., Аршинова С.С., Мартынов А.И., Пинегин Б.В. Нормативные параметры фагоцитарной системы человека, определенные с помощью проточной цитофлуориметрии: пособие для врачей клинической лабораторной диагностики. М.: МБК Консалтинг; 2009. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22684680>
15. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии: методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики. Краснодар: Изд-во Кубанского государственного медицинского университета; 2017. Доступно на: https://www.ksma.ru/cms/files/metodicheskie-rekomendacii_po_ng_2017.pdf
16. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б. Иммуовак-ВП-4 в профилактике острых респираторных заболеваний в детских организованных коллективах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; (6): 35–40. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=31267700>
17. Janeczek K., Kaczyńska A., Emeryk A., Cingi C. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 839–850. DOI: 10.2147/JAA.S360828.
18. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258.
19. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
20. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells. *Biomedicines*. 2021; 9 (11). DOI: 10.3390/biomedicines9111544.
21. Cirauqui C., Benito-Villalvilla C., Sánchez-Ramón S. et al. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RIPK2 and MyD88 signalling pathways. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (1): 180–193. DOI: 10.1002/eji.201747024.
22. Benito-Villalvilla C., Cirauqui C., Diez-Rivero C.M. et al. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (4): 924–935. DOI: 10.1038/mi.2016.112.
23. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell*. 2018; 172 (1–2): 147–161.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
24. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
25. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
26. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (7): 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
27. Dzinamarira T., Murewanhema G., Mhango M. et al. COVID-19 prevalence among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 19 (1): 146. DOI: 10.3390/ijerph19010146.
28. Egorova N.B., Akhmatova N.K., Semenova I.B. et al. [Molecular and cellular bases of the immune regulation, immunodiagnostics and immunotherapy (experimental models)]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006, 8 (2–3): 137–138. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-2-3-113-194 (in Russian).
29. Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. [Cell physiology of innate immune system: dendritic cells]. *Immunologiya*. 2006; 27 (6): 368–378. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9432023> (in Russian).
30. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
31. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. [An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycomponent Immunovac-VP-4 vaccine]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2008; 10 (1): 13–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2008-1-13-20 (in Russian).
32. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. 2020. Available at: <http://profilaktika.ru/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov> (in Russian).
33. De Vries J., Michielsen H.J., Van Heck G.L. Assessment of fatigue among working people: a comparison of six questionnaires. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (Suppl. 1): i10–15. DOI: 10.1136/oem.60.suppl_1.i10.
34. Guiot J., Demarche S., Henket M. et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J. Vis. Exp.* 2017; (130): 56612. DOI: 10.3791/56612.
35. Олиферук Н.С., Аршинова С.С., Мартынов А.И., Пинегин Б.В. [Normative parameters of the human phagocyte system determined by flow cytometry: manual for doctors of clinical laboratory diagnostics]. Moscow: MBK Konsalting, 2009. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22684680> (in Russian).
36. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V. et al. [Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of neutrophilic granulocytes in normal and pathological conditions: Guidelines for immunologists-allergists, doctors and biologists of clinical laboratory diagnostics]. Krasnodar: Publishing House of the Kuban State Medical University; 2017. Available at: https://www.ksma.ru/cms/files/metodicheskie%20rekommendacii%20po%20ng_2017.pdf (in Russian).
37. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б. [Immunovac-VP-4 in the prevention of acute respiratory diseases in children’s organized groups]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; (6): 35–40. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=31267700> (in Russian).
38. Janeczek K., Kaczyńska A., Emeryk A., Cingi C. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 839–850. DOI: 10.2147/JAA.S360828.
39. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258.
40. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
41. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells. *Biomedicines*. 2021; 9 (11). DOI: 10.3390/biomedicines9111544.

Поступила: 11.07.22
Принята к печати: 17.08.22

References

1. World Health Organization. Russian Federation Coronavirus (COVID-19) statistics. Available at: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.

21. Cirauqui C., Benito-Villalvilla C., Sánchez-Ramón S. et al. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RIPK2 and MyD88 signalling pathways. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (1): 180–193. DOI: 10.1002/eji.201747024.
22. Benito-Villalvilla C., Cirauqui C., Diez-Rivero C.M. et al. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (4): 924–935. DOI: 10.1038/mi.2016.112.
23. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell.* 2018; 172 (1–2): 147–161.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.034.

Received: July 11, 2022

Accepted for publication: August 17, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Крюкова Надежда Олеговна – ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Nadezhda O. Kryukova, Assistant, Post-Graduate Student, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Абрамова Наталья Дмитриевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: and960911@gmail.com, (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>)

Natalia D. Abramova, Post-Graduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: and960911@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>)

Хромова Екатерина Александровна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Ekaterina A. Khromova, Candidate of Medicine, Research Associate, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Хасанова Альбина Альбертовна – аспирант кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8422) 41-20-88; e-mail: albinafeizer@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-7548>)

Al'bina A. Khasanova, Post-Graduate Student, Department of Infectious Diseases Ulyanovsk State University; tel.: (8422) 41-20-88; e-mail: albinafeizer@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-7548>)

Бишева Ирина Васильевна – научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Irina V. Bishcheva, Research Associate, Laboratory of Mechanisms of Regulation of Immunity, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Сходова Светлана Анатольевна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Svetlana A. Skhodova – Candidate of Biological sciences, Leading Researcher, Laboratory of Mechanisms of Regulation of Immunity, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Свитич Оксана Анатольевна – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Oxana A. Svitich, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Участие авторов

Крюкова Н.О. — сбор и обработка материала, написание текста статьи
Абрамова Н.Д. — проведение лабораторных исследований (иммуноферментный анализ)

Хромова Е.А. — организация проведения исследования, закупка расходных материалов, проведение лабораторных исследований

Хасанова А.А. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста статьи

Бишева И.В. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Сходова С.А. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Костинов М.П. — разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи

Свитич О.А. — редактирование текста статьи

Баранова И.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи

Чучалин А.Г. — разработка концепции, дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kryukova N.O. — collecting and processing of the material, writing the text
Abramova N.D. — conducting laboratory tests (enzymatic immunoassay)

Khromova E.A. — organization of the study, purchase of consumables, laboratory research

Khasanova A.A. — analysis and interpretation of the data obtained, editing the text of the article

Bisheva I.V. — conducting laboratory tests (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Skhodova S.A. — conducting laboratory tests (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Kostinov M. P. — study design development, editing the text of the article

Svitich O.A. — editing the text of the article

Baranova I.A. — collecting and processing the material, writing and editing the text of the article

Chuchalin A.G. — study design development, final approval of the manuscript for publication

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.