

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.24.002:615.37
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-45-56>

Поступила в редакцию 22.12.2023
Received 22.12.2023

**М. П. Костинов^{1,2}, В. В. Зверев^{1,2}, В. Р. Татевосов³, В. В. Гайнитдинова²,
В. Б. Полищук¹, В. Н. Осипцов³, В. И. Губань³, Н. Е. Ястребова¹,
Е. А. Курбатова¹, Е. В. Маркелова⁴, И. В. Шубин⁵**

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова,
Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

³Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации,
Московская область, Российская Федерация

⁴Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИГАНДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

Аннотация. Несмотря на достигнутые успехи в лечении внебольничных пневмоний (ВП), тактика терапии нуждается в совершенствовании, особенно при создании коллективов военнослужащих нового пополнения.

Цель исследования – изучение клинико-иммунологических особенностей действия иммуотропного препарата бактериального происхождения Иммуновак-ВП-4 в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения.

В исследование были включены 35 пациентов (группа 1, основная), поступивших на стационарное лечение по поводу ВП легкого течения, которым помимо базисной антибактериальной терапии вводилась вакцина Иммуновак-ВП-4. Группу 2 (контрольную) составили 53 пациента, получавших только базисную антибактериальную терапию. Иммуновак-ВП-4 (содержит лизаты *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*) назначали по назально-подкожной схеме с 1-х по 13-е сутки нахождения в стационаре. В основе механизма действия препарата лежит активация ключевых эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета.

В основной группе отмечено повышение таких показателей, как пиковая объемная скорость выдоха, максимальная объемная скорость при выдохе на уровне 25 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₂₅), МОС₅₀, МОС₇₅, выработка IgG-антител к компонентам клеточной стенки 4 условно-патогенных микроорганизмов, относительное уменьшение уровня ИЛ-6 и концентрации ИФН-γ в сыворотке крови на фоне введения бактериального иммуномодулятора.

Включение подкожно-назальной схемы применения поликомпонентной антибактериальной вакцины в комплексное лечение ВП легкого течения может быть рекомендовано как один из способов терапии, который приводит к нормализации медиаторов воспаления и является важным фактором профилактики респираторных инфекций у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, лечение пневмонии, иммуномодуляторы, вакцина Иммуновак-ВП-4

Для цитирования: Бактериальные лиганды в комплексном лечении внебольничных пневмоний в организованных коллективах / М. П. Костинов, В. В. Зверев, В. Р. Татевосов [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 45–56. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-45-56>

**Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Vitaly V. Zverev², Vitaly R. Tatevosov³, Viliya V. Gainitdinova²,
Valentina B. Polishchuk¹, Valery N. Osiptsov³, Victor I. Guban³, Natalia E. Yastrebova¹,
Ekaterina A. Kurbatova¹, Elena V. Markelova⁴, Igor V. Shubin⁵**

¹I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Moscow Region, Russian Federation

⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

BACTERIAL LIGANDS IN COMPLEX TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ORGANIZED GROUPS

Abstract. Despite the successes achieved in treating community-acquired pneumonia (CAP), tactics still need to be improved, especially when forming new organized collectives of military personnel.

The purpose of the study was to examine clinical and immunological features of action of an immunotropic drug of bacterial origin Immunovac-VP-4 in complex treatment of mild community-acquired pneumonia in newly recruited military personnel.

The study included 35 patients (main group 1) hospitalized with mild CAP who, in addition to basic antibacterial therapy, were treated with the Immunovac-VP-4 vaccine. Control group 2 consisted of 53 patients who received only basic antibacterial therapy. Immunovac-VP-4 contains lysates of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* and was prescribed according to the nasal-subcutaneous regimen from 1 to 13 days of hospital stay. The mechanism of action is based on activating key effectors of innate and adaptive immunity.

In the main group there were an increase of respiratory function indicators, production of IgG antibodies to all antigens of the drug, a relative decrease in IL-6 and IFN- γ concentration in blood serum after administration of a bacterial immunomodulator.

Including the multicomponent antibacterial vaccine in subcutaneous-nasal regimen in complex treatment of mild CAP can be recommended as one of the treatment methods leading to the normalization of inflammatory mediators and the prevention of respiratory infections in this cohort of patients.

Keywords: community-acquired pneumonia, treatment of pneumonia, immunomodulators, Immunovac-VP-4 vaccine

For citation: Kostinov M. P., Zverev V. V., Tatevosov V. R., Gainitdinova V. V., Polishchuk V. B., Osipov V. N., Guban' V. I., Yastrebova N. E., Kurbatova E. A., Markelova E. V., Shubin I. V. Bacterial ligands in complex treatment of community-acquired pneumonia in organized groups. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 1, pp. 45–56 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-45-56>

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6 %, в старших возрастных группах – 25–44 %. В России в 2019 г. на долю пневмоний в структуре смертности от болезней органов дыхания приходилось 41,9 %, в 2018 г. смертность составила 17,0 случая на 100 тыс. населения. Вероятность неблагоприятного исхода при ВП зависит от многих факторов – возраста пациента, тяжести течения заболевания и наличия сопутствующих заболеваний. Летальность является наименьшей (1–3 %) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний и нетяжелом течении ВП [1].

Анализ российских и зарубежных данных показал, что дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода является позднее обращение пациентов за медицинской помощью и неадекватная стартовая антибактериальная терапия (АБТ) [2, 3]. В то же время отмечалось, что даже при адекватной стартовой АБТ существует вероятность летальных исходов [4]. ВП может вызывать тяжелое воспаление легких и системное воспаление. Высокие уровни медиаторов воспаления связаны с нарушением альвеолярного газообмена, сепсисом, дисфункцией органов и систем организма и повышенным риском ранних и поздних летальных исходов [5].

Серьезной глобальной проблемой здравоохранения является развитие и распространение антибиотикорезистентности у бактерий, которые обычно вызывают инфекции нижних дыхательных путей. Это диктует необходимость поиска новых подходов к терапии и реабилитации пациентов с различными воспалительными заболеваниями системы органов дыхания.

В связи с этим возрос интерес к различным дополнительным методам лечения, направленным на снижение смертности, связанной с ВП [6]. Дополнительная (или адьювантная) терапия направлена на реакцию макро-, а не микроорганизма и включает противовоспалительные, антикоагулянтные, иммуномодулирующие и экспериментальные регенеративные методы лечения. Иммунологический мониторинг группы пациентов с ВП, получавших базисную терапию в сочетании с иммуномодуляторами, продемонстрировал уменьшение содержания циркулирующих иммунных комплексов, ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α , С-реактивного белка, повышение относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов, фагоцитарного и иммунорегуляторного индексов, а также существенный рост CD16⁺ NK-клеток, значительно опережающий аналогичный показатель у пациентов группы контроля (без иммунокоррекции). Назначение иммуностропных препаратов позволяло сократить длительность периода интоксикации и регрессирования очага пневмонии, число возможных осложнений, что напрямую влияло на процесс выздоровления, а следовательно, и на количество проведенных в стационаре койко-дней [7, 8].

Результаты ряда исследований показали, что клиническое применение иммуностропных препаратов снижает частоту острых респираторных инфекций (ОРИ) и рецидивов хронических инфекций нижних дыхательных путей; обеспечивает течение инфекционного процесса с быстрым

и полным выздоровлением и эрадикацией возбудителя; сокращает сроки и объем АБТ, стоимость лечения; способствует снижению антибиотикорезистентности. Кроме того, есть данные, что бактериальные лизаты способствуют благоприятному для организма изменению состава цитокинов, содержащихся в сыворотке крови, предотвращая повторные инфекции дыхательных путей [9, 10].

Очевидно, что, несмотря на многолетний опыт изучения иммунологических аспектов патогенеза пневмонии и немалый перечень предложенных вариантов иммунокоррекции (включая введение иммуноглобулинов, а также активирующих клеточные механизмы иммунитета средств, воздействующих на воспалительные механизмы, в том числе цитокинов), на сегодняшний день нет однозначной трактовки обоснованности иммуномодулирующего лечения, недостаточно доказательных исследований, посвященных оценке его эффективности и безопасности. Следовательно, актуальным является дальнейшее изучение этиопатогенетических аспектов ВП и их связи с иммунными нарушениями, приводящими к тяжелому и осложненному течению заболевания. Это позволит обосновать принципы патогенетической, иммунокорректирующей терапии, направленной на регуляцию и устранение выявленных изменений, разработать клинико-иммунологические критерии оценки ее эффективности.

Несомненными лидерами среди иммуномодуляторов, используемых в лечении заболеваний дыхательных путей, являются лизаты бактерий наиболее частых возбудителей неспецифических воспалительных заболеваний соответствующей локализации, которые эффективно применяют на протяжении почти 30 лет более чем в 60 странах мира [11–13]. Эти препараты обладают неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим (вакцинальным) эффектами в отношении возбудителей, на основе которых они производятся [14].

Отечественный препарат Иммуновак-ВП-4 представляет собой комплекс водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. При разработке Иммуновак-ВП-4 использованы новые подходы, основанные на получении антигенов из специально отобранных наиболее иммуногенных штаммов бактерий, содержащих внутри- и межвидовые перекрестные протективные антигены. Последние входят в состав вакцины и содержат патоген-ассоциированные молекулярные структуры, являющиеся лигандами для Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors – TLRs) клеток врожденного иммунитета. В основе механизма действия препарата лежит активация ключевых эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета. Иммуновак-ВП-4 активирует TLRs 1/2, 4, 5/6, 9; стимулирует дендритные клетки к созреванию и экспрессии коствимуляторных CD40, CD80, CD86 и антигенпрезентирующих молекул МНСI, МНСII; увеличивает продукцию цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IFN α , IFN γ); повышает цитотоксичность NK-клеток; усиливает фагоцитарную активность макрофагов; корректирует количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72); программирует дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов по Th1 пути; корректирует синтез изотипов иммуноглобулинов в направлении снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA и способствует выработке антител к антигенам клеточной стенки (КС) 4 видов условно-патогенных микроорганизмов, антигены которых входят в состав препарата [15–18].

Активируя клетки системы врожденного иммунитета через систему Toll-подобных рецепторов, бактериальные лиганды, с одной стороны, ускоряют созревание дендритных клеток и усиливают презентацию ими инфекционных паттернов, а с другой – способствуют миграции комплекса «антиген – антигенпрезентирующая клетка» в периферические лимфоидные органы, где инициируется формирование основных факторов противоинфекционного иммунитета [19]. Кроме того, бактериальные вакцины способствуют накоплению цинка в мононуклеарных клетках, с чем связаны иммуномодулирующий и антиоксидантный эффекты этих препаратов [20]. Помимо описанных эффектов презентация антигена зрелыми дендритными клетками слизистых оболочек индуцирует CD4+-зависимую активацию В-лимфоцитов с последующим образованием плазматических клеток, продуцирующих противоинфекционные IgA, что способствует усилению мукозального иммунитета [21, 22].

Таким образом, поликомпонентные бактериальные вакцины могут оказывать положительное влияние на течение острых и хронических заболеваний респираторного тракта. В настоящее

время их назначение при остром процессе показано только при наличии клинических признаков иммунокомпрометации [23].

В то же время в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о применении бактериальных иммуномодуляторов в комплексном лечении ВП с первых дней поступления пациента в стационар.

Учитывая роль бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике болезней органов дыхания, целью исследования являлось изучение клинико-иммунологических особенностей действия Иммуновак-ВП-4 в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, поступивших на стационарное лечение по поводу ВП легкого течения. Основную группу составили 35 пациентов, которым помимо базисной АБТ вводилась терапевтическая поликомпонентная антибактериальная вакцина Иммуновак-ВП-4; контрольную группу – 53 пациента, получавших базисную АБТ.

Критерии включения больных в исследование:

- мужчины в возрасте 18–25 лет;
- рентгенологически подтвержденная ВП;
- отсутствие АБТ до установления диагноза;
- отсутствие сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальная астма, иммунодефицит, сахарный диабет, поражение почек);
- отсутствие спутанности или угнетения сознания;
- отсутствие возможной аспирации;
- частота дыхания <30 в минуту;
- стабильная гемодинамика;
- одностороннее поражение;
- $SpO_2 > 93$ % при дыхании атмосферным воздухом;
- отсутствие экссудативного плеврита;
- отсутствие абсцедирования;
- отсутствие лейкопении ($<4 \cdot 10^9/л$) или лейкоцитоза ($>20 \cdot 10^9/л$);
- отсутствие анемии при концентрации гемоглобина <90 г/л;
- концентрация мочевины <7 ммоль/л;
- отсутствие дыхательной недостаточности;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- возраст моложе 18 лет или старше 25 лет;
- тяжелое течение пневмонии;
- АБТ до начала исследования;
- септический шок;
- частота дыхания $\geq 30/мин$;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ или $SpO_2 \leq 93$ %;
- мультилобарная инфильтрация;
- нарушение сознания;
- лейкопения (лейкоциты $<4 \cdot 10^9/л$);
- тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \cdot 10^{12}/л$);
- отказ от участия в исследовании.

Критерии полного выздоровления:

отсутствие рентгенологических проявлений пневмонии (свежие очагово-инфильтративные изменения, усиление легочного рисунка);

отсутствие клинических проявлений пневмонии (лихорадка, кашель, выделение мокроты, одышка, боль в грудной клетке, а также физикальные признаки – укорочение перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы или крепитация, усиление голосового дрожания);

нормализация температуры тела;

нормализация показателей клинического анализа крови.

Все пациенты были разделены на две группы: группа 1 (основная) – 35 пациентов с ВП легкого течения, получавших помимо базисной АБТ (амоксициллин/клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в день или цефтриаксон (цефоперазон) по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день) вакцинотерапию вышеуказанным бактериальным иммуномодулятором; группа 2 (группа сравнения) – 53 пациента с ВП легкого течения, получавшие только базисную АБТ (амоксициллин/клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в день или цефтриаксон (цефоперазон) по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день).

Поликомпонентную антибактериальную вакцину применяли по назально-подкожной схеме: в 1-е сутки лечения – интраназально по 1 капле в один носовой ход + подкожно в дозе 0,05 мл; на 2-е сутки – интраназально по 1 капле в оба носовых хода; на 3-и сутки – интраназально по 2 капли в оба носовых хода; на 4, 7, 10 и 13-е сутки – подкожно в дозах 0,1; 0,2; 0,2 и 0,3 мл соответственно.

Поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4 содержит антигены *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Вакцина разработана в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» и разрешена к применению в практике здравоохранения РФ (регистрационное удостоверение ЛСР-001293/10 от 24.02.2010 г.). В одной ампуле с лиофилизатом для приготовления раствора для подкожного введения содержится 0,5 мг антигенов условно-патогенных микроорганизмов.

Клинико-лабораторное и инструментальное наблюдение в динамике проводилось в период стационарного лечения и через 6 мес. Контроль иммунологических показателей (уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , ИФН- γ и ИФН- α) в образцах сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин», Россия). Для исследования уровней IgG антител к компонентам вакцины (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*) использовали способ определения состояния гуморального иммунитета к условно-патогенным бактериям (Способ определения состояния гуморального иммунитета к условно-патогенным бактериям с одновременным выявлением IgG антител: патент на изобретение RU 2213972 С1, 10.10.2003; заявка № 2002124823/14 от 19.09.2002).

Исследование у группы пациентов функции внешнего дыхания с оценкой параметров, таких как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀) и 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅), проводили при помощи спирографа SpiroUSB (Германия).

Клиническую эффективность применения бактериального иммуномодулятора оценивали на основании анализа частоты повторных пневмоний, ОРИ, острого бронхита, острого риносинусита в анализируемых группах военнослужащих в течение 6 мес. после выписки из стационара.

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам исследования, поликомпонентная антибактериальная вакцина хорошо переносилась участниками исследования. Болезненность отмечалась только в течение первых 4 сут исследования, причем в 1-е сутки на боль в месте введения вакцины указывали 10 (28,6 %) пациентов, к 4-м суткам – 1 (2,9 %). Гиперемия ≥ 1 см выявлена у одного пациента на 1-е и 2-е сутки исследования. В дальнейшем инъекции препаратом не сопровождались возникновением гиперемии. Температура тела 37,0–37,5 °С наблюдалась в течение первых 3 сут исследования, причем в 1-е сутки температура тела в указанном диапазоне отмечалась у максимального количества пациентов – 8 (22,9 %) человек. Начиная с 4-х суток у всех пациентов наблюдалась нормализация температуры тела. Это может быть связано с проводимой АБТ основного заболевания, но в то же время указывает на отсутствие пирогенного потенциала поликомпонентной антибактериальной вакцины, так как в указанные дни продолжалось введение препарата по подкожно-назальной схеме. Недомогание отмечено только у 1 (2,9 %) пациента в 1-е сутки исследования. Других нежелательных явлений при применении препарата в течение 15 сут наблюдения не выявлено. Также не отмечено серьезных нежелательных явлений. Полученные нами результаты свидетельствуют о безопасности применения поликомпонентной антибак-

териальной вакцины в комплексном лечении ВП легкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Наблюдение за пациентами в течение 6 мес. после выписки из стационара показало, что в группе военнослужащих, получивших вакцину Иммуновак-ВП-4, не зарегистрировано случаев острого риносинусита и отмечено снижение числа случаев пневмонии до 3 (9 %), в то же время у лиц, получавших стандартную базисную терапию, указанные заболевания зарегистрированы у 9 (17 %) ($p = 0,01$) и 15 (28 %) ($p = 0,031$) человек соответственно. Показатели частоты повторных случаев присоединения других респираторных инфекций на протяжении 6-месячного периода наблюдения в сравниваемых группах пациентов не различались, хотя тенденция к их уменьшению у пациентов, получивших иммуностропный препарат, прослеживалась (частота ОРИ составляла 17 и 23 % ($p = 0,598$), острого бронхита – 9 и 17 % ($p = 0,349$) соответственно). Это может свидетельствовать о дополнительном иммуномодулирующем и протективном действии поликомпонентной антибактериальной вакцины, что приобретает особую важность в период пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на что указывают результаты последующих исследований [24–28].

Изучение функции внешнего дыхания через 6 мес. показало повышение показателей ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀ у пациентов, получивших бактериальный иммуномодулятор, при этом в группе 2 значимых изменений анализируемых параметров не выявлено (таблица). Это может свидетельствовать о том, что на фоне иммунотерапии воспалительный процесс в бронхолегочной системе уменьшается в более короткие сроки и присоединение иммуностропного препарата к стандартной терапии оказывает благоприятное влияние на течение и разрешение ВП легкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов исследуемых групп
Indicators of external respiratory function in patients of the study groups

Показатель	Иммуновак-ВП-4 (группа 1, n = 23)			Контроль (группа 2, n = 23)			p_{1-2}	
	исходно	через 6 мес.	p	исходно	через 6 мес.	p	исходно	через 6 мес.
ФЖЕЛ, л	5,2 (4,7–5,8)	5,6 (5,0–6,0)	0,09	4,9 (4,5–5,4)	5,1 (4,5–5,6)	0,33	0,10	0,13
ОФВ ₁ , л/с	4,6 (4,2–5,2)	4,6 (4,3–5,4)	0,22	4,4 (3,8–4,8)	4,5 (4,1–4,9)	0,11	0,17	0,33
ПОС, л/с	472 (428–547)	537 (511–574)	<0,001	454 (433–503)	491 (460–536)	0,08	0,42	0,02
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85,5 (74,5–89,3)	83,0 (77,5–88,5)	0,83	86,5 (74,5–93,8)	88,0 (81,0–93,0)	0,66	0,53	0,13
МОС ₂₅ , л/с	7,6 (6,7–8,7)	8,6 (7,6–9,7)	0,002	7,5 (7,1–7,9)	7,9 (7,2–8,6)	0,13	0,55	0,06
МОС ₅₀ , л/с	4,7 (4–6,3)	6,2 (4,4–7,1)	0,007	4,9 (4,1–5,6)	5,1 (4,6–5,7)	0,14	0,52	0,08
МОС ₇₅ , л/с	2,3 (1,7–3,3)	2,6 (1,7–3,6)	0,63	2,6 (1,8–3,4)	2,7 (2,1–3,4)	0,21	0,50	0,42

Примечание. Достоверность различий: p – сравнение между контрольными точками, p_{1-2} – сравнение между группами 1 и 2.

Нами изучена динамика уровней поствакцинальных IgG-антител к компонентам КС условно-патогенных микроорганизмов у военнослужащих нового пополнения с ВП легкого течения исходно, на 15-е сутки и через 6 мес. Как и ожидалось, выработка специфических IgG-антител отмечена только у пациентов, получивших поликомпонентную антибактериальную вакцину, что отражено на примере динамики уровня IgG-антител к антигенам КС *K. pneumoniae*, когда наибольший прирост отмечен на 15-е сутки, а также через 6 мес. (рис. 1). Так, в группе 1 медиана уровня IgG-антител к КС *E. coli* через 6 мес. увеличилась в 1,3 раза (с 67,3 (56,5; 72,4) до 89,2 (67,4; 106,3) у. е/мл, $p = 0,002$), к КС *K. pneumoniae* – в 1,8 раза (с 76 (63,7; 98,3) до 140,3 (117,5; 164,4) у. е/мл, $p < 0,001$), к КС *P. vulgaris* – в 1,4 раза (с 63,7 (51,8; 72,4) до 88,5 (74,6; 129,2) у. е/мл, $p < 0,001$), к КС *S. aureus* – в 1,3 раза (с 73,2 (47,6; 88,5) до 96,5 (76,2; 105,6) у. е/мл, $p < 0,001$). У пациентов группы 2 в аналогичные сроки значимых изменений данных параметров не выявлено.

В экспериментальных исследованиях показано, что поликомпонентная антибактериальная вакцина повышает устойчивость организма к *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и ряду других патоген-

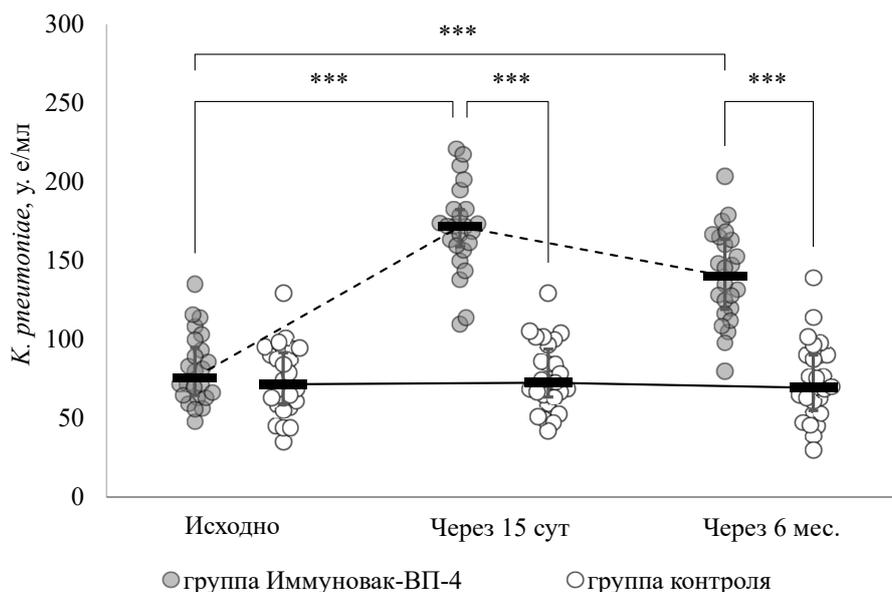


Рис. 1. Динамика уровней IgG-антител к антигенам клеточной стенки *Klebsiella pneumoniae* в группах исследования (***) – $p < 0,001$). Здесь и на рис. 2 для расчета использовалась робастная линейная модель смешанных эффектов, апостериорные сравнения проводились с поправкой Холма

Fig. 1. Dynamics of IgG antibody levels to *Klebsiella pneumoniae* cell wall antigens in the study groups (***) – $p < 0.001$). Here and in Fig. 2, a robust linear mixed effects model was used for the calculation, and post hoc comparisons were performed with the Holm correction

нов за счет присутствия в ее составе межвидовых перекрестных протективных антигенов [16]. В нашем исследовании в обеих группах военнослужащих нового пополнения с ВП легкого течения значимого изменения уровней IgG-антител к компонентам КС *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* не выявлено. Это может свидетельствовать об отсутствии формирования перекрестных протективных антител при применении препарата у данной категории пациентов.

Оценка динамики содержания цитокинов (базальный уровень) у военнослужащих обеих групп с ВП легкого течения исходно, на 15-е сутки и через 6 мес. после выписки показала, что их изменение носит разнонаправленный характер. Исходно в группе пациентов, получавших иммуностропный препарат, в сыворотке крови выявлено значимо большее содержание ИЛ-6, чем в группе сравнения, хотя концентрации данного провоспалительного цитокина в общем были невысокими (25,79 пг/мл в основной группе и 13,22 пг/мл в группе сравнения, $p < 0,05$). Клиническая важность и иммунопатофизиологическое значение данного различия, по нашему мнению, отсутствуют. Однако изучение дальнейшей динамики содержания ИЛ-6 в сыворотке крови представляется весьма интересным. Так, в обеих группах содержание данного показателя выросло, однако в группе 1 на фоне применения Иммуновак-ВП-4 через 15 сут отмечалась статистически значимо более низкая его концентрация, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию (53,87 и 113,45 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). К моменту выписки из стационара содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у военнослужащих нового пополнения, получавших иммуностропную терапию, было значимо выше, чем у пациентов группы 2 (25,83 и 10,75 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), вернувшись, таким образом, к исходным значениям в обеих группах. Столь выраженное повышение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови на 15-е сутки в группе 2 по сравнению с таковым у пациентов группы 1 можно объяснить дополнительным иммуномодулирующим влиянием Иммуновак-ВП-4, сдерживающим активность системного воспаления, что, возможно, является благоприятным фактором, направленным на адекватное разрешение имеющегося патологического процесса.

Изучение динамики концентрации ИФН- γ в сыворотке крови показало, что исходные концентрации ИФН- γ у пациентов группы контроля и у пациентов, получавших бактериальный иммуномодулятор, были сопоставимы (рис. 2). Дальнейший анализ показал, что на 15-е сутки у пациентов

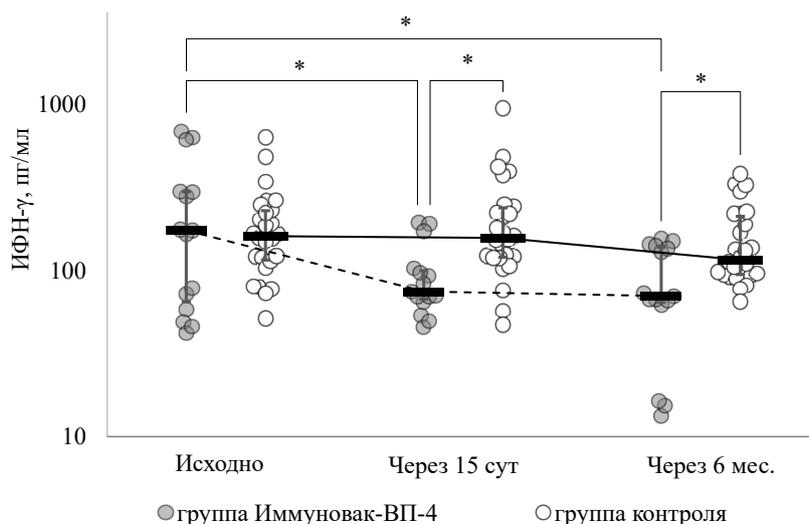


Рис. 2. Динамика содержания ИФН- γ у пациентов обеих групп (* – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$). Приведены индивидуальные значения, медиана и интерквартильный размах

Fig. 2. Dynamics of IFN- γ concentration (* – $p \leq 0.05$), ** – $p < 0.01$). Individual values, medians and interquartile range in patients of both groups are given

группы 1 концентрация ИФН- γ на фоне применения препарата снизилась, в то время как у пациентов группы 2 (без его применения) она оставалась без изменений относительно исходного уровня. Различия между группой контроля и основной группой через 15 сут после начала исследования были статистически значимы. Через 6 мес. после введения поликомпонентной антибактериальной вакцины отмечалось уменьшение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови – до 70,5 (62,5–141,5) пг/мл, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 116,3 (94,5–221,1) пг/мл.

Значимого изменения концентраций ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α в сыворотке крови пациентов обеих групп исходно, через 15 сут и 6 мес. не выявлено.

Заключение. Таким образом, результаты исследования показали, что ответом на введение бактериального иммуномодулятора в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения стали выработка специфических IgG-антител, значимо меньшая концентрация ИФН- γ в основной группе, наблюдаемая через 6 мес., по сравнению с таковой у пациентов группы 2, а также нормализация других изучаемых параметров и последующее уменьшение частоты возникновения респираторных инфекций и их осложнений. Таким образом, включение подкожно-назальной схемы применения поликомпонентной антибактериальной вакцины в комплексное лечение внебольничной пневмонии легкого течения может быть рекомендовано как один из способов лечения и профилактики, а также важным фактором в иммунореабилитации данной когорты пациентов. Это предположение было подтверждено при использовании препарата в период реабилитации у пациентов с постковидным синдромом [29–35].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Российский статистический ежегодник / Федер. служба гос. статистики. – М., 2019. – URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0845/biblio03.php> (дата обращения: 04.12.2024).
2. Трифанова, Н. М. Факторы риска летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии / Н. М. Трифанова, И. В. Лещенко // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 13 (53). – С. 114–121.
3. Шаймуратов, Р. И. Структурный анализ причин летальных исходов пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией в стационары Татарстана: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25; 15.05.2018 / Шаймуратов Рустем Ильдарович. – СПб., 2018. – 159 л.
4. Sibila, O. Nonantibiotic Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia (corticosteroids and beyond): Where are we with them? / O. Sibila, A. Rodrigo-Troyano, A. Torres // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2016. – Vol. 37, N 6. – P. 913–922. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593538>

5. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis / S. Yende, G. D'Angelo, J. A. Kellum [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 177, N 11. – P. 1242–1247. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1777OC>
6. Wunderink, R. G. Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia / R. G. Wunderink // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 146–153. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202933>
7. Караулов, А. В. Иммунология внебольничных пневмоний / В. А. Караулов // *Пневмония* / под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Синопальникова, Н. Е. Чернеховской. – М., 2002. – С. 67–93.
8. Клинико-иммунологическая эффективность имунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии / Л. Р. Мухамадиева, Г. А. Мавзютова, Р. М. Фазлыева, Н. Р. Бикметова // *Медицинская иммунология*. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 57–62.
9. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies / E. C. Nascimento-Carvalho, Â. G. Vasconcellos, J. Clarêncio [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2020. – Vol. 55, N 1. – P. 169–176. <https://doi.org/10.1002/ppul.24533>
10. Zielnik-Jurkiewicz, B. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children / B. Zielnik-Jurkiewicz, D. Jurkiewicz, W. Stankiewicz // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol. 9, N 113. – P. 625–629.
11. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной детей с компенсированным хроническим тонзиллитом / И. И. Абабий, Л. А. Данилов, С. С. Гинда [и др.] // *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 134–139.
12. Фошина, Е. П. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами / Е. П. Фошина, М. П. Костинов, А. В. Поддубиков // *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 129–133.
13. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией / М. П. Костинов, В. В. Гайнитдинова, С. В. Кажарова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 36–43.
14. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist / S. Herberhold, C. Coch, T. Zillinger [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2011. – Vol. 16, N 5. – P. 751–758. <https://doi.org/10.3851/IMP1822>
15. Новый тип вакцин с комбинацией агонистов Toll-подобных рецепторов – TLRs 1/2, 4, 5/6, 9 / Н. Б. Егорова, Е. А. Курбатова, И. М. Грубер [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2011. – № 4. – С. 40–46.
16. Поликомпонентная вакцина Иммуовак-ВП-4 и иммунотерапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами / Н. Б. Егорова, Е. А. Курбатова, Н. К. Ахматова, И. М. Грубер // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2019. – № 1. – С. 43–49.
17. Терапевтические вакцины / Б. Ф. Семенов, Н. Б. Егорова, И. Б. Семенова, Е. А. Курбатова // *Российские медицинские вести*. – 2000. – Т. 5, № 3. – С. 26–32.
18. Егорова, Н. Б. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуовак-ВП-4) / Н. Б. Егорова, Е. А. Курбатова // *Медицинская иммунология*. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 13–20.
19. Giovannini, M. P. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children / M. Giovannini, F. Salvini, E. Riva // *Journal of Medical Microbiology and Diagnosis*. – 2014. – Vol. 3, N 2. – Art. 1000136. <https://doi.org/10.4172/2161-0703.1000136>
20. Shi, J. H. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model / J.-H. Shi, T.-S. Li, Y.-G. Lin // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2004. – Vol. 84, N 17. – P. 1440–1444.
21. Костинов, М. П. Профилактика пневмококковой инфекции у призывников / М. П. Костинов, В. Б. Полищук // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2017. – № 6 (23). – С. 37–41.
22. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection / S. Esposito, P. Marchisio, E. Prada [et al.] // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, N 22. – P. 2546–2552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.055>
23. Костинов, М. П. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М. П. Костинов, В. Ф. Лавров. – 2-е изд., доп. – М.: Группа МДВ, 2010. – 192 с.
24. Костинов, М. П. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей / М. П. Костинов, О. А. Свитич, Е. В. Маркелова. – М.: Группа МДВ, 2020. – 64 с.
25. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями. Руководство для врачей / М. П. Костинов, В. Б. Полищук, О. А. Свитич [и др.]; под ред. М. П. Костинова. – М.: Группа МДВ, 2022. – 176 с.
26. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация / Н. Д. Абрамова, Н. К. Ахматова, И. В. Бишева [и др.]; под ред. А. Г. Чучалина, О. А. Свитич, М. П. Костинова. – М.: Группа МДВ, 2022. – 128 с.
27. Changes in nasal, pharyngeal and salivary secretory IgA levels in patients with COVID-19 and the possibility of correction of their secretion using combined intranasal and oral administration of a pharmaceutical containing antigens of opportunistic microorganisms / M. P. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin [et al.] // *Drugs Contexts*. – 2023. – Vol. 12. – Art. 2022-10-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-10-4>
28. Secretory IgA and course of COVID-19 in patients receiving a bacteria-based immunostimulant agent in addition to background therapy / M. P. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin [et al.] // *Journal of Clinical and Cellular Immunology*. – 2023. – Vol. 14, N 2. – P. 682. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61341-7>

29. Вакцинация против *Staphylococcus aureus* и некоторых представителей семейства Enterobacteriaceae в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения / М. П. Костинов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2021. – № 6 (115). – С. 23–29.
30. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19 / Н. О. Крюкова, Е. Б. Ракунова, М. П. Костинов [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 792–798.
31. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19 / Н. О. Крюкова, Н. Д. Абрамова, Е. А. Хромова [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 5. – С. 716–727.
32. Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the post-COVID-19 period / N. Kryukova, I. Baranova, N. Abramova [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, N 1. – Art. 7162. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32670-w>
33. Крюкова, Н. О. Фагоцитарная активность лейкоцитов слизистых дыхательных путей и крови в постковидном периоде / Н. О. Крюкова, М. П. Костинов, И. А. Баранова [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2023. – № 4 (124). – С. 68–73.
34. Гуморальный иммунный ответ слизистых дыхательных путей у медицинских работников в постковидном периоде / Н. О. Крюкова, А. А. Хасанова, И. А. Баранова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 633–640.
35. Костинов, М. П. Отечественные иммуностимуляторы в профилактике, терапии и реабилитации пациентов с COVID-19 / М. П. Костинов. – М.: Группа МДВ, 2024. – 172 с.

References

1. *Russian Statistical Yearbook*. Moscow, 2019. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0845/biblio03.php> (date of access 04.12.2024) (in Russian).
2. Trifanova N. M., Leshchenko I. V. Risk factors of mortality from severe community acquired pneumonia. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural medical journal], 2008, no. 13 (53), pp. 114–121 (in Russian).
3. Shaimuratov R. I. *Structural analysis of the causes of deaths of patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Tatarstan hospitals*. Ph. D. Thesis. Sankt-Peterburg, 2018. 159 p. (in Russian).
4. Sibila O., Rodrigo-Troyano A., Torres A. Nonantibiotic adjunctive therapies for community-acquired pneumonia (corticosteroids and beyond): Where are we with them? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, vol. 37, no. 6, pp. 913–922. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593538>
5. Yende S., D'Angelo G., Kellum J. A., Weissfeld L., Fine J., Welch R. D., Kong L., Carter M., Angus D. C. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, vol. 177, no. 11, pp. 1242–1247. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1777OC>
6. Wunderink R. G. Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, vol. 30, no. 2, pp. 146–153. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202933>
7. Karaulov A. V. Immunology of community-acquired pneumonia. *Pneumonia*. Moscow, 2002, pp. 67–93 (in Russian).
8. Mukhamadiev L. R., Mavzyutova G. A., Fazlyeva R. M., Bikmetova N. R. Clinical and immunological efficiency of imunofan and polyoxidonium in combined therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2009, vol. 11, no. 1, pp. 57–62 (in Russian).
9. Nascimento-Carvalho E. C., Vasconcellos Â. G., Clarêncio J., Andrade D., Barral A., Barral-Netto M., Nascimento-Carvalho C. M. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatric Pulmonology*, 2020, vol. 55, no. 1, pp. 169–176. <https://doi.org/10.1002/ppul.24533>
10. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2005, vol. 19, no. 113, pp. 625–629 (in Polish).
11. Ababii I. I., Danilov L. A., Ginda S. S., Manyuk M. K., Ababii P. I., Kostinov M. P. Clinical and immunological efficacy of conjugated pneumococcal vaccine in children with compensated chronic tonsillitis. *Pediatrics. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky], 2018, vol. 97, no. 2, pp. 134–139 (in Russian).
12. Foshina E. P., Kostinov M. P., Poddubikov A. V. Influence of vaccine therapy on the nasopharyngeal microbiocenosis state and evaluation of its clinical efficacy in children with chronic rhinosinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatrics. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky], 2018, vol. 97, no. 2, pp. 129–133 (in Russian).
13. Kostinov M. P., Gainitdinova V. V., Kazharova S. V., Zorina V. N., Polishchuk V. B., Vlasenko A. E. The effect of immunomodulators on various markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases], 2021, vol. 99, no. 4, pp. 36–43 (in Russian).
14. Herberhold S., Coch C., Zillinger T., Hommertgen B., Busch N., Schuberth C. [et al.]. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist. *Antiviral Therapy*, 2011, vol. 16, no. 5, pp. 751–758. <https://doi.org/10.3851/IMP1822>
15. Egorova N. B., Kurbatova E. A., Gruber I. M., Semenova I. B., Mikhailova N. A., Zverev V. V. Novel type of vaccine with a combination of toll like receptor agonists – TLR 1/2, 4, 5/6, 9. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2011, no. 4, pp. 40–46 (in Russian).
16. Egorova N. B., Kurbatova E. A., Akhmatova N. K., Gruber I. M. Polycationic vaccine immunovac-VP-4 and immunotherapeutic concept of its use for the prevention and treatment of diseases caused by opportunistic microorganisms. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2019, no. 1, pp. 43–49 (in Russian).
17. Semenov B. F., Egorova N. B., Semenova I. B., Kurbatova E. A. Therapeutic vaccines. *Rossiiskie meditsinskie vesti* [Russian medical news], 2000, vol. 5, no. 3, pp. 26–32 (in Russian).

18. Egorova N. B., Kurbatova E. A. An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycomponent Immunovac VP4 vaccine. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2008, vol. 10, no. 1, pp. 13–20 (in Russian).
19. Giovannini M., Salvini F., Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children. *Journal of Medical Microbiology and Diagnosis*, 2014, vol. 3, no. 2, art. 1000136. <https://doi.org/10.4172/2161-0703.1000136>
20. Shi J.-H., Li T.-S., Lin Y.-G. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2004, vol. 84, no. 17, pp. 1440–1444 (in Chinese).
21. Kostinov M. P., Polishchuk V. B. About the prevention of pneumococcal infections in people liable to recruitment for military service. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, training], 2017, no. 6 (23), pp. 37–41 (in Russian).
22. Esposito S., Marchisio P., Prada E., Daleno C., Porretti L., Carsetti R., Bosco A., Ierardi V., Scala A., Principi N. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 22, pp. 2546–2552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.055>
23. Kostinov M. P., Lavrov V. F. *New generation vaccines in the prevention of infectious diseases. 2nd ed.* Moscow, Gruppya MDV Publ., 2010. 192 p. (in Russian).
24. Kostinov M. P., Svitich O. A., Markelova E. V. *Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups: A temporary guide for physicians.* Moscow, Gruppya MDV Publ., 2020. 64 p. (in Russian).
25. Kostinov M. P., Polishchuk V. B., Svitich O. A., Ryzhov A. A., Kostinov A. M., Tarasova A. A. [et al.]. *COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with comorbid diseases.* Moscow, Gruppya MDV Publ., 2022. 176 p. (in Russian).
26. Abramova N. D., Akhmatova N. K., Bisheva I. V., Vinnitskaya A. B., Gainitdinova V. V., Kostinov M. P. [et al.]. *Mucosal immunity in patients with COVID-19: treatment and rehabilitation.* Moscow, Gruppya MDV Publ., 2022. 128 p. (in Russian).
27. Kostinov M., Svitich O., Chuchalin A., Abramova N., Osipov V., Khromova E. [et al.]. Changes in nasal, pharyngeal and salivary secretory IgA levels in patients with COVID-19 and the possibility of correction of their secretion using combined intranasal and oral administration of a pharmaceutical containing antigens of opportunistic microorganisms. *Drugs Contexts*, 2023, vol. 12, art. 2022-10-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-10-4>
28. Kostinov M., Svitich O., Chuchalin A., Osipov V., Khromova E., Abramova N. [et al.]. Secretory IgA and course of COVID-19 in patients receiving a bacteria-based immunostimulant agent in addition to background therapy. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 2023, vol. 14, no. 2, p. 682. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61341-7>
29. Kostinov M. P., Tatevosov V. R., Protasov A. D., Gainitdinova V. V., Sizov A. V. Vaccination against *Staphylococcus aureus* and some Enterobacteriaceae in the complex treatment of mild community-acquired pneumonia in conscript servicemen. *Meditsinskii vestnik MVD* [MIA medical bulletin], 2021, no. 6 (115), pp. 23–29 (in Russian).
30. Kryukova N. O., Rakunova E. B., Kostinov M. P., Baranova I. A., Svitich O. A. Secretory immunoglobulin a of the respiratory system and COVID-19. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2021, vol. 31, no. 6, pp. 792–798 (in Russian).
31. 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* [Pulmonology], 2022, vol. 32, no. 5, pp. 716–727 (in Russian).
32. Kryukova N., Baranova I., Abramova N., Khromova E., Pachomov D., Svitich O., Chuchalin A., Kostinov M. Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the post-COVID-19 period. *Scientific Reports*, 2023, vol. 1, no. 1, art. 7162. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32670-w>
33. Kryukova N. O., Kostinov M. P., Baranova I. A., Svitich O. A., Chuchalin A. G. Phagocytic activity of leukocytes of respiratory mucosa and blood in the post-COVID-19 period. *Meditsinskii vestnik MVD* [MIA medical bulletin], 2023, no. 4 (124), pp. 68–73 (in Russian).
34. Kryukova N. O., Khasanova A. A., Baranova I. A., Kostinov M. P., Svitich O. A., Chuchalin A. G. Mucosal humoral immune response of respiratory tract in medical workers during the post-COVID-19 period. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* [Russian journal of immunology], 2023, vol. 26, no. 4, pp. 633–640 (in Russian).
35. Kostinov M. P. *Domestic immunotropic agents in the prevention, therapy and rehabilitation of patients with COVID-19.* Moscow, Gruppya MDV Publ., 2024. 172 p. (in Russian).

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович – член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Малый Казенный переулок, 5А, 105064, г. Москва, Российская Федерация); заведующий кафедрой Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>. E-mail: monolit.96@mail.ru

Information about the authors

Mikhail P. Kostinov – RAS Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of the I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (5A, Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russian Federation); Head of the Department of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>. E-mail: monolit.96@mail.ru

Зверев Виталий Васильевич – академик РАН, д-р биол. наук, профессор, научный руководитель Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Малый Казенный переулок, 5А, 105064, г. Москва, Российская Федерация); заведующий кафедрой Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>. E-mail: vitalyzverev@outlook.com

Татевосов Виталий Рантикович – полковник мед. службы, начальник отделения. Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации (Вишняковское шоссе, 101, 143914, г. Балашиха, Московская обл., Российская Федерация). E-mail: vitalic-tatevosov@mail.ru

Гайнитдинова Виля Вилевна – д-р мед. наук, профессор. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>. E-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

Полищук Валентина Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Малый Казенный переулок, 5А, 105064, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>. E-mail: polishhook@mail.ru

Осицов Валерий Николаевич – подполковник мед. службы, начальник отделения. Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации (Вишняковское шоссе, 101, 143914, г. Балашиха, Московская обл., Российская Федерация). E-mail: valeraosiptsov2@gmail.com

Губань Виктор Иванович – полковник мед. службы, начальник Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации (Вишняковское шоссе, 101, 143914, г. Балашиха, Московская обл., Российская Федерация).

Ястребова Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Малый Казенный переулок, 5А, 105064, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-6911-1345>. E-mail: yastreb03@rambler.ru

Курбатова Екатерина Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Малый Казенный переулок, 5А, 105064, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-0282-4471>. E-mail: kurbatova6162@yandex.ru

Маркелова Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Тихоокеанский государственный медицинский университет (пр. Острякова, 2, 690002, г. Владивосток, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0001-5846-851X>. E-mail: markev2010@mail.ru

Шубин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, профессор. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (ул. Островитянова, 1, 117997, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-2393-4685>. E-mail: shubin-igor@mail.ru

Vitaly V. Zverev – RAS Academician, D. Sc. (Biol.), Professor, Scientific Adviser of the I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (5A, Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russian Federation); Head of the Department of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>. E-mail: vitalyzverev@outlook.com

Vitaly R. Tatevosov – Colonel of the Medical Service, Head of the Department. Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation (101, Vishnyakovskoe shosse, 143914, Balashikha, Moscow region, Russian Federation). E-mail: vitalic-tatevosov@mail.ru

Viliya V. Gainitdinova – D. Sc. (Med.), Professor. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>. E-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

Valentina B. Polishchuk – Ph. D. (Med.), Leading Researcher. I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (5A, Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>. E-mail: polishhook@mail.ru

Valery N. Osiptsov – Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head of the Department. Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation (101, Vishnyakovskoe shosse, 143914, Balashikha, Moscow region, Russian Federation). E-mail: valeraosiptsov2@gmail.com

Victor I. Guban' – Colonel of the Medical Service, Head of The Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation (101, Vishnyakovskoe shosse, 143914, Balashikha, Moscow region, Russian Federation).

Natalia E. Yastrebova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (5A, Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6911-1345>. E-mail: yastreb03@rambler.ru

Ekaterina A. Kurbatova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (5A, Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0282-4471>. E-mail: kurbatova6162@yandex.ru

Elena V. Markelova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Pacific State Medical University (2, Ost-ryakov Ave., 690002, Vladivostok, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5846-851X>. E-mail: markev2010@mail.ru

Igor V. Shubin – D. Sc. (Med.), Professor. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanov Str., 117997, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2393-4685>. E-mail: shubin-igor@mail.ru