

СЕКРЕТОРНЫЙ IgA У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКОМПОНЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ «ИММУНОВАК-ВП-4»

Костинов М.П.^{1,2}, Абрамова Н.Д.¹, Осипцов В.Н.³, Татевосов В.Р.³,
Гайнитдинова В.В.², Крюкова Н.О.⁴, Баранова И.А.⁴, Хромова Е.А.¹,
Коровкина Е.С.¹, Чучалин А.Г.⁴, Свитич О.А.¹, Машилов К.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Московская обл., Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Иммуитет слизистых оболочек выполняет важнейшую функцию в профилактике респираторных инфекций, к котором относится и возбудитель COVID-19. Поиск подходов к активации синтеза постинфекционных антител посредством коррекции факторов врожденного и адаптивного иммунитета на уровне слизистых оболочек респираторного тракта у пациентов с инфекцией, вызванной новым коронавирусом, может оказаться актуальным в лечении пациентов с COVID-19.

Цель исследования – изучение концентрации sIgA в верхних отделах респираторного тракта у пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19» и анализ влияния иммуностимулирующего препарата бактериального происхождения на секрецию sIgA.

Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа (n = 45) получала базисную терапию; 2-я группа пациентов (n = 33) дополнительно к базисной терапии получала бактериальную вакцину «Иммуновак-ВП-4» по комбинированной схеме.

Забор биоматериала: соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки носовой полости, фарингеальный соскоб и секрет слюнных желез на 1-й, 14-й и 30-й дни исследования. Уровни sIgA во всех биологических жидкостях были исследованы с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Адрес для переписки:

Коровкина Елена Сергеевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел./факс: 8 (495) 917-49-00.
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Address for correspondence:

Elena S. Korovkina
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera
5a Malyy Kasenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone/fax: +7 (495) 917-49-00.
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Образец цитирования:

М.П. Костинов, Н.Д. Абрамова, В.Н. Осипцов, В.Р. Татевосов, В.В. Гайнитдинова, Н.О. Крюкова, И.А. Баранова, Е.А. Хромова, Е.С. Коровкина, А.Г. Чучалин, О.А. Свитич, К.В. Машилов «Секреторный IgA у пациентов с COVID-19 при различных способах применения поликомпонентной вакцины “Иммуновак-ВП-4”» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 657-664. doi: 10.46235/1028-7221-13541-SII

© Костинов М.П. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.P. Kostinov, N.D. Abramova, V.N. Osiptsov, V.R. Tatevosov, V.V. Gainitdinova, N.O. Kryukova, I.A. Baranova, E.A. Khromova, E.S. Korovkina, A.G. Chuchalin, O.A. Svitich, K.V. Mashilov “Secretory IgA in patients with COVID-19 at different regimens of using multicomponent vaccine Immunovac-VP-4”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 657-664. doi: 10.46235/1028-7221-13541-SII

© Kostinov M.P. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13541-SII

Через 14 дней после начала наблюдения динамика уровня sIgA в назальном соскобе sIgA в 1-й группе статистически значимо снизилась относительно исходных значений ($p = 0,02$), в то время как в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4» дополнительно к базовой терапии, уровень sIgA в указанный период оставалась без изменений ($p = 0,07$). Динамика уровня sIgA в фарингеальном соскобе в группе пациентов, получавших только базовую терапию, оставалась без статистически значимых изменений на всем периоде исследования. В то время как в группе пациентов, получавших базовую терапию, дополненную «Иммуновак-ВП-4», отмечается статистически значимый рост уровня sIgA на 30-й день наблюдения относительно исходного уровня ($p = 0,02$). Уровень sIgA в секрете слюнных желез статистически значимо не различался между группами исследования на всем периоде наблюдения.

Результаты исследования показали, что для оценки состояния мукозального иммунитета у пациентов с COVID-19 целесообразно определять sIgA в назальном секрете. Назначенный в комплексной терапии «Иммуновак-ВП-4» сопровождается повышением уровня sIgA на слизистых респираторного тракта.

Ключевые слова: sIgA, COVID-19, «Иммуновак-ВП-4», мукозальный иммунитет, бактериальные вакцины, иммунокоррекция

SECRETORY IgA IN PATIENTS WITH COVID-19 AT DIFFERENT REGIMENS OF USING MULTICOMPONENT VACCINE IMMUNOVAC-VP-4

Kostinov M.P.^{a,b}, Abramova N.D.^a, Osiptsov V.N.^c, Tatevosov V.R.^c, Gainitdinova V.V.^b, Kryukova N.O.^d, Baranova I.A.^d, Khromova E.A.^a, Korovkina E.S.^a, Chuchalin A.G.^d, Svitich O.A.^a, Mashilov K.V.^a

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

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Main Military Clinical Hospital of the Russian National Guard Troops, Balashikha, Moscow Region, Russian Federation

^d N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The mucosal immunity performs an important function in prevention of respiratory infections including COVID-19. The search for approaches to activate the synthesis of post-infectious antibodies by correcting the factors of innate and adaptive immunity at mucous membranes of respiratory tract in patients with infection caused by the new coronavirus may be relevant for the treatment of patients with COVID-19. The aim of our study was to assess the concentrations of sIgA in the upper respiratory tract in patients with a confirmed diagnosis of Coronavirus infection caused by the COVID-19, and to evaluate the effect of an immunostimulating drug of bacterial origin upon the sIgA secretion.

The patients were divided into two groups: group 1 ($n = 45$), received basic therapy; group 2 ($n = 33$), in addition to basic therapy, received the bacterial vaccine Immunovac-VP-4 according to a combined scheme. The biomaterial sampling was carried out by scraping of epithelial cells from the nasal mucosa, pharyngeal scraping and salivary gland secretion on days 1, 14 and 30 of the study. sIgA levels in all biological fluids were studied using ELISA technique (JSC Vector-Best, Russia).

14 days after the start of observation, the dynamics of sIgA levels in nasal scrapings in group 1 showed a significant decrease relative to the baseline values ($p = 0.02$), whereas the level of sIgA remained unchanged during the specified period ($p = 0.07$) in the group of patients receiving, along with basic therapy, additional Immunovac-VP-4 treatment. The dynamics of sIgA level in pharyngeal scrapings in the group of patients receiving only basic therapy did not change throughout the study period. Meanwhile, the group of patients receiving basic therapy supplemented with Immunovac-VP-4 showed a significant increase in sIgA levels by the 30th day of follow-up over the baseline values ($p = 0.02$). The level of sIgA in salivary gland secretions did not differ significantly between the study groups during the entire follow-up period.

The results of our study showed that, in order to assess the state of mucosal immunity in patients with COVID-19, one may recommend determination of sIgA in nasal secretions. The Immunovac-VP-4 prescribed in complex therapy is accompanied by an increase in the sIgA levels at the mucous surfaces of the respiratory tract.

Keywords: sIgA, COVID-19, Immunovac-VP-4, mucosal immunity, bacterial vaccines, immunocorrection

Введение

Иммунитет слизистых оболочек выполняет важнейшую функцию в профилактике респираторных инфекций, к которым относится и возбудитель новой коронавирусной инфекции. Можно предположить, что индукция иммунитета слизистой оболочки в перспективе станет одной из стратегий в вакцинопрофилактике и терапии конкретной инфекции, например, SARS-CoV-2. Активация синтеза sIgA в назальном секрете может способствовать усилению механизмов мукозального иммунного ответа и благоприятному течению и исходу COVID-19. Согласно результатам ранее проведенных клинических исследований, большинство иммуномодулирующих препаратов микробного происхождения демонстрируют высокую безопасность и снижение активности проявлений инфекций дыхательных путей. В ряде случаев их применение позволяет снизить количество назначаемых антибиотиков и других препаратов с сохранением эффективности терапии [3]. Считается, что распознавание дендритными клетками бактериальных антигенов в составе подобных препаратов приводит к активации иммунного ответа и выработке антител В-клетками, при этом повышается фагоцитарная активность макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается продукция лизоцима и секреторного компонента IgA (sIgA) [4]. Введение иммуномодуляторов бактериальной природы приводит к поляризации иммунного ответа, преимущественно по Th1-типу, отмечается повышение цитотоксичности NK-клеток, увеличение экспрессии TLR-2, TLR-4 и TLR-9 [2]. Высказываются предположения, что назначение бактериальных лигандов в комплексной терапии позволяет поддерживать повышенное содержание sIgA на период лечения [8], а активация синтеза sIgA, выявляемого в назальном секрете, может способствовать усилению механизмов мукозального иммунного ответа и благоприятному течению и исходу COVID-19.

Таким образом, поиск подходов к активации синтеза постинфекционных антител посредством коррекции факторов врожденного и адаптивного иммунитета на уровне слизистых оболочек респираторного тракта у пациентов с инфекцией, вызванной новым коронавирусом, может оказаться актуальным в лечении пациентов с COVID-19 [7].

Цель исследования – изучение концентрации sIgA в верхних отделах респираторного тракта у пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19» и анализ влияния иммуностимулирующего препарата бактериального происхождения на секрецию sIgA.

Материалы и методы

Инфекция SARS-CoV-2 подтверждалась методом ПЦР мазка из носоглотки. Отбор пациентов

проводился после предварительно проведенных исследований и осмотра врача с учетом критериев включения и исключения. Вся информация о проведенном лечении, данных осмотра и проводимых исследованиях фиксировалась в официальной стандартной индивидуальной медицинской документации пациента.

Случайным образом пациенты были распределены на две группы: 1-я группа (n = 45), средний возраст: 45,2±13,8 года, мужчины/женщины (30/15), получали базисную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Российской Федерации: «Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»; 2-я группа пациентов (n = 33), средний возраст 41,9±9,9 года, мужчины/женщины (24/9), дополнительно к базисной терапии получали иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения – вакцину «Иммуновак-ВП-4», назначенную с первого дня госпитализации с учетом показаний и противопоказаний согласно инструкции к препарату.

Вакцина «Иммуновак-ВП-4» – вакцина из антигенов условно-патогенных микроорганизмов поликомпонентная (смесь водородворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). Препарат разрешен к применению для назально-перорального введения ЛСР-001293/10 от 24.02.2010 (производство ФГУП «НПО «Микроген», г. Уфа, Россия). Препарат применялся по комбинированной схеме: интраназально, затем внутрь (*per os*): по 2 мл (20 мг) *per os* и по 2 капли (1 мг) интраназально в каждую половину носа ежедневно с 1-го по 10-й день нахождения в стационаре.

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела, симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма) и инструментального (компьютерная томография органов грудной клетки, пульсоксиметрия) методов исследования

Взятие биоматериала

У пациентов брались пробы: соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки носовой полости, фарингеальный соскоб и секрет слюнных желез. Отбор слюны проводили ранним утром, перед чисткой зубов и приемом пищи. Слюну собирали при пассивном слюноотделении, без кашля под контролем врача [9, 10]. Забор биоматериала осуществлялся на 1-й день исследования до начала терапии, на 14-й день исследования перед выпиской из стационара и через 30 дней от начала терапии.

Уровни sIgA во всех биологических жидкостях были исследованы с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия). Регистрацию результатов проводили на иммуноферментном фотоме-

ТАБЛИЦА 1. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ УРОВНЯ sIgA В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF sIgA LEVELS IN COMPARISON GROUPS IN PATIENTS WITH COVID-19 AND MODERATE LUNG DAMAGE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы исследования Research groups	sIgA в контрольных точках, мкг/л sIgA at control points, µg/L			p-динамика ⁵ p dynamics ⁵
	До Before	Через 14 дней 14 days after	Через 30 дней 30 days after	
Назальный соскоб – норма 29,9 мкг/л Nasal scraping – the norm is 29.9 µg/L				
Контроль¹ Control ¹	96,3 (58,6-167,5,0)	59,0 (21,9-138,1)	37,3 (8,4-66,9)	p ⁰⁻¹⁴ = 0,02 p ¹⁴⁻³⁰ = 0,04 p ⁰⁻³⁰ = 0,007
ВП-4² VP-4 ²	77,7 (48,4-98,7)	60,2 (23,3-102,9)	113,4 (39,8-156,7)	p ⁰⁻¹⁴ = 0,07 p ¹⁴⁻³⁰ = 0,03 p ⁰⁻³⁰ = 0,05
p-группа p group	p = 0,14	p = 0,23	p = 0,02	–
LMEM³ – Группа: F = 0,8, p (78,0) = 0,44, Время: F = 0,6, p (45,9) = 0,43, Группа × Время: F = 7,9, p (78,0) < 0,001 LMEM ³ – Group: F = 0.8, p (78.0) = 0.44, Time: F = 0.6, p (45.9) = 0.43, Group × Time: F = 7.9, p (78.0) < 0.001				
Фарингеальный соскоб – норма 6,5 мкг/л Pharyngeal scraping – the norm is 6.5 µg/L				
Контроль Control	6,6 (1,3-37,9)	5,3 (0,3-16,4)	2,9 (0,4-14,8)	p ⁰⁻¹⁴ = 0,17 p ¹⁴⁻³⁰ = 0,36 p ⁰⁻³⁰ = 0,12
ВП-4 VP-4	1,5 (0,2-16,5)	5,7 (0,4-13,5)	29,8 (3,6-106,8)	p ⁰⁻¹⁴ = 0,22 p ¹⁴⁻³⁰ = 0,07 p ⁰⁻³⁰ = 0,02
p-группа p group	p = 0,12	p = 0,45	p = 0,05	–
LMEM⁴ – Группа: F = 0,3, p (49,4) = 0,57, Время: F = 1,8, p (73,0) = 0,17, Группа × Время: F = 6,5, p (73,0) = 0,003 LMEM ⁴ – Group: F = 0.3, p (49.4) = 0.57, Time: F = 1.8, p (73.0) = 0.17, Group × Time: F = 6.5, p (73.0) = 0.003				
Секрет слюнных желез – норма 71,7 мкг/л Secret of the salivary glands is the norm of 71.7 µg/L				
Контроль Control	169,4 (84,6-237,1)	130,6 (93,2-181,2)	126,7 (99,9-164,3)	–
ВП-4 VP-4	168,7 (95,8-233,8)	140,6 (86,4-213,4)	154,6 (121,0-200,3)	–
LMEM – Группа: F = 0,2, p (41,6) = 0,65, Время: F = 0,7, p (66,3) = 0,52, Группа × Время: F = 0,3, p (66,3) = 0,75 LMEM – Group: F = 0.2, p (41.6) = 0.65, Time: F = 0.7, p (66.3) = 0.52, Group × Time: F = 0.3, p (66.3) = 0.75				

Примечание. ¹ – группа базисной терапии. ² – группа базисной терапии + «Имуновак-ВП-4» (ВП-4). ³ – применялась смешанная линейная модель, где группа и время – фиксированные факторы, отдельные пациенты – случайные. Представлены результаты, обобщенные для трех временных точек с применением ANOVA (III тип) с аппроксимацией степеней свободы методом Кенварда–Роджера. ⁴ – расчеты проводились на предварительно трансформированных данных, применялся метод Бокса–Кокса, параметр $\lambda = -0,13$. ⁵ – апостериорные тесты (между контрольными точками – «p-динамика» и между группами в каждой контрольной точке – «p-группа») проводились с помощью построения соответствующих контрастов в рамках рассчитанной смешанной линейной модели, применялась поправка Бенджамин–Крюгера–Иекутиели.

Note. ¹, group of basic therapy. ², group of basic therapy + Immunovac-VP-4 (VP-4). ³, a mixed linear model was used, where the group and time are fixed factors, individual patients are random. The results generalized for three time points using ANOVA (type III) with approximation of degrees of freedom by the Kenward–Roger method are presented. ⁴, calculations were carried out on pre-transformed data, the Box–Cox method was used, the parameter $\lambda = -0.13$. ⁵, a posteriori tests (between control points – “p dynamics” and between groups at each control point – “p group”) were carried out by constructing appropriate contrasts within the framework of the calculated mixed linear model, the Benjamin–Kruiger–Iekutieli correction was applied.

тре микропланшетного типа Мультискан Ascent (Thermo Electron Corporation, Финляндия). Метод определения основан на двухстадийном «сэндвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к секреторному компоненту а-цепи IgA. Калибровочные пробы с известной концентрацией sIgA и анализируемые образцы инкубируются в лунках планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к sIgA. Степень окраски пропорциональна концентрации sIgA в анализируемом образце. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывалась концентрация sIgA в анализируемых образцах.

Работа выполнена с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica для Windows 10.0 и Microsoft Excel 2007. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Протокол исследования был утвержден 26 ноября 2020 г. локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Россия).

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за пациентами не позволило зарегистрировать развитие какие-либо системных или местных реакций, связанных с приемом препарата «Иммуновак-ВП-4».

Уровень sIgA в группе госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших только базисную терапию, и в группе пациентов, получавших базисную терапию, дополненную «Иммуновак-ВП-4», представлен в таблице 1. Динамика уровня sIgA в назальном соскобе пациентов с пневмонией средней тяжести статистически значимо различалась в зависимости от применяемой терапии ($F = 7,9$, $p(78,0) < 0,001$) (рис. 1). Через 14 дней после начала наблюдения данный показатель в группе контроля статистически значимо снизился относительно исходных значений (с 96,3 (58,6-167,5) мкг/л до 59,0 (21,9-138,1) мкг/л, $p = 0,02$), в то время как в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4» дополнительно к базовой терапии, уровень sIgA в указанный период оставался без изменений ($p = 0,07$). Через 30 дней после начала лечения уровень sIgA в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4», статистически значимо вырос, как по сравнению с исходными значениями (с 77,7 (40,5-98,7) мкг/л до 113,4 (39,8-156,7) мкг/л, $p = 0,05$), так и по сравнению со значениями, измеренными на 14-й день лечения (с 60,2 (23,3-102,9) мкг/л до 113,4 (39,8-156,7) мкг/л, $p = 0,03$). В контрольной группе на

30-й день наблюдения уровень sIgA в назальной полости, напротив, статистически значимо снизился до 37,3 (8,4-66,9) мкг/л (с 99,9 (58,6-178,0) мкг/л исходно – $p = 0,007$ и с 59,0 (21,9-138,1) мкг/л на 14-й день лечения – $p = 0,04$). Таким образом, относительно исходных значений, через 30 дней после начала лечения уровень sIgA в назальной области в группе контроля снизился на 60 (от -115,4 до -3,5) мкг/л, а в группе «Иммуновак-ВП-4» вырос на +22,1 (от +1,8 до 89,8) мкг/л, различия дельты показателя между группами статистически значимы ($p = 0,003$). В результате данных изменений, через 30 дней после начала лечения, уровень sIgA в группе пациентов, получавших ВП-4 дополнительно к базовой терапии, стал статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших только базовую терапию: 113,4 (39,8-156,7) мкг/л против 37,3 (8,4-66,9) мкг/л, $p = 0,05$. Относительно нормативных значений уровень sIgA в назальной полости у пациентов, получавших ВП-4, был выше в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$ исходно, $p = 0,03$ через 14 суток, $p = 0,01$ через 30 суток).

Динамика уровня sIgA в фарингеальном соскобе статистически значимо отличалась или изменялась в зависимости от применяемой терапии ($F = 6,5$, $p(73,0) = 0,003$) (рис. 2). В группе пациентов, получавших только базовую терапию, динамика анализируемого показателя оставалась без статистически значимых изменений на всем периоде исследования ($p = 0,17$ через 14 суток, $p = 0,12$ через 30 суток относительно исходных значений). В то время как в группе пациентов, получавших базовую терапию, дополненную «Иммуновак-ВП-4», отмечается статистически значимый рост уровня sIgA в фарингеальной полости на 30-й день наблюдения относительно исходного уровня: с 1,5 (0,2-16,5) мкг/л до 29,8 (3,6-106,8) мкг/л ($p = 0,02$). Изменение дельта показателя на 30-й день по сравнению с исходным уровнем в группе «Иммуновак-ВП-4» составило +27,8 (от +0,3 до +221,7) мкг/л против -0,5 (от -14,2 до +2,8) мкг/л в группе контроля ($p = 0,003$). В результате описанных изменений уровень sIgA в фарингеальном соскобе через 30 дней после начала терапии стал статистически значимо выше в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4», по сравнению с группой контроля: 29,8 (3,6-106,8) мкг/л против 2,9 (0,4-14,8) мкг/л ($p = 0,05$). По сравнению с нормативными значениями статистически значимых отличий ни в одной группе исследования выявлено не было.

Уровень sIgA в секрете слюнных желез статистически значимо не различался между группами исследования на всем периоде наблюдения ($F = 0,2$, $p(41,6) = 0,65$), динамика показателя в группах исследования также статистически значимо не различалась ($F = 0,3$, $p(66,3) = 0,75$).

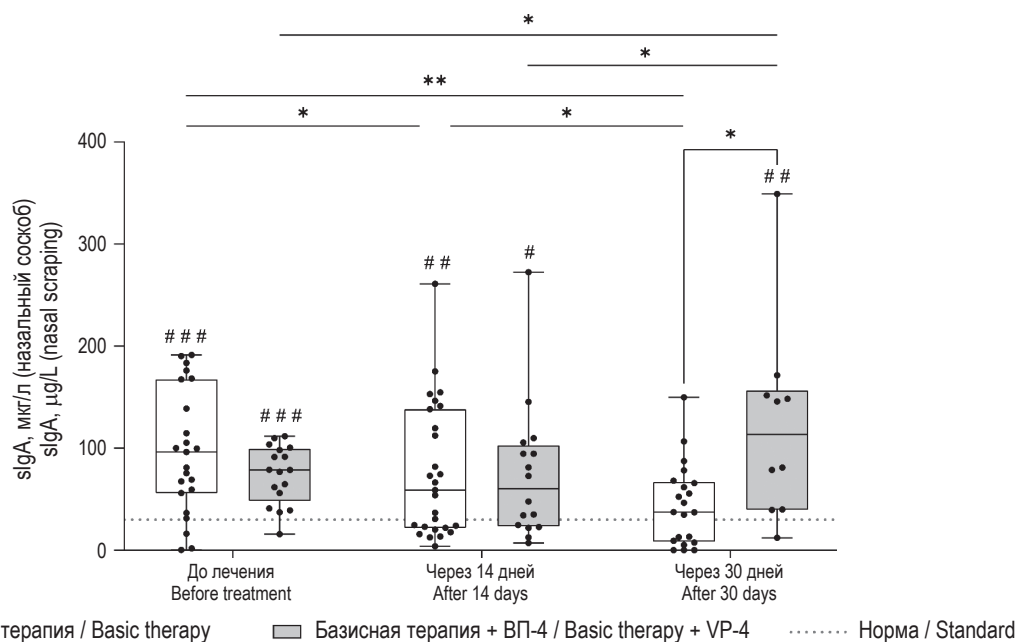


Рисунок 1. Динамики уровня sIgA в назальном соскобе в группе пациентов с пневмонией средней степени тяжести, получавших только базисную терапию и группе пациентов получавших базисную терапию, дополненную «Иммуновак-ВП-4» (исходно, через 14 и 30 дней), приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимальное и максимальное значение

Примечание. * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$ применялась линейная смешанная модель, для множественных сравнений применялась коррекция Бенджамина–Крюгера–Иекютели; ### – $p < 0,001$, ## – $p < 0,01$ по сравнению с нормой (здоровыми непривитыми участниками исследования) применялся одновыборочный критерий Вилкоксона.

Figure 1. Dynamics of the level of sIgA in nasal scraping in a group of patients with moderate pneumonia receiving only basic therapy and a group of patients receiving basic therapy supplemented with Immunovac-VP-4 (initially, after 14 and 30 days), individual values, median, interquartile range, minimum and maximum values are given

Note. *, $p \leq 0,05$; **, $p < 0,01$ a linear mixed model was used, the Benjamin–Kruger–Iekutieli correction was used for multiple comparisons; ###, $p < 0,001$; ##, $p < 0,01$ compared to the norm (healthy unvaccinated study participants), a single-sample Wilcoxon criterion was used.

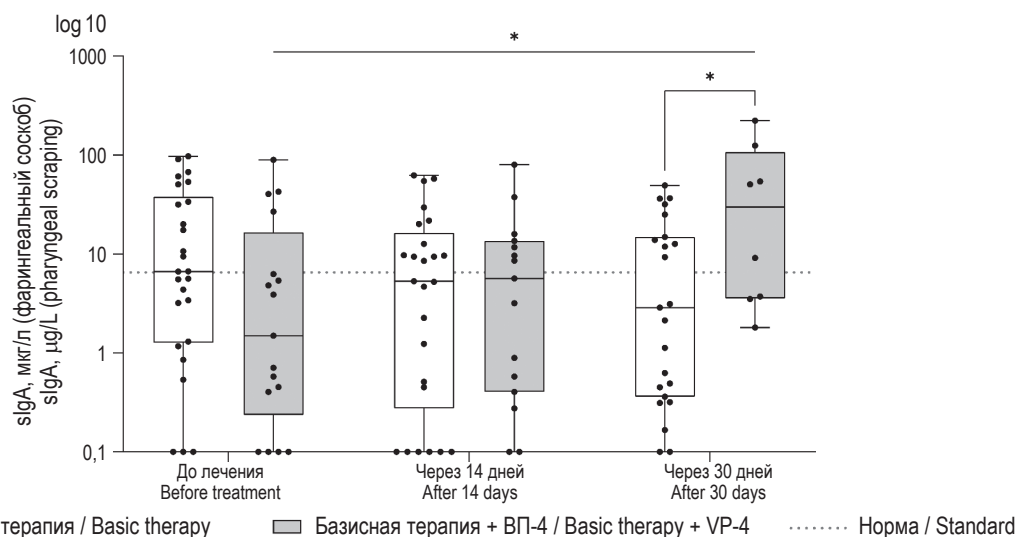


Рисунок 2. Динамики уровня sIgA в фарингеальном соскобе в группе пациентов с пневмонией средней степени тяжести, получавших только базисную терапию и группе пациентов получавших базисную терапию, дополненную ВП-4 (исходно, 14 и через 30 дней), приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимальное и максимальное значение

Примечание. * – $p \leq 0,05$ применялась линейная смешанная модель, для множественных сравнений применялась коррекция Бенджамина–Крюгера–Иекютели.

Figure 2. Dynamics of the sIgA level in pharyngeal scraping in a group of patients with moderate pneumonia who received only basic therapy and a group of patients who received basic therapy supplemented with VP-4 (initially, 14 and after 30 days), individual values, median, interquartile range, minimum and maximum values are given

Note. *, $p \leq 0,05$ a linear mixed model was used, the Benjamin–Kruger–Iekutieli correction was used for multiple comparisons.

Заключение

Индукция антител слизистой оболочки является ключевым компонентом в снижении выделения вируса после инфекции и может опосредовать защитный иммунитет после повторного воздействия. Разработка вакцин против SARS-CoV-1, нацеленных на слизистые оболочки, на моделях животных показали, что вирус-специфический IgA слизистых опосредует защиту от последующего воздействия CoV дикого типа [5, 6]. В проведенном исследовании был доказан положительный эффект терапии вакциной, содержащей антигенные компоненты *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, обладающих иммуногенной активностью, который по результатам настоящего исследования характеризовался также восстановлением уровня sIgA в назальном и фарингиальном соскобе у пациентов, перенесших COVID-19. Быстрое восстановление одного из важных параметров – sIgA – мукозального иммунитета по-

сле перенесенной COVID-19 и создание защиты от любого патогена путем стимуляции системы врожденного иммунитета с помощью препаратов микробного происхождения, несущих консервативные, присущие только микроорганизмам патоген-ассоциированные молекулярные структуры, которые распознаются рецепторами иммунной системы, приводит к выявлению патогена (сигнал опасности), активации эффекторных механизмов защиты в течение нескольких часов и запуску процессов, ведущих к элиминации патогена и формированию протективного (адаптивного) иммунитета в течение 7-14 дней [1, 2]. Таким образом, результаты исследования показали, что для оценки состояния мукозального иммунитета у пациентов с COVID-19 целесообразно определять sIgA в назальном секрете. Назначенный в комплексной терапии иммуностимулирующий препарат микробного происхождения «Иммуновак-ВП-4» сопровождается повышением уровня sIgA на слизистых респираторного тракта и клиническим улучшением заболевания.

Список литературы / References

1. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль TOLL-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы // *Инфекция и иммунитет*, 2016. Т. 6, № 2. С. 109-116. [Korovkina E.S., Kazharova S.V. The Toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, Vol. 6, no. 2, pp. 109-116. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116.
2. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2019. № 2. С. 100-109. [Korovkina E.S., Kostinov M.P. Immune mechanisms of community-acquired pneumonia and COPD due to infectious etiology and methods of immunotherapy. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2019, no. 2, pp. 100-109. (In Russ.)]
3. Костинов М.П., Татевосов В.Р., Протасов А.Д., Гайнитдинова В.В., Сизов А.В. Вакцинация против *Staphylococcus aureus* и некоторых представителей семейства Enterobacteriaceae в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения // *Медицинский вестник МВД*, 2021. Т. 115, № 6. С. 23-29. [Kostinov M.P., Tatevosov V.P., 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. *Meditsinskiy vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*, 2021, Vol. 115, no. 6, pp. 23-29. (In Russ.)]
4. Chang S.Y., Ko H.J., Kweon M.N. Mucosal dendritic cells shape mucosal immunity. *Exp. Mol. Med.*, 2014, Vol. 46, no. 3, e84. doi: 10.1038/emmm.2014.16.
5. Liew F.Y., Russell S.M., Appleyard G., Brand C.M., Beale J. Cross-protection in mice infected with influenza A virus by the respiratory route is correlated with local IgA antibody rather than serum antibody or cytotoxic T cell reactivity. *Eur. J. Immunol.*, 1984, Vol. 14, no. 4, pp. 350-356.
6. Pasomsub E., Watcharananan S.P., Boonyawat K., Janchompoo P., Wongtabtim G., Suksuwan W., Sungkanuparph S., Phuphuakrat A. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, Vol. 27, no. 2, p. 285.e1-285.e4.
7. Schaad U.B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur. Respir. Rev.*, 2005, no. 14, pp. 74-77.
8. Svitich O.A., Abramova N.D., Bisheva I.V., Khromova E.A., Skhodova S.A., Kryukova N.O., Baranova I.A., Chuchalin A.G., Polishchuk V.B., Pakhomov D.V., Osiptsov V.N., Tatevosov V.R., Yurinskaya M.L., Kostinov M.P. The level of sIgA in nasal secretions and the incidence of complications in hospitalized patients with COVID-19 against an immunotropic drug. *ERJ Open Res.*, 2022, no. 8, 258. doi: 10.1183/23120541.LSC-2022.258.
9. Tajima Y., Suda Y., Yano K. A case report of SARS-CoV-2 confirmed in saliva specimens up to 37 days after onset: proposal of saliva specimens for COVID-19 diagnosis and virus monitoring. *J. Infect. Chemother.*, 2020, Vol. 26, no. 10, pp. 1086-1089.
10. To K.K.-W., Tsang O.T.-Y., Leung W.-S., Tam A.R., Wu T.-C., Lung D.C., Yip C.C.-Y., Cai J.-P., Chan J.M.-C., Chik T.S.-H., Lau D.P.-L., Choi C.Y.-C., Chen L.-L., Chan W.-M., Chan K.-H., Ip J.D., Ng A.C.-K., Poon R.W.-S., Luo C.-T., Cheng V.C.-C., Chan J.F.-W., Hung I.F.-N., Chen Z., Chen H., Yuen K.-Y. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, Vol. 20, no. 5, pp. 565-574.

Авторы:

Костинов М.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Абрамова Н.Д. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Осицов В.Н. — подполковник, старший терапевт ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Московская обл., Россия

Татевосов В.Р. — подполковник, врач-терапевт ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Московская обл., Россия

Гайнитдинова В.В. — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Крюкова Н.О. — аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Баранова И.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Хромова Е.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Коровкина Е.С. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Чучалин А.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Свитич О.А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Машиллов К.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Head, Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abramova N.D., Junior Research Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Osiptsov V.N., Lieutenant Colonel, Senior Therapist, Main Military Clinical Hospital of the Russian National Guard Troops, Balashikha, Moscow Region, Russian Federation

Tatevosov V.R., Lieutenant Colonel, Doctor-Therapist, Main Military Clinical Hospital of the Russian National Guard Troops, Balashikha, Moscow Region, Russian Federation

Gainitdinova V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Pulmonology Department, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Kryukova N.O., Postgraduate Student, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Baranova I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Khromova E.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Korovkina E.S., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Allergodiagnosics, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Chuchalin A.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Mashilov K.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation