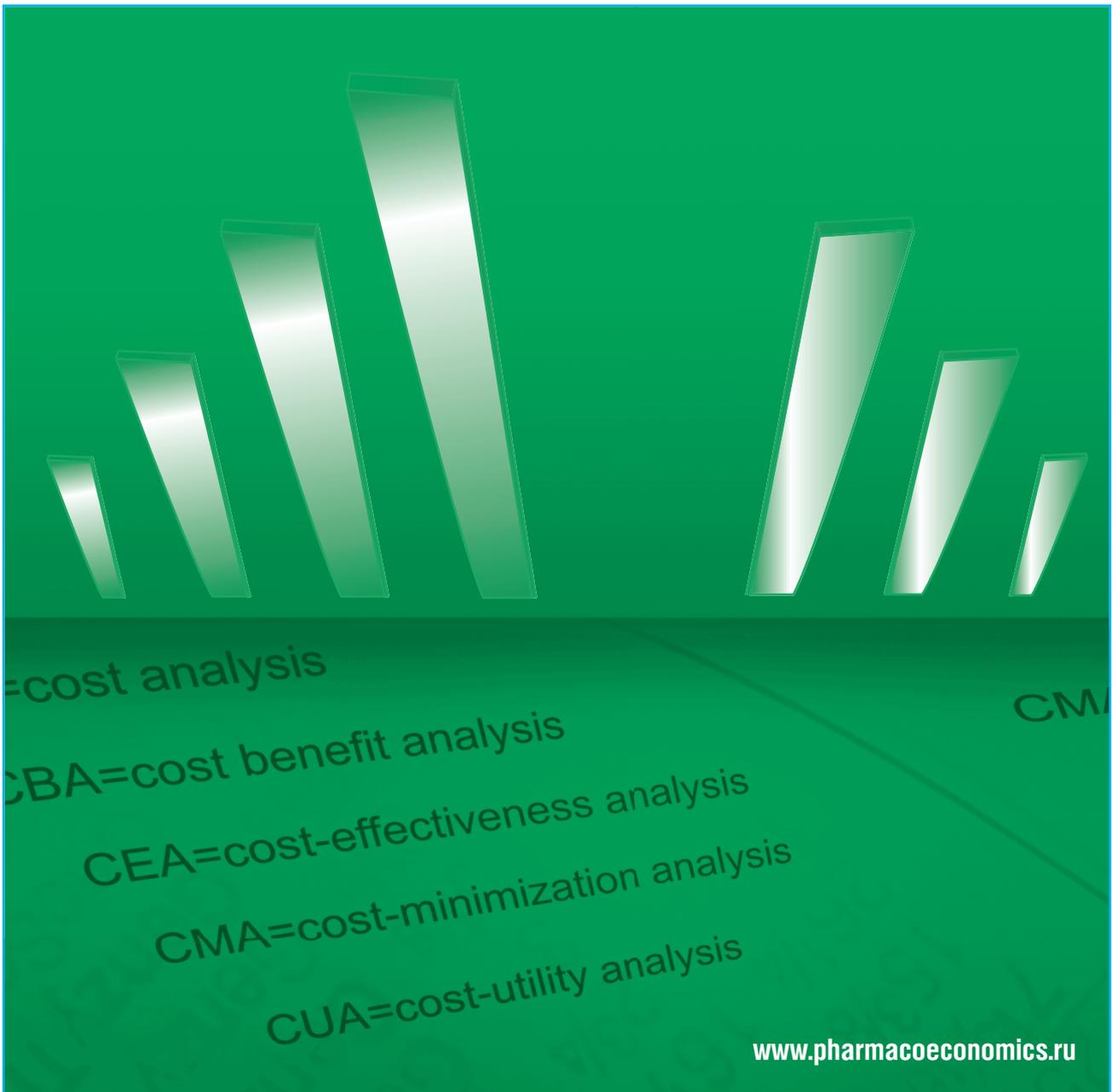


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



**FARMAKOEkONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 2

**№2**

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.096>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Систематический компьютерный анализ литературы по нутрициальной поддержке вакцинации

Чучалин А.Г.<sup>1</sup>, Торшин И.Ю.<sup>2,3</sup>, Громова О.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)

<sup>2</sup> Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, (ул. Вавилова, д. 4, Москва 2119333, Россия)

<sup>3</sup> Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские Горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Методом тополого-метрического анализа данных изучен массив текстов 6700 публикаций из PubMed по взаимосвязи обеспеченности микронутриентами и результатов вакцинации против бактерий и вирусов. Данный метод дает возможность осуществить селекцию признаков (т.е. ключевых слов) по информативности, выделить наиболее информативные, на основании которых порождаются «синтетические» признаки и строятся алгоритмы, позволяющие проводить классификацию текстов по релевантности к заданной теме исследования. По результатам фундаментальных работ, фолаты, витамины А, D и В12 являются регуляторами клеточного деления Т- и В-лимфоцитов, осуществляющих функционирование системы приобретенного иммунитета. Микроэлементы цинк, железо, селен, марганец и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты поддерживают функционирование (энергообмен, внутриклеточную передачу сигналов, транскрипцию) Т- и В-лимфоцитов. Клинические исследования показали, что сопровождение вакцинации приемом указанных микронутриентов не только повышает титры соответствующих антител к вирусным и бактериальным патогенам, но и может профилировать нежелательные эффекты вакцинации. Прием микронутриентов в период до и после вакцинации будет способствовать снижению смертности и тяжести течения патологии (в случае заболевания). Систематический анализ позволил очертить перспективы предлагаемых мер для повышения эффективности и безопасности процедур вакцинации, в т.ч. против COVID-19. Дотации микронутриентов способствуют повышению эффективности и безопасности вакцинации. Применение специализированных витаминно-минеральных комплексов во время вакцинации экономически выгодно и позволяет снижать риски при вакцинации пациентов с полигиповитаминозами.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фармакоаналитика, витамины, микроэлементы, эффективность и безопасность вакцинации.

Статья поступила: 19.05.2021 г.; в доработанном виде: 18.06.2021 г.; принята к печати: 28.06.2021 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Чучалин А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А. Систематический компьютерный анализ литературы по нутрициальной поддержке вакцинации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (2): 249–262. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.096>.

## Systematic computer analysis of published literature on nutritional support for vaccination

Chuchalin A.G.<sup>1</sup>, Torshin I.Yu.<sup>2,3</sup>, Gromova O.A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (16 Pervaya Leonov Str., Moscow 129226, Russia)

<sup>2</sup> Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 2119333, Russia)

<sup>3</sup> Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia)

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

### SUMMARY

A range of 6700 publications from the PubMed database on the association of micronutrient supply and results of antibacterial and antiviral vaccination was reviewed by the method of topologic and metric analysis. This method allows for a selection of features (i.e. key words) by their informativity, the establishment of the most informative that provide the basis for “synthetic” features and algorithms, or the classification of the reviewed text by the relevance to the subject of the study. The results of fundamental studies showed that folates, vitamins A, D, and B12 are the regulators of mitosis of T and B-lymphocytes that exert the functions of the acquired immunity. Such microelements as zinc, iron, selenium, manganese, and omega-3 polyunsaturated fatty acid support the functioning of T and B-lymphocytes (energy metabolism, intracellular signal transmission, and transcription). Clinical studies showed that the support of vaccination with the specified micronutrients not only increases the titre of the respective antibodies to viral and bacterial pathogens but can also prevent unfavorable effects from vaccination. The administration of micronutrients before and after vaccination will contribute to a decrease in the mortality rate and severity of the pathology development (in case of disease). A systematic analysis allowed the authors to determine the perspectives of the proposed measures for an increase in the effectiveness and safety of vaccines, including COVID-19. Additional micronutrient supply contributes to an increase in the effectiveness and safety of vaccination. The application of specialized vitamin and mineral complexes during vaccination is economically feasible and reduces the vaccination risks for patients with polyhypovitaminoses.

### KEYWORDS

Pharmacoanalytics, vitamins, microelements, effectiveness and safety of vaccination.

**Received:** 19.05.2021; **in the revised form:** 18.06.2021; **accepted:** 28.06.2021

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

### Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

### For citation

Chuchalin A.G., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Systematic computer analysis of published literature on nutritional support for vaccination. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 249–262 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.096>.

### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- ▶ В период проведения масштабных кампаний вакцинации необходимо помнить о рисках, связанных с возможными осложнениями и/или низкой эффективностью данной процедуры
- ▶ Выявление соответствующих групп риска и проведение предварительной подготовки пациентов в этих группах позволит добиться наилучших результатов вакцинации
- ▶ Дефициты витаминов и микроэлементов в масштабах популяций являются насущной проблемой различных разделов медицины

#### Что нового дает статья?

- ▶ Фолаты, витамины A, D и B12 – регуляторы клеточного деления T- и B-лимфоцитов системы приобретенного иммунитета
- ▶ Цинк, железо, селен, марганец и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты поддерживают функционирование T- и B-лимфоцитов
- ▶ Прием микронутриентов при вакцинации повышает титры антител к вирусным и бактериальным патогенам и способствует профилактике нежелательных эффектов вакцинации

#### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Очерчены перспективы повышения эффективности и безопасности процедур вакцинации, в т.ч. против COVID-19
- ▶ Дотации микронутриентов способствуют повышению эффективности и безопасности вакцинации
- ▶ Применение витаминно-минеральных комплексов во время вакцинации экономически выгодно и позволяет снижать риски при вакцинации пациентов с полигиповитаминозами

### Highlights

#### What is already known about the subject?

- ▶ During the period of large-scale vaccination campaigns, it is necessary to be aware of the risks associated with possible complications and/or low efficiency of this procedure
- ▶ The establishment of the respective risk groups and preliminary preparation of patients in these groups will allow for the best results of vaccination
- ▶ Vitamin and microelement deficiency at a populational level is an acute issue in various areas of medicine

#### What are the new findings?

- ▶ Folate, vitamins A, D, and B12 are regulators of mitosis of T and B-lymphocytes of the acquired immunity
- ▶ Zinc, iron, selenium, manganese, and omega-3 polyunsaturated fatty acids support the functioning of T and B lymphocytes
- ▶ The intake of micronutrients during vaccination increases the titers of antibodies to viral and bacterial pathogens and contributes to the prevention of unfavorable effects of vaccination

#### How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The prospects for improving the efficiency and safety of vaccination procedures are outlined, including against COVID-19
- ▶ Micronutrient supplements help to improve the effectiveness and safety of vaccination
- ▶ The use of vitamin-mineral complexes during vaccination is economically beneficial and reduces the risks during vaccination of patients with polyhypovitaminosis

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В период проведения масштабных кампаний вакцинации необходимо помнить о рисках, связанных с возможными осложнениями и/или низкой эффективностью данной процедуры. Выявление соответствующих групп риска и проведение предварительной подготовки пациентов в этих группах позволит добиться наилучших результатов вакцинации. Например, при вакцинации пациентов с сахарным диабетом против COVID-19 рекомендуется предварительная оптимизация гликемического контроля [1].

Важную популяционную группу, в которой ожидается повышение различных рисков при вакцинации, составляют пациенты с дефицитами тех или иных витаминов и микроэлементов. Дефициты витаминов и микроэлементов в масштабах популяций являются насущной проблемой различных разделов медицины<sup>1</sup>. Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования, проводимые в России и за рубежом, указали на преобладание популяционных дефицитов микронутриентов, которые ассоциированы с повышенным риском хронических коморбидных патологий [2].

Например, анализ когорты женщин 20–45 лет (n=2141) из России и стран Западной Европы показал, что у 90% обследованных наблюдался дефицит одного или нескольких из 12 исследованных витаминов [3]. Недостаточная обеспеченность витаминами А, В1, РР, В6, В9, В12, С, Е, бета-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с хроническим воспалением, артериальной гипертензией, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями свертывания крови, тромбозом вен нижних конечностей, дислипидемией, ожирением и нарушениями иммунитета [4]. Обследование популяционной когорты детей и подростков 3–14 лет (n=2587) показало, что менее 5% детей были обеспечены всеми 12 витаминами. При этом дефициты витаминов А, РР, В6, В12, Е были достоверно ассоциированы с повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации, снижением иммунитета и другими нарушениями [5].

Помимо повышения риска хронических коморбидных патологий дефициты микронутриентов отрицательно сказываются на функционировании систем приобретенного иммунитета и, следовательно, могут негативно влиять на эффективность и безопасность вакцинации. Например, дотации витаминов А и D во время вакцинации против вируса гриппа улучшали ослабленный иммунный ответ у мышей с дефицитами этих витаминов [6]. Дотации витаминов мышам во время вакцинации против пневмококка повышали иммуногенность и выживаемость после заражения *Streptococcus pneumoniae* [7]. Заметим, что микронутриенты могут использоваться в виде наночастиц-адъювантов вакцин, усиливающих поствакцинальный иммунитет (селен [8], железо [9], витамины А, Е [10] и др.).

Адекватные ответы на фундаментальные вопросы, связанные с оптимальностью функционирования систем врожденного и поствакцинального иммунитета, особенно важны при вирусных эпидемиях/пандемиях, когда необходимо предпринимать все возможные меры для повышения иммунитета в масштабах популяций. Дотации микронутриентов представляют собой одну из таких мер, которая не только способствует улучшению иммунного ответа, но и экономически целесообразна.

В частности, вопросы повышения иммунитета и эффективности вакцинирования весьма актуальны для борьбы с коронавирусной инфекцией. Дотации микронутриентов (витамины А, D, цинк и др.)

важны тем, что 1) повышают активность систем врожденного иммунитета против РНК-вирусов [11], 2) могут усиливать поствакцинальный иммунитет против различных вирусов, 3) могут характеризоваться прямым противовирусным действием [12], 4) участвуют в компенсации хронических коморбидных патологий [13, 14].

В настоящее время не существует надежных научных данных обо всем комплексе последствий от использования тех или иных вакцин против COVID-19 среди широких слоев населения. Тем не менее новостные материалы, периодически появляющиеся в печати, позволяют предположить, что эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19 может резко снижаться на фоне сочетанных микронутриентных дефицитов (типичных, в частности, для детей раннего возраста и для пожилых пациентов).

Например, после проведения прививочной кампании против COVID-19 в испанском доме престарелых заболели все 78 постояльцев. При этом 7 человек умерли, а 4 были госпитализированы в тяжелом состоянии<sup>2</sup>. В результате применения той же вакцины в Норвегии погибли 23 человека<sup>3</sup> (в основном пациенты пожилого возраста). Использование другой вакцины зарубежного производства, по всей видимости, осложнено гиперкоагуляцией<sup>4</sup>, развитие которой стимулируется на фоне дефицита фолатов и других витаминов группы В [14]. Поэтому заблаговременная компенсация микронутриентных дефицитов может стать весьма перспективным направлением повышения эффективности и безопасности вакцинации против COVID-19.

В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа текстов исследований, в которых были изучены обеспеченность микронутриентами и функционирование систем приобретенного иммунитета. Практически важным результатом является описание комплекса взаимосвязей между приемом микронутриентов перед вакцинацией и показателями поствакцинального иммунитета против вирусных и бактериальных патогенов.

Публикации по взаимосвязи последствий вакцинации и обеспеченности различными микронутриентами были найдены по запросу «(vaccine OR vaccination) AND (folic OR folate OR riboflavin OR niacin OR nicotinamide OR pantothenic OR pyridoxine OR myoinositol OR biotin OR cyanocobalamin OR vitamin OR polyunsaturated OR PUFA OR omega-3 OR zinc OR selenium OR magnesium OR iodine OR copper OR manganese OR calcium OR iron OR lithium)» в базе биомедицинских публикаций PubMed. В качестве контрольной выборки были использованы статьи, случайно выбранные из 396 953 публикаций по запросу «(vaccine OR vaccination) NOT vitamin NOT polyunsaturated NOT PUFA NOT omega-3 NOT zinc NOT selenium NOT magnesium NOT iodine NOT copper NOT manganese NOT calcium NOT iron».

Эти массивы статей анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [15]. В рамках таких подходов исследуется разрешимость задач классификации текстов (т.е. условия существования алгоритма для решения задачи) [16]. Анализ условия разрешимости дает возможность осуществить селекцию признаков по информативности, выделить наиболее информативные признаки, на основании которых порождаются «синтетические» признаки [17] и строятся алгоритмы, позволяющие проводить классификацию текстов по релевантности к заданной теме исследования.

Поскольку среди публикаций по витаминам повышен процент текстов, носящих выраженно манипулятивный характер [18],

<sup>1</sup> www.trace-elements.ru.

<sup>2</sup> <https://smotrim.ru/article/2519111>.

<sup>3</sup> <https://radi Vesti.ru/news/2510813>.

<sup>4</sup> <https://smotrim.ru/article/2537014>; <https://smotrim.ru/article/2537003>; <https://smotrim.ru/article/2537030>.

исследуемый массив статей был проверен с помощью системы Antifake<sup>5</sup>, позволяющей количественно оценивать степень манипулятивности научных текстов.

### СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОСВЯЗИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ВАКЦИНАЦИИ / SYSTEMATIC COMPUTER ANALYSIS OF PUBLISHED LITERATURE ON ASSOCIATION OF MICRONUTRIENT SUPPLY AND RESULTS OF VACCINATION

По соответствующему запросу в PubMed была найдена 6741 публикация по взаимосвязи результатов вакцинации и обеспеченности различными микронутриентами. Проверка системой Antifake позволила идентифицировать 545 публикаций с отрицательными значениями бета-балла [18], т.е. статьи, в которых манипулятивный контент преобладал над содержательным. Типичным примером таких публикаций являлись тексты, описывающие попытки использования однократно принимаемых мегадоз витаминов (например, 50000–100000 МЕ витамина А, 100000–500000 МЕ витамина D и т.п.) для изменения результатов вакцинации. Данные исследования отличались многочисленными нарушениями основ фармакологии и вследствие низкого научного качества были исключены из дальнейшего рассмотрения.

В ходе систематического анализа текстов 6196 публикаций были выделены более 100 информативных биомедицинских терминов, отличающих статьи по взаимосвязям вакцинации и микронутриентов от контроля. Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих взаимосвязи между эффектами вакцинации и микронутриентами (рис. 1).

Анализ диаграммы показал, что в центре расположены термины, описывающие микронутриентные дефициты. Вокруг них сгруппированы термины, указывающие на обострение воспалительных реакций и снижение активности систем приобретенного иммунитета. Наконец, в наружной части диаграммы размещены термины, соответствующие хроническим коморбидным патологиям. Центральное расположение терминов, описывающих микронутриентные дефициты, указывает на тесные взаимосвязи со всеми остальными терминами, представленными на диаграмме. В частности, дефициты витаминов А/D/B1–B12, цинка, железа связаны с обострением воспаления и хроническими патологиями.

По сравнению с контрольной выборкой (т.е. исследованиями вакцинации, в которых эффекты витаминов и микроэлементов не рассматривались), публикации по взаимосвязи вакцинации и микронутриентов характеризовались преобладанием терминов, указывающих на конкретные механизмы нарушения функционирования систем приобретенного иммунитета, как клеточного, так и гуморального. В частности, при микронутриентных дефицитах нарушается регуляция Т-клеточного иммунитета (термин GO:0002709), включая Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты.

Как известно, антиген-презентирующие клетки (В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки) вызывают активацию (матурацию) Т-хелперных лимфоцитов CD4+ и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+. Микронутриентные дефициты (в частности, дефицит витамина А) тормозят активацию (GO:2000516 активация CD4+ Т-клеток) и деление Т-лимфоцитов (GO:2000563 активация деления CD4+ Т-клеток), что приводит к дисфункции Т-хелперных лимфоцитов CD4+.

При этом нарушается функционирование и Th1-, и Th2-ответов Т-хелперов. Напомним, что Th1-ответ Т-хелперов связан с синтезом гамма-интерферона, активирующего системы защиты против внутриклеточных бактериальных и вирусных патогенов. Th2-ответ ассоциирован с продукцией интерлейкина-4 (GO:0004913 рецептор ИЛ-4), активацией эозинофилов и переключением В-лимфоцитов с синтеза антител одного класса на синтез антител другого класса. Таким образом, нарушение ответа Т-хелперов приводит к дисфункции гуморального иммунитета (в т.ч. к снижению синтеза антител В-лимфоцитами).

Микронутриентные дефициты также вызывают дисфункцию цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ (GO:0043369 CD4+/CD8+ Т-клетки, GO:0043374 дифференцировка Т-клеток CD8+, GO:0046639 ингибирование дифференцировки Т-клеток), активность которых необходима для устранения соматических клеток, инфицированных вирусами.

Провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции утяжеляются на фоне микронутриентных дефицитов, т.к. микронутриенты необходимы для поддержки синергетического взаимодействия приобретенного иммунитета с механизмами врожденного иммунитета (GO:0002807 биосинтез антимикробных пептидов, GO:0035669 TRAM-сигнал толл-рецептора 4, GO:0004704 активация NFκB, GO:0008384 активность IκB), нормализации метаболизма провоспалительных простагландинов (GO:1900139 ингибирование секреции арахидоновой кислоты, GO:0031774 лейкотриеновые рецепторы, GO:0036101 катаболизм лейкотриена B4, GO:0004464 лейкотриен-С4-синтаза, GO:0008116 простагландин-I-синтаза) и секреции интерлейкинов (GO:2001180 ингибирование секреции ИЛ-10, GO:0038156 ИЛ-3, GO:0042228 синтез ИЛ-8, GO:2001184 секреция ИЛ-12).

Провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции, усугубляемые на фоне микронутриентных дефицитов, могут нарушать работу и других систем организма. В частности, нарушаются механизмы дифференциации нейронов (GO:0021881 Wnt-активация дифференциации нейронов, GO:0042813 Wnt-активируемые рецепторы, GO:0060828 регуляция Wnt, GO:0045813 активация сигнального пути Wnt, GO:1904887 сигнаносомы Wnt, GO:0061564 развитие аксонов, GO:0036515 рост серотонинергических нейронов), что способствует повышению риска нейродегенеративных патологий (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), гипералгезии, гиперактивности, аутизма и других нарушений интеллектуального развития. Данная тематика, очевидно, выходит за рамки настоящей статьи.

Далее последовательно рассмотрены взаимосвязи между обеспеченностью различными микронутриентами и результатами вакцинации против ряда вирусных и бактериальных патогенов.

### Витамин А и эффективность вакцинации / Vitamin A and efficiency of vaccination

Витамин А (ретиноиды) – гормональный фактор, необходимый для роста и дифференциации клеток различных типов. Биологические эффекты ретиноидов реализуются посредством взаимодействия ретиноидов с одноименными рецепторами (генами RARA, RARB, RARG), ретиноид-Х-рецепторами (RXRA, RXRB, RXRG) и RAR-ассоциированными рецепторами ретиноидов (RORA, RORB, RORC). После связывания молекул ретиноидов эти рецепторы модулируют экспрессию нескольких тысяч генов-мишеней.

Рецепторы ретиноидов по-разному представлены в различных тканях человека. Например, рецептор RORB экспрессируется практически во всех видах клеток, а рецептор RORA, участвующий

<sup>5</sup> www.antifake-news.ru.



в синтезе цитокинов, экспрессируется преимущественно в Т-клетках. Активность рецепторов ретиноидов важна для профилактики пороков развития плода, экспрессии генов белков сурфактанта легких и профилактики хронических заболеваний легких, торможения развития аллергических реакций, снижения смертности от кори и т.д. [19].

Роль витамина А как стимулятора деления клеток важна для сохранения различных типов лимфоцитов. Метрическая диаграмма на рисунке 1 наглядно иллюстрирует взаимодействие между термином, описывающим дефицит витамина А, и терминами, отражающими дисфункцию Т-лимфоцитов, как цитотоксических CD8+, так и Т-хелперных CD4+. Поддерживая активность Т-хелперов, витамин А косвенно влияет и на активность В-лимфоцитов, продуцирующих антитела. Таким образом, дефицит витамина А может существенно нарушить функционирование систем приобретенного иммунитета, что скажется на эффективности и безопасности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов. Последнее положение подтверждается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований.

В эксперименте дотации витамина А способствуют повышению титра специфических антител при вакцинации против гриппа. У мышей с моделью ожирения дотации витамина А, по сравнению с плацебо, компенсировали дефицит витамина А в тканях и снижали концентрации воспалительных цитокинов в крови. Прием витамина А улучшал иммунный ответ на вакцину (уровни антител) против вируса гриппа и значительно снижал вирусную нагрузку после инфицирования [20].

В эксперименте у мышей с дефицитом витамина А пероральный прием ретинопальмитата или ретиноевой кислоты корректировал ответы антител IgA слизистых оболочек на интраназальную вакцину против вируса гриппа. Уровни IgA-продуцирующих В-лимфоцитов значительно уменьшались после вакцинации у мышей с дефицитом витамина А, в то время как пероральные дозы витамина А в 0-й, 3-й и 7-й дни препятствовали этому, тем самым и улучшая иммунный ответ [21].

Дотации витамина А во время беременности усиливают ответ на вакцину против «пандемического» штамма H1N1 у матерей. Беременные во II триместре (n=112) получали либо 10000 МЕ/нед витамина А *per os*, либо плацебо со II триместра до 6-го месяца после родов. В течение III триместра проводилась вакцинация против штамма гриппа H1N1. Распространенность дефицита витамина А была очень высокой: 76% женщин во II триместре имели концентрацию ретинола в плазме менее 1,05 мкмоль/л. Витамин А увеличивал уровень ретинола в пуповинной крови на 21,4% и в молозиве на 40,7%. Через 6 мес после родов у женщин, получавших витамин А, уровни гемоглобина были на 38,7% выше, чем в группе плацебо [22].

Острая ринорея (RSV инфекция) отрицательно влияет на уровень ретинола в сыворотке и печени, стимулируя развитие дефицита витамина А. На фоне дефицита витамина А интраназальная вакцина против RSV оказалась неэффективной у новорожденных телат [23].

Содержание витамина А в рационе питания влияет на иммунную реакцию у телят, вакцинируемых внутримышечно инактивированным коронавирусом крупного рогатого скота BCoV. В течение 140 дней телят кормили рационами, содержащими высокое (3300 МЕ/кг/сут) или низкое (1100 МЕ/кг/сут) количество витамина А. После инокуляции BCoV и повторных инъекций у телят, получавших диету с высоким содержанием витамина А, индуцировались сывороточные антитела IgG1. Диета с низким содержанием витамина А компрометировала ответы сывороточного IgG1 на вакцину

против коронавируса BCoV и подавляла ответы, связанные с активностью Т-хелперов Th2 [24].

В эксперименте дефицит витамина А нарушал желудочно-кишечный иммунитет, стимулируемый рекомбинантной аденовирусной вакциной. Метаболит витамина А ретиноевая кислота имеет решающее значение для доставки стимулируемых вакциной Т-лимфоцитов к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и для эффективности вакцины у мышей. Умеренный дефицит витамина А препятствовал переносу специфических Т-лимфоцитов в ЖКТ, Т-клеточному иммунному ответу ЖКТ и защите от заражения слизистой оболочки после иммунизации. Пероральный прием витамина А, а также введение ретиноевой кислоты внутримышечно полностью восстановили иммунный ответ слизистых оболочек и повысили эффективность вакцинации [25].

Перинатальный дефицит витамина А нарушает адаптивные иммунные ответы на пентавалентную ротавирусную вакцину у новорожденных поросят. У животных с дефицитом витамина А были нарушены регуляторные ответы Т-лимфоцитов, так что только 25% вакцинированных поросят с дефицитом витамина А были защищены от диареи по сравнению со 100% степенью защиты при вакцинации на фоне дотаций витамина А. Вакцинированные поросята с дефицитом витамина А имели значительно более низкие уровни клеток, секретирующих антитела IgG в подвздошной кишке. Титры антител IgA в кишечнике были в 11 раз ниже при дефиците витамина А. Для дефицита витамина А также были характерны повышенные уровни провоспалительного ИЛ-8 и более низкие уровни противовоспалительного ИЛ-10 [26]. Вакцинированные поросята с дефицитом витамина А имели более высокие показатели тяжести диареи по сравнению с вакцинированными поросятами, получавшими дотации витамина А [27].

Дотации витаминов А и D (25000 МЕ витамина А и 2500 МЕ витамина D каждые 15 дней, всего 6 приемов) улучшали результаты вакцинации против вируса гепатита В у детей 7–36 мес. Уровень ретинола в сыворотке крови при приеме витаминов составил 404,1±123,1 мкг/л и только 240,8±92,8 мкг/л в контроле (p<0,01). Уровни антител в сыворотке составили 2737,2±2492,6 Ед/л при приеме витаминов и 1199,7±2141,6 Ед/л в контроле (p<0,01). При приеме витаминов частота случаев недостаточного иммунного ответа составила 0% (0/37), без приема витаминов – 10,8% (4/37, p=0,040) [28].

Принимая во внимание фундаментальную роль ретиноидов в поддержании приобретенного иммунитета (поддержка популяций Т-лимфоцитов), неудивительно, что эффекты витамина А и последствия его недостаточности существенно влияют на эффективность и безопасность широкого круга вакцин. Например, вакцина против пневмококка была неэффективна у мышей с дефицитом витамина А и не приводила к снижению смертности инфицированных пневмококком животных после проведения вакцинации [29].

Комбинированный прием витаминов А и D может улучшать ответ на вакцину БЦЖ у младенцев. Вакцинированные младенцы в возрасте 3, 6 и 12 мес были случайным образом распределены в группу принимавших витамины (n=307) и контрольную группу (n=290). В группе принимавших витамины дети получали 1500 МЕ/сут витамина А и 500 МЕ/сут витамина D в течение 3 мес. Затем у всех младенцев была проведена кожная проба Перке. Диаметр рубцов от БЦЖ положительно коррелировал с диаметром уплотнений кожи после пробы Перке (r=0,17; p<0,05). Частота положительных ответов реакции Перке была выше в группе получавших витамины (96,1%), чем в контрольной (89,7%;

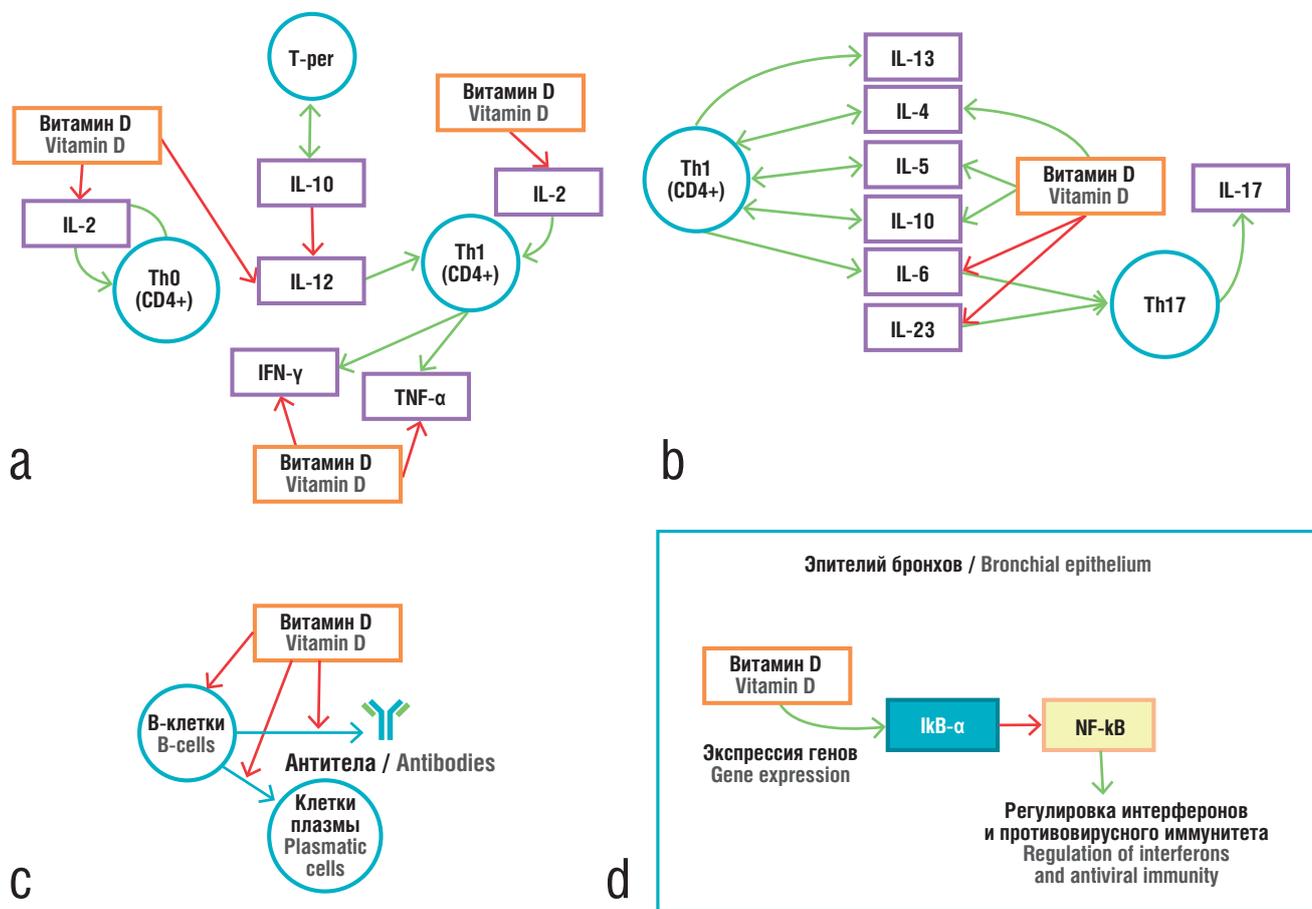
ОШ 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12;  $p < 0,05$ ). Иначе говоря, при приеме витаминов A/D сохраняется более устойчивый иммунитет против туберкулеза [30].

Дотации витамина А (15 мг вместе с введением вакцины) повышали безопасность пятивалентной вакцины «дифтерия – полиомиелит – столбняк – грипп В – гепатит В», вводимой младенцам в возрасте 6, 10 и 14 нед в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Сообщений о заболеваниях и лихорадке у младенцев, получавших витамин А, было значительно меньше, чем в контроле [31].

Метаанализ пяти исследований показал дозозависимый эффект дотаций витамина А на смертность после вакцинации против кори. Вакцинация оказалась на 85% эффективной (95% ДИ 83–87). При этом дотации витамина А в период вакцинации снижали смертность от кори на 62% (95% ДИ 19–82) [32].

Витамин А улучшал иммунный ответ (уровни антител) на пероральную вакцину против вируса полиомиелита. Матери в экспериментальной группе получали витамин А в эквиваленте 60 мг ретинола через 3–4 нед после родов, а младенцы – 7,5 мг ретинола с каждой дозой вакцины в возрасте 6, 10 и 14 нед. Дотации витамина А увеличивали долю младенцев с нормальными титрами защитных антител против полиовируса типа 1 (ОР 1,15; 95% ДИ 1,03–1,28) после иммунизации [33].

Одновременное введение витамина А (15 мг) при плановой иммунизации усиливает ответ антител на вакцину против дифтерии у детей младше 6 мес. Средние уровни антител составляли  $22,9 \pm 1,2$  и  $11,0 \pm 1,3$  мг/л в группах витамина А и плацебо соответственно ( $p = 0,029$ ) [34]. Таким образом, прием витамина А улучшает иммунные ответы на вакцинацию против многих вирусных и бактериальных патогенов.



**Рисунок 2.** Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы: а – ингибирует деление Т-хелпер-лимфоцитов Th1 и Th0 путем ингибирования IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  и стимулирует деление регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), облегчая синтез IL-10; б – способствует формированию Th2-опосредованного профиля иммунного ответа путем стимулирования цитокинов IL-4, IL-5 и IL-10, препятствует Th17-опосредованному провоспалительному профилю иммунного ответа (ингибирует IL-17) путем ингибирования IL-6 и IL-23; в – ингибирует дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, а также производство антител В-клетками; д – в дыхательных эпителиальных клетках способствует синтезу ингибитора белка NF- $\kappa$ B, что содействует противовирусным и иммуномодулирующим эффектам гамма-интерферона. IL – интерлейкин

**Figure 2.** Vitamin D and its effects on the functioning of the immune system: а – inhibits the division of T-helper lymphocytes Th1 and Th0 through the inhibition of IL-2, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  and stimulated mitosis of regulatory T-lymphocytes (T-reg) simplifying the synthesis of IL-10; б – contributes to the formation of Th2-mediated profile of the immune response through the stimulation of cytokines IL-4, IL-5, and IL-10 and prevents Th17-mediated anti-inflammatory immune response (inhibits IL-17) by inhibiting IL-6 and IL-23; в – inhibits the differentiation of B-cells into plasmatic cells and production of antibodies by B-cells; д – in the respiratory epithelial cells, it contributes to the synthesis of NF- $\kappa$ B protein inhibitor, which promotes the antiviral and immune-modulating effects in  $\gamma$ -interferon. IL – interleukin

### Витамин D и результативность вакцинации / Vitamin D and efficiency of vaccination

Витамин D, наиболее часто применяемый в виде холекальциферола (витамин D3), циркулирует в крови в виде 25-гидроксивитамина, 25(OH)D3, из которого по мере необходимости синтезируется активная, «гормональная» форма, 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D3). Активация одноименных рецепторов (VDR) посредством 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 приводит к изменениям транскрипции более 2000 генов человека. Установленные механизмы воздействия витамина D3 на иммунитет включают регуляцию деления Т-хелперов, модуляцию уровней профиля цитокинов, регулировку дифференцирования В-клеток и регуляцию эффектов интерферона. Витамин D регулирует уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-альфа, гамма-интерферона в ответ на микобактериальную инфекцию. Регуляция осуществляется посредством воздействия на толл-рецепторы TLR2, TLR4, дектин-1 и рецептор маннозы (что приводит, в частности, к синтезу антимикробных и противовирусных пептидов кателицидина и дефенсина) [35] (рис. 2).

Столь выраженное участие витамина D в поддержке функционирования клеток системы приобретенного иммунитета позволяет предположить важность адекватной обеспеченности витамином D для эффективности и безопасности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов. Действительно, недостаточность витамина D (25(OH)D3 < 20 нг/мл в сыворотке крови) при первоначальной вакцинации была ассоциирована с более низкими уровнями антител при вакцинировании против гепатита В [36].

Дотации витаминов А и D способствуют улучшению иммунного ответа на вакцинацию против гриппа у детей с недостаточностью обоих витаминов. Дети получали две дозы вакцины против сезонного вируса гриппа в 0-й и 28-й дни и, одновременно с вакцинацией, – либо 20000 МЕ ретинопальмитата и 2000 МЕ холекальциферола, либо плацебо. Дотации витаминов достоверно повышали уровни антител к вирусу гриппа ( $p < 0,001$ ) [37].

Метаанализ четырех исследований по вакцинации ( $n=2367$ , диапазон возрастов 3–80 лет) показал более низкие уровни серопротекции против вируса гриппа А/Н3N2 (процент лиц с защитным титром антител до и через 21–28 дней после вакцинации) при наличии у пациентов недостаточности витамина D (серопротекция отмечена в 71,8% случаев при допустимом значении не менее 70%). У пациентов с нормальными уровнями 25(OH)D3 серопротекция наблюдалась в 80,1% случаев (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,43–0,91;  $p=0,01$ ). Аналогичная картина зафиксирована и в случае вакцинации против вируса гриппа В: при недостаточности витамина D серопротекция отмечена всего у 69,6% пациентов, а при уровнях 25(OH)D3 более 30 нг/мл – у 76,4% пациентов (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,5–0,93;  $p=0,01$ ) [38].

Интересно, что витамин D3 характеризуется самостоятельными противовирусными эффектами, сопоставимыми с эффектами некоторых вакцин. Например, проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности тройной противовирусной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи и витамина D3 при лечении бородавок (которые вызываются папилломавирусами). Пациенты 1-й группы получали инъекции вакцины в самую большую бородавку ( $n=30$ ), а пациенты 2-й группы – инъекции витамина D3 ( $n=30$ ) каждые 4 нед, всего 3 раза. Полное устранение самой большой бородавки наблюдалось у 26 (87%) пациентов в группе получивших вакцину и у 23 (77%) пациентов, получивших витамин D3. Отдаленные от места инъекции бородавки исчезли в 23 случаях (77%) в группе вакцинированных и в 20 случаях (66%) в группе получивших витамин D3. Достоверных различий между группами не было обна-

ружено [39]. Таким образом, витамин D существенно улучшает результаты вакцинации.

### Использование фолатов и других витаминов группы В для нутрициальной поддержки вакцинации / The application of folates and other B-group vitamins for nutritional support of vaccination

Витамины группы В необходимы для поддержания энергетического метаболизма и роста клеток. В частности, фолаты, пиридоксин (витамин В6) и цианкобаламин (витамин В12) необходимы для поддержания метилирования ДНК, что делает эти три витамина важнейшими факторами роста клеток. Как известно, недостаточность фолатов ассоциирована с нарушениями роста форменных элементов крови, в т.ч. эритроцитов и лейкоцитов. Напомним, что дефицит фолатов во время беременности ухудшает процессы дифференциации и роста клеток, что не только приводит к многочисленным порокам развития плода, но и ухудшает иммунный ответ [14].

Влияние фолатов на рост лимфоцитов обуславливает эффекты приема фолиевой кислоты на последствия вакцинации. В частности, дотации фолиевой кислоты во время беременности улучшали иммунокомпетентность и титры антител даже через 5 лет после вакцинации новорожденных против гепатита В ( $n=1461$ ). Анализ показал общий эффект от приема фолиевой кислоты на достоверное повышение устойчивости к гепатиту В (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,03–1,17;  $p=0,001$ ) [40].

Дотации комплекса фолиевой кислоты, витамина В12 и железа во время беременности и в послеродовом периоде улучшают ответ на вакцину против вируса гриппа А у матерей с железодефицитной анемией (гемоглобин < 110 г/л, 11–14-я недели беременности). Участницы исследования принимали 250 мкг/сут В12 + 60 мг/сут железа + 400 мкг/сут фолиевой кислоты на протяжении всей беременности и в течение 3 мес после родов. Женщин иммунизировали вакциной против пандемического гриппа А (H1N1) на сроке 26–28 нед. В начале исследования у 26% женщин был установлен дефицит витамина В12 (< 150 пмоль/л), у 40% найдена недостаточность витамина В12 (150–220 пмоль/л), у 43% – повышенный метилмалоновый альдегид (ММА > 271 нмоль/л), у 31% – существенно повышенный уровень гомоцистеина (> 10 мкмоль/л). Прием дотаций витаминов увеличивал концентрации В12 в плазме, молозиве и грудном молоке матерей ( $p < 0,05$ ) и приводил к снижению концентраций ММА в крови матерей, новорожденных и младенцев в возрасте 3 мес ( $p < 0,05$ ). Дотации витаминно-минерального комплекса значительно увеличивали H1N1-специфические антитела IgA в плазме крови и молозиве у матерей и уменьшали долю младенцев с повышенными уровнями альфа-1-кислотного гликопротеина и С-реактивного белка по сравнению с плацебо [41].

### Цинк и эффективность вакцинации / Zinc and effectiveness of vaccination

Общеизвестно, что ион цинка является кофактором многих ферментов и белков протеома человека. Системно-биологический анализ протеома человека показал, что существуют более 1200 цинк-связывающих белков и ферментов, активность которых в условиях дефицита цинка значительно снижена. Более половины этих белков являются транскрипционными факторами с доменом типа «цинковый палец», которые участвуют в регуляции экспрессии практически всех генов человека. Нарушения активности цинк-зависимых сигнальных путей вследствие дефицита цинка связаны с врожденными нарушениями иммунитета, эндокринными патологиями и другими аномалиями развития [42].

Важно подчеркнуть, что ионы цинка интенсивно накапливаются в лимфоцитах и необходимы для поддержки иммунитета. Доказательные исследования подтверждают целесообразность использования препаратов цинка для снижения общей длительности острых респираторных заболеваний (грипп, аденовирусные инфекции и др.), в т.ч. для купирования отдельных симптомов (насморк, заложенность носа, першение в горле, охриплость, кашель, боли в мышцах) [43, 44].

В эксперименте гестационный дефицит цинка ухудшал гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В у мышей. Дефицит цинка подавлял формирование антител, уменьшал способность Т-лимфоцитов к делению, снижал экспрессию гамма-интерферона в Т-клетках CD4+/CD8+ и подавлял секрецию гамма-интерферона [45].

Дефицит цинка в рационе снижал гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию БЦЖ у крыс. Беременные крысы были разделены на две группы и получали стандартную диету (30 мг/кг/сут цинка) или диету с дефицитом цинка (8 мг/кг/сут цинка) в течение 17 нед. Новорожденных крысят иммунизировали вакциной БЦЖ (или антигеном MTB ESAT-6/CFP-10) через 0 и 2 нед после рождения. Взрослых крыс-самцов иммунизировали на 12-й и 14-й неделях эксперимента. И у детенышей, и у взрослых недостаточность цинка приводила к снижению экспрессии цинк-транспортных каналов ZIP2, ZIP8 и ИЛ-6 и деления Т-лимфоцитов [46].

В эксперименте у крыс показано влияние цинк-дефицитной диеты (10 мг/кг цинка) на иммунный ответ после вакцинации против гепатита В по сравнению с диетой с достаточными уровнями цинка (30 мг/кг цинка) [47]. Вакцину против гепатита В вводили внутримышечно через 8 нед кормления, а через 4 нед после первой инъекции применяли так называемую бустерную дозу вакцины. Среднее содержание цинка в сыворотке крови составляло 39 мкг/дл (95% ДИ 23–75) на цинк-дефицитной диете и 76 мкг/дл (95% ДИ 64–115) на цинк-достаточной диете ( $p < 0,05$ ). При дефиците цинка отмечено 8-кратное снижение уровней антител к вирусу гепатита В (741 МЕ/л, 95% ДИ 0–10000) по сравнению с животными, обеспеченными цинком (5791 МЕ/л, 95% ДИ 558–10000,  $p < 0,05$ ).

Выявлена взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке и титром антител, производимых вакциной против столбняка у детей (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,07–3,17;  $p = 0,028$ ). Данная ассоциация сохранялась независимо от возраста, пола, массы тела при рождении, диареи, оценок по шкалам WAMI, ALRI, грудного вскармливания в анамнезе, концентрации ферритина и ретинола в сыворотке крови и недостаточного питания [48].

Дотации цинка (5 мг/сут) и пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG, 1010 КОЕ/сут) влияли на иммунный ответ на пероральную ротавирусную вакцину у младенцев в возрасте 5 нед. Как известно, ротавирус является ведущей причиной смерти детей от диареи во всем мире, а пероральные ротавирусные вакцины менее эффективны, чем инъекционные. Две дозы вакцины были введены в возрасте 6 и 10 нед. У детей, получавших цинк и пробиотик, сероконверсия (процент лиц с 4-кратным приростом титра антител после вакцинации) отмечена в 39,4% случаев (54 из 137 детей). В группе плацебо сероконверсия наблюдалась всего у 27,4% детей (37 из 135) [49].

### Селен и вакцинация / Selenium and vaccination

Селен необходим для биосинтеза антиоксиданта глутатиона и более 20 селеносодержащих белков протеома человека, участвующих в функционировании Т-лимфоцитов [50]. Дотации се-

лена усиливают иммунные ответы, вызываемые вакциной против вируса птичьего гриппа у кур. Цыплят кормили рационом с добавлением дрожжей, обогащенных селеном, или селенитом натрия. В возрасте 14 и 21 день цыплят вакцинировали инактивированным вирусом птичьего гриппа H9N2. В 30-дневном возрасте их заражали вирусом H9N2. Уровни антител IgM и IgY были достоверно выше у цыплят, которые получали дрожжи, обогащенные селеном [51].

Дотация обогащенных селеном дрожжей благотворно влияла на формирование иммунитета в результате вакцинации против гриппа взрослых в возрасте 50–64 лет со сниженными уровнями селена ( $< 110$  нг/мл в плазме крови). Дотации селена дозозависимо увеличивали деление Т-лимфоцитов (500%, SeY-50/100/200/сут). При инфицировании Т-лимфоцитов вирусами гриппа в культуре Т-лимфоциты от пациентов, получавших селен, характеризовались более выраженным откликом уровней ИЛ-8 (+169%, дотация 100 мкг/сут) и ИЛ-10 (+317%, дотация 200 мкг/сут) [52].

Дотации селена влияют на иммунный ответ на вакцину против гепатита В у пациентов с сахарным диабетом 2-й ст. Вакцина против гепатита В (20 мкг в 0-й, 10-й, 21-й дни) вводилась внутрь дельтовидной мышцы после приема 200 мкг/сут селена или плацебо. Защитный уровень антител был достигнут в 23 случаях (74,2%) в группе принимавших селен и только в 15 случаях (48,4%) в группе плацебо ( $p = 0,037$ ). Средние уровни антител составили  $1233,75 \pm 163,45$  Ед/л в группе принимавших селен и  $144 \pm 69,29$  Ед/л в контроле [53].

### Железо и вакцинация / Iron and vaccination

Показано влияние воздействия свинца и дефицита железа в рационе на иммунный ответ после вакцинации против столбняка у крыс. Недостаточность железа была ассоциирована с более низкими уровнями гемоглобина и железа в сыворотке крови и со сниженной активностью дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты, которая синтезирует предшественник гемоглобина порфириноген. Также при недостаточности железа отмечено значительное снижение специфических IgM, а уровни Т-лимфоцитов типа CD8+ были увеличены, что указывает на нарушение Т-клеточно-опосредованных слизистых и гуморальных иммунных ответов на фоне недостаточности железа [54].

Железодefицитная анемия во время вакцинации является предиктором ослабленного ответа на вакцину. Восполнение дефицита железа в период вакцинации увеличивает ответ на различные типы вакцин у детей ( $n = 303$ ). Важно отметить, что уровни гемоглобина во время вакцинации являлись наиболее сильным предиктором уровней антител к возбудителю дифтерии ( $p = 0,0071$ ), коклюша-IgG ( $p = 0,0339$ ), коклюшного нитчатого гемагглютинаина-IgG ( $p = 0,0423$ ), IgG к пневмококку ( $p = 0,0129$ ) в ответ на применение соответствующих вакцин [55].

Наличие анемии и концентрация рецептора трансферрина в сыворотке крови во время вакцинации были самыми сильными предикторами величин сероконверсии против дифтерии ( $p = 0,0439$ ) и пневмококка ( $p = 0,0199$ ). При вакцинации против кори был апробирован эффект дотаций железа (5 мг/сут элементарного железа в составе фумарата железа) в составе микронутриентного комплекса. При этом все дети получали смесь микронутриентов в виде порошка в течение 4 мес начиная с возраста 7,5 мес, а вакцинировались против кори в 9 и 18 мес. Через 11,5 мес после вакцинации дети, получавшие фумарат железа, имели более высокие антитела IgG к кори ( $p = 0,0415$ ), более высокие сероконверсию ( $p = 0,0531$ ) и авидность (сила кооперативных взаимодействий «антиген–антитело») для антител IgG ( $p = 0,0425$ ) по сравнению с плацебо. Результаты показывают, что коррекция дефицита же-

леза в раннем младенчестве может улучшить ответ на вакцинацию против дифтерии, пневмококка и кори [55].

### Марганец и вакцинация / Manganese and vaccination

Дотации марганца улучшали иммуннокомпетентность бройлеров после вакцинации против *Salmonella enteritidis*. У вакцинированных бройлеров, получавших аргинин и рацион, обогащенный марганцем, отмечены более высокие уровни Т-хелперов, Т-цитотоксических, активированных Т-цитотоксических и гуморальных антител IgM [56].

### Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты при вакцинации / Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vaccination

Диаграмма на рисунке 1 показывает, что провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции взаимосвязаны с метаболизмом провоспалительных простагландинов (GO:1900139 ингибирование секреции арахидоновой кислоты, GO:0031774 лейкотриеновые рецепторы, GO:0036101 катаболизм лейкотриена В4, GO:0004464 лейкотриен-С4-синтаза, GO:0008116 простагландин-I-синтаза). Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) (прежде всего, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) участвуют в регуляции метаболизма простагландинов.

Дотации омега-3-ПНЖК во время беременности и лактации улучшают показатели специфического иммунитета, стимулируемого вакцинацией против дифтерии и столбняка. Беременные с риском развития аллергии были распределены для приема 1,6 г/сут эйкозапентаеновой кислоты и 1,1 г/сут докозагексаеновой кислоты или плацебо с 25-й недели гестации до 3,5 мес лактации. Прием омега-3-ПНЖК была связан с более высокими уровнями Th1-ассоциированного цитокина CXCL11 ( $p < 0,05$ ) и повышением титров IgG к токсинам дифтерии ( $p = 0,01$ ) и столбняка ( $p = 0,05$ ) [57].

### КОРРЕКЦИЯ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА / MICRONUTRIENT STATUS CORRECTION

На практике коррекцию микронутриентного статуса лучше всего осуществлять посредством премиксов для обогащения продуктов питания (каша, суп, овощное пюре, компот, сок и др.) витаминами и микроэлементами. Премиксы представляют собой порошкообразные смеси микронутриентов с содержанием витаминов и минеральных веществ от 50% до 100% физиологических норм потребления. В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России от 19.04.2019 (МР 2.3.0144-19) такое обогащение уже проводится в лечебных и санаторно-курортных учреждениях, образовательных организациях и организациях социального обслуживания.

Например, в настоящее время используется премикс ЭнзоВит Плюс, который обеспечивает 80% суточной потребности в витаминах С, В1, В2, РР, В6, В9 (фолиевая кислота), В12, Е, D, бета-каротин) и минеральных веществах (железо, йод). Данный премикс позволяет удовлетворить наиболее часто выявляемые дефициты

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Singh A.K., Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 165: 108266. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108266>.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышле-

ния. РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново: А-Греф; 2012.

микроэлементов, компенсируя потери витаминов при термической обработке пищи, способствуя коррекции метаболических нарушений и снижению риска хронических коморбидных патологий. В соответствии с результатами настоящего анализа для повышения эффективности и безопасности вакцинации следует разработать специальный премикс, содержащий витамины А, D, фолаты и другие витамины группы В, цинк, марганец, железо, селен и омега-3-ПНЖК. Использование такого премикса, дозировки микронутриентов в составе которого выбраны с учетом результатов исследований, цитируемых в данной статье, позволит поддерживать функционирование систем приобретенного иммунитета и улучшить качество вакцинации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Вакцинация против специфических штаммов вирусных и бактериальных патогенов считается наиболее эффективным подходом к противоинойфекционной защите на уровне популяций. Вакцинация направлена на активацию приобретенного иммунитета, что подразумевает выработку достаточных уровней патоген-специфических антител. В то же время вакцинация ни в коей мере не стимулирует и не поддерживает системы врожденного противовирусного и антибактериального иммунитета.

Дотации витаминов и микроэлементов в масштабах популяций представляют собой эффективный, безопасный и экономически выгодный комплекс мероприятий для поддержки систем врожденного и приобретенного иммунитета. Обогащение продуктов питания специализированными премиксами позволяет: 1) устранять популяционные дефициты микронутриентов, 2) профилактировать формирование хронических коморбидных патологий, известных как «болезни цивилизации», 3) контролировать респираторные вирусные инфекции, 4) повышать эффективность различных терапевтических процедур. В частности, дотации витаминов и микроэлементов целесообразно использовать для повышения эффективности и безопасности вакцинации против бактериальных и вирусных патогенов.

В настоящее время в России проводится беспрецедентное по своему масштабу вакцинирование против COVID-19. Вакцинации подвергаются как здоровые люди, так и пациенты с коморбидными патологиями: ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, заболеваниями печени, почек и др. По данным крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований, коморбидные патологии в любом возрасте, особенно у пожилых, сопровождаются сочетанными дефицитами многих микронутриентов. Вакцинирование таких групп населения без микронутриентной поддержки может не только показывать сниженный иммунный ответ, но и провоцировать осложнения вакцинации. Сопровождение вакцинации дотациями микронутриентов поможет профилактировать «недомогание» после проведения вакцинации, повышать титры антител к вирусу, снижать смертность и тяжесть течения инфекции (в случае заражения ею).

ния. РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново: А-Греф; 2012.

3. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13 (2): 5–15.

4. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громова О.А. и др. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. *Медицинский алфавит*. 2018; 2 (21): 6–19.
5. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (6): 68–78.
6. Surman S.L., Penkert R.R., Jones B.G., et al. Vitamin supplementation at the time of immunization with a cold-adapted influenza virus vaccine corrects poor mucosal antibody responses in mice deficient for vitamins A and D. *Clin Vaccine Immunol*. 2016; 23 (3): 219–27. <https://doi.org/10.1128/CVI.00739-15>.
7. Penkert R.R., Rowe H.M., Surman S.L., et al. Influences of vitamin A on vaccine immunogenicity and efficacy. *Front Immunol*. 2019; 10: 1576. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01576>.
8. Raahati Z., Bakhshi B., Najar-Peerayeh S. Selenium nanoparticles induce potent protective immune responses against vibrio cholerae WC vaccine in a mouse model. *J Immunol Res*. 2020; 2020: 8874288. <https://doi.org/10.1155/2020/8874288>.
9. Behzadi M., Vakili B., Ebrahiminezhad A., Nezafat N. Iron nanoparticles as novel vaccine adjuvants. *Eur J Pharm Sci*. 2021; 159: 105718. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105718>.
10. Patel S., Akalkotkar A., Bivona J.J. 3rd, et al. Vitamin A or E and a catechin synergize as vaccine adjuvant to enhance immune responses in mice by induction of early interleukin-15 but not interleukin-1 $\beta$  responses. *Immunology*. 2016; 148 (4): 352–62. <https://doi.org/10.1111/imm.12614>.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавирусов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (2): 191–211. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
15. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25 (4): 577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
16. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
17. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2020; 30 (2): 262–74. <https://doi.org/10.1134/S1054661820020157>.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен «fake news». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетраушвили Н.К. и др. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования. *Медицинский алфавит*. 2019; 1 (1): 59–69. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-59-69](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69).
20. Penkert R.R., Cortez V., Karlsson E.A., et al. Vitamin A corrects tissue deficits in diet-induced obese mice and reduces influenza infection after vaccination and challenge. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28 (9): 1631–6. <https://doi.org/10.1002/oby.22929>.
21. Surman S.L., Jones B.G., Sealy R.E., et al. Oral retinyl palmitate or retinoic acid corrects mucosal IgA responses toward an intranasal influenza virus vaccine in vitamin A deficient mice. *Vaccine*. 2014; 32 (22): 2521–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.025>.
22. Ahmad S.M., Alam M.J., Khanam A., et al. Vitamin A supplementation during pregnancy enhances pandemic H1N1 vaccine response in mothers, but enhancement of transplacental antibody transfer may depend on when mothers are vaccinated during pregnancy. *J Nutr*. 2018; 148 (12): 1968–75. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy228>.
23. McGill J.L., Kelly S.M., Guerra-Maupome M., et al. Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 15157. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51684-x>.
24. Jee J., Hoet A.E., Azevedo M.P., et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am J Vet Res*. 2013; 74 (10): 1353–62. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.10.1353>.
25. Kaufman D.R., De Calisto J., Simmons N.L., et al. Vitamin A deficiency impairs vaccine-elicited gastrointestinal immunity. *J Immunol*. 2011; 187 (4): 1877–83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101248>.
26. Kandasamy S., Chattha K.S., Vlasova A.N., Saif L.J. Prenatal vitamin A deficiency impairs adaptive immune responses to pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq<sup>®</sup>) in a neonatal gnotobiotic pig model. *Vaccine*. 2014; 32 (7): 816–24. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.039>.
27. Chattha K.S., Kandasamy S., Vlasova A.N., Saif L.J. Vitamin A deficiency impairs adaptive B and T cell responses to a prototype monovalent attenuated human rotavirus vaccine and virulent human rotavirus challenge in a gnotobiotic piglet model. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e82966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082966>.
28. Ma A.Q., Wang Z.X., Sun Z.Q., et al. Interventional effect of vitamin A supplementation on re-vaccination to hepatitis B virus among rural infants and young children in China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2011; 45 (3): 259–62.
29. Penkert R.R., Iverson A., Rosch J.W., Hurwitz J.L. Prevnar-13 vaccine failure in a mouse model for vitamin A deficiency. *Vaccine*. 2017; 35 (46): 6264–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.069>.
30. Zheng Y., Li X.G., Wang Q.Z., et al. Enhancement of vitamin A combined vitamin D supplementation on immune response to Bacille Calmette-Guérin vaccine revaccinated in Chinese infants. *Asian Pac J Trop Med*. 2014; 7 (2): 130–5. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60008-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60008-0).
31. Newton S., Owusu-Agyei S., Filteau S., et al. Vitamin A supplements are well tolerated with the pentavalent vaccine. *Vaccine*. 2008; 26 (51): 6608–13. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.037>.
32. Sudfeld C.R., Navar A.M., Halsey N.A. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010; 39 (Suppl. 1): i48–55. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq021>.
33. Bahl R., Bhandari N., Kant S., et al. Effect of vitamin A administered at Expanded Program on Immunization contacts on antibody response to oral polio vaccine. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 (4): 321–5. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601325>.
34. Rahman M.M., Mahalanabis D., Hossain S., et al. Simultaneous vitamin A administration at routine immunization contact enhances antibody response to diphtheria vaccine in infants younger than six months. *J Nutr*. 1999; 129 (12): 2192–5. <https://doi.org/10.1093/jn/129.12.2192>.
35. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
36. Kashi D.S., Oliver S.J., Wentz L.M., et al. Vitamin D and the hepatitis B vaccine response: a prospective cohort study and a randomized, placebo-controlled oral vitamin D(3) and simulated sunlight

- supplementation trial in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2021; 60 (1): 475–91. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02261-w>.
37. Patel N., Penkert R.R., Jones B.G., et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses.* 2019; 11 (10): 907. <https://doi.org/10.3390/v11100907>.
38. Lee M.D., Lin C.H., Lei W.T., et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 10 (4): 409. <https://doi.org/10.3390/nu10040409>.
39. Mohta A., Kushwaha R.K., Gautam U., et al. A comparative study of the efficacy and safety of intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus intralesional vitamin D3 for the treatment of warts in children. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (5): 853–9. <https://doi.org/10.1111/pde.14280>.
40. Zhao X., Pang X., Wang F., et al. Maternal folic acid supplementation and antibody persistence 5 years after hepatitis B vaccination among infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14 (10): 2478–84. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1482168>.
41. Siddiqua T.J., Ahmad S.M., Ahsan K.B., et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr.* 2016; 55 (1): 281–93. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0845-x>.
42. Громова О.А., Торшин И.Ю. Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных пороков развития плода. *Медицинский алфавит.* 2016; 1 (7): 19–25.
43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С. и др. Об использовании цинка и витамина с для профилактики и адъювантной терапии острых респираторных заболеваний. *Терапия.* 2017; 1: 36–46.
44. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Использование различных способов приема биоусвояемых органических солей цинка с экстрактом молозива у часто и длительно болеющих детей. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (1): 37–42.
45. Zhao N., Wang X., Zhang Y., et al. Gestational zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to hepatitis B vaccination in offspring mice. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073461>.
46. Shi L., Zhang L., Li C., et al. Dietary zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to BCG and ESAT-6/CFP-10 vaccination in offspring and adult rats. *Tuberculosis (Edinb).* 2016; 97: 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.01.002>.
47. Ozgenc F., Aksu G., Kirkpinar F., et al. The influence of marginal zinc deficient diet on post-vaccination immune response against hepatitis B in rats. *Hepatol Res.* 2006; 35 (1): 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2006.01.012>.
48. Das R., Jobayer Chisti M., Ahshanul Haque M., et al. Evaluating association of vaccine response to low serum zinc and vitamin D levels in children of a birth cohort study in Dhaka. *Vaccine.* 2021; 39 (1): 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.048>.
49. Lazarus R.P., John J., Shanmugasundaram E., et al. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: a randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine.* 2018; 36 (2): 273–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.116>.
50. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. *Трудный пациент.* 2007; 5 (14): 25–30.
51. Shojadoost B., Taha-Abdelaziz K., Alkie T.N., et al. Supplemental dietary selenium enhances immune responses conferred by a vaccine against low pathogenicity avian influenza virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020; 227: 110089. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110089>.
52. Ivory K., Prieto E., Spinks C., et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin Nutr.* 2017; 36 (2): 407–15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.003>.
53. Janbakhsh A., Mansouri F., Vaziri S., et al. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4 (1): 603–6.
54. Yathapu S.R., Kondapalli N.B., Srivalliputturu S.B., et al. Effect of lead exposure and nutritional iron-deficiency on immune response: a vaccine challenge study in rats. *J Immunotoxicol.* 2020; 17 (1): 144–52. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2020.1773973>.
55. Stoffel N.U., Uyoga M.A., Mutuku F.M., et al. Iron deficiency anemia at time of vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: a birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. *Front Immunol.* 2020; 11: 1313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01313>.
56. Burin A.M. Jr., Fernandes N.L., Snak A., et al. Arginine and manganese supplementation on the immune competence of broilers immune stimulated with vaccine against Salmonella Enteritidis. *Poult Sci.* 2019; 98 (5): 2160–8. <https://doi.org/10.3382/ps/pey570>.
57. Furuhejm C., Jenmalm M.C., Fälth-Magnusson K., Duchén K. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal  $\omega$ -3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. *Pediatr Res.* 2011; 69 (3): 259–64. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182072229>.

## REFERENCES:

- Singh A.K., Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 165: 108266. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108266>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. 25 moments of molecular pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking. Russian Center of the UNESCO Institute of Trace Elements. Ivanovo: A-Gref; 2012 (in Russ.).
- Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014; 13 (2): 5–15 (in Russ.).
- Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gromova O.A., et al. Metric analysis of data on relationship between indicators of micronutrient provision and state of health of women aged 18–45 years. *Medical Alphabet.* 2018; 2 (21): 6–19 (in Russ.).
- Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A., et al. Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large-scale sample of patients through data mining. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky.* 2015; 94 (6): 68–78 (in Russ.).
- Surman S.L., Penkert R.R., Jones B.G., et al. Vitamin supplementation at the time of immunization with a cold-adapted influenza virus vaccine corrects poor mucosal antibody responses in mice deficient for vitamins A and D. *Clin Vaccine Immunol.* 2016; 23 (3): 219–27. <https://doi.org/10.1128/CVI.00739-15>.
- Penkert R.R., Rowe H.M., Surman S.L., et al. Influences of vitamin A on vaccine immunogenicity and efficacy. *Front Immunol.* 2019; 10: 1576. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01576>.
- Raahati Z., Bakhshi B., Najjar-Peerayeh S. Selenium nanoparticles induce potent protective immune responses against vibrio cholerae WC vaccine in a mouse model. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 8874288. <https://doi.org/10.1155/2020/8874288>.
- Behzadi M., Vakili B., Ebrahiminezhad A., Nezafat N. Iron nanoparticles as novel vaccine adjuvants. *Eur J Pharm Sci.* 2021; 159: 105718. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105718>.
- Patel S., Akalkotkar A., Bivona J.J. 3rd, et al. Vitamin A or E and

- a catechin synergize as vaccine adjuvant to enhance immune responses in mice by induction of early interleukin-15 but not interleukin-1 $\beta$  responses. *Immunology*. 2016; 148 (4): 352–62. <https://doi.org/10.1111/imm.12614>.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Micronutrients against coronaviruses. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
  12. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078>.
  13. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
  14. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and “diseases of civilization”. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
  15. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25 (4): 577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
  16. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
  17. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2020; 30 (2): 262–74. <https://doi.org/10.1134/S1054661820020157>.
  18. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021>.
  19. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K., et al. Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research. *Medical Alphabet*. 2019; 1 (1): 59–69 (in Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-59-69](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69).
  20. Penkert R.R., Cortez V., Karlsson E.A., et al. Vitamin A Corrects Tissue Deficits in Diet-Induced Obese Mice and Reduces Influenza Infection After Vaccination and Challenge. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28 (9): 1631–6. <https://doi.org/10.1002/oby.22929>.
  21. Surman S.L., Jones B.G., Sealy R.E., et al. Oral retinyl palmitate or retinoic acid corrects mucosal IgA responses toward an intranasal influenza virus vaccine in vitamin A deficient mice. *Vaccine*. 2014; 32 (22): 2521–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.025>.
  22. Ahmad S.M., Alam M.J., Khanam A., et al. Vitamin A supplementation during pregnancy enhances pandemic H1N1 vaccine response in mothers, but enhancement of transplacental antibody transfer may depend on when mothers are vaccinated during pregnancy. *J Nutr*. 2018; 148 (12): 1968–75. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy228>.
  23. McGill J.L., Kelly S.M., Guerra-Maupome M., et al. Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 15157. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51684-x>.
  24. Jee J., Hoet A.E., Azevedo M.P., et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am J Vet Res*. 2013; 74 (10): 1353–62. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.10.1353>.
  25. Kaufman D.R., De Calisto J., Simmons N.L., et al. Vitamin A deficiency impairs vaccine-elicited gastrointestinal immunity. *J Immunol*. 2011; 187 (4): 1877–83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101248>.
  26. Kandasamy S., Chattha K.S., Vlasova A.N., Saif L.J. Prenatal vitamin A deficiency impairs adaptive immune responses to pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq<sup>®</sup>) in a neonatal gnotobiotic pig model. *Vaccine*. 2014; 32 (7): 816–24. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.039>.
  27. Chattha K.S., Kandasamy S., Vlasova A.N., Saif L.J. Vitamin A deficiency impairs adaptive B and T cell responses to a prototype monovalent attenuated human rotavirus vaccine and virulent human rotavirus challenge in a gnotobiotic piglet model. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e82966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082966>.
  28. Ma A.Q., Wang Z.X., Sun Z.Q., et al. Interventional effect of vitamin A supplementation on re-vaccination to hepatitis B virus among rural infants and young children in China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2011; 45 (3): 259–62.
  29. Penkert R.R., Iverson A., Rosch J.W., Hurwitz J.L. Prevnar-13 vaccine failure in a mouse model for vitamin A deficiency. *Vaccine*. 2017; 35 (46): 6264–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.069>.
  30. Zheng Y., Li X.G., Wang Q.Z., et al. Enhancement of vitamin A combined vitamin D supplementation on immune response to Bacille Calmette-Guérin vaccine revaccinated in Chinese infants. *Asian Pac J Trop Med*. 2014; 7 (2): 130–5. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60008-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60008-0).
  31. Newton S., Owusu-Agyei S., Filteau S., et al. Vitamin A supplements are well tolerated with the pentavalent vaccine. *Vaccine*. 2008; 26 (51): 6608–13. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.037>.
  32. Suffeld C.R., Navar A.M., Halsey N.A. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010; 39 (Suppl. 1): i48–55. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq021>.
  33. Bahl R., Bhandari N., Kant S., et al. Effect of vitamin A administered at Expanded Program on Immunization contacts on antibody response to oral polio vaccine. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 (4): 321–5. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601325>.
  34. Rahman M.M., Mahalanabis D., Hossain S., et al. Simultaneous vitamin A administration at routine immunization contact enhances antibody response to diphtheria vaccine in infants younger than six months. *J Nutr*. 1999; 129 (12): 2192–5. <https://doi.org/10.1093/jn/129.12.2192>.
  35. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russ.).
  36. Kashi D.S., Oliver S.J., Wentz L.M., et al. Vitamin D and the hepatitis B vaccine response: a prospective cohort study and a randomized, placebo-controlled oral vitamin D(3) and simulated sunlight supplementation trial in healthy adults. *Eur J Nutr*. 2021; 60 (1): 475–91. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02261-w>.
  37. Patel N., Penkert R.R., Jones B.G., et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*. 2019; 11 (10): 907. <https://doi.org/10.3390/v11100907>.
  38. Lee M.D., Lin C.H., Lei W.T., et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10 (4): 409. <https://doi.org/10.3390/nu10040409>.
  39. Mohta A., Kushwaha R.K., Gautam U., et al. A comparative study of the efficacy and safety of intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus intralesional vitamin D3 for the treatment of warts in children. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37 (5): 853–9. <https://doi.org/10.1111/pde.14280>.
  40. Zhao X., Pang X., Wang F., et al. Maternal folic acid supplementation and antibody persistence 5 years after hepatitis B vaccination among infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14 (10): 2478–84. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1482168>.
  41. Siddiqua T.J., Ahmad S.M., Ahsan K.B., et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers

- only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr.* 2016; 55 (1): 281–93. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0845-x>.
42. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Zinc as essential element of prevention of congenital fetal malformations. *Medical Alphabet.* 2016; 1 (7): 19–25 (in Russ.).
43. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseev V.S., et al. The use of zinc and vitamin c for the prevention and adjuvant therapy of acute respiratory diseases. *Therapy.* 2017; 1: 36–46 (in Russ.).
44. Gromova O., Shilyaev R., Torshin I., et al. Various ways of the organic zinc salts administration with a colostrum in frequently and protractedly sick children. *Pediatric Pharmacology.* 2009; 6 (1): 37–42 (in Russ.).
45. Zhao N., Wang X., Zhang Y., et al. Gestational zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to hepatitis B vaccination in offspring mice. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073461>.
46. Shi L., Zhang L., Li C., et al. Dietary zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to BCG and ESAT-6/CFP-10 vaccination in offspring and adult rats. *Tuberculosis (Edinb).* 2016; 97: 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.01.002>.
47. Ozgenç F., Aksu G., Kirkpınar F., et al. The influence of marginal zinc deficient diet on post-vaccination immune response against hepatitis B in rats. *Hepato Res.* 2006; 35 (1): 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2006.01.012>.
48. Das R., Jobayer Chisti M., Ahshanul Haque M., et al. Evaluating association of vaccine response to low serum zinc and vitamin D levels in children of a birth cohort study in Dhaka. *Vaccine.* 2021; 39 (1): 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.048>.
49. Lazarus R.P., John J., Shanmugasundaram E., et al. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: a randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine.* 2018; 36 (2): 273–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.116>.
50. Gromova O.A., Gogoleva I.V. Selenium – impressive results and application prospects. *Difficult Patient.* 2007; 5 (14): 25–30 (in Russ.).
51. Shojadoost B., Taha-Abdelaziz K., Alkie T.N., et al. Supplemental dietary selenium enhances immune responses conferred by a vaccine against low pathogenicity avian influenza virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020; 227: 110089. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110089>.
52. Ivory K., Prieto E., Spinks C., et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin Nutr.* 2017; 36 (2): 407–15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.003>.
53. Janbakhsh A., Mansouri F., Vaziri S., et al. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4 (1): 603–6.
54. Yathapu S.R., Kondapalli N.B., Srivalliputturu S.B., et al. Effect of lead exposure and nutritional iron-deficiency on immune response: a vaccine challenge study in rats. *J Immunotoxicol.* 2020; 17 (1): 144–52. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2020.1773973>.
55. Stoffel N.U., Uyoga M.A., Mutuku F.M., et al. Iron deficiency anemia at time of vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: a birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. *Front Immunol.* 2020; 11: 1313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01313>.
56. Burin A.M. Jr., Fernandes N.L., Snak A., et al. Arginine and manganese supplementation on the immune competence of broilers immune stimulated with vaccine against Salmonella Enteritidis. *Poult Sci.* 2019; 98 (5): 2160–8. <https://doi.org/10.3382/ps/pey570>.
57. Furuholm C., Jenmalm M.C., Fälth-Magnusson K., Duchén K. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal  $\omega$ -3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. *Pediatr Res.* 2011; 69 (3): 259–64. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182072229>.

#### Сведения об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, пульмонолог, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук; Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

#### About the authors

Aleksandr G. Chuchalin – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Pulmonologist, Head of Chair of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).