

Возможно ли усилить поствакцинальный иммунный ответ? Роль пробиотика с доказанным положительным влиянием на все звенья иммунитета

Е.В. Каннер¹✉, ORCID: 0000-0003-3204-1846, ekanner@mail.ru

М.Л. Максимов^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, maksim_maksimov@mail.ru

И.Д. Каннер⁴, ORCID: 0000-0003-4632-0547, dwilya4@mail.ru

Н.М. Лапкин⁵, ORCID: 0000-0001-6078-9240

А.В. Горелов^{1,6}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, crie@pcr.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁵ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

⁶ Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Вакцинопрофилактика в настоящее время является наиболее доступным и экономичным способом снижения заболеваемости и смертности от многих инфекций, улучшения качества и продолжительности жизни человека с практически идеальным соотношением пользы и риска среди всех медицинских процедур. В статье рассматриваются причины вариабельности иммунного ответа, вызванного вакцинами, между отдельными людьми и между популяциями, который имеет фундаментальное значение для здоровья человека. Приведены данные, указывающие на ключевую роль микробиоты кишечника в контроле иммунного ответа на вакцинацию. Особое внимание уделено микробному разнообразию в различных локусах организма. Описана роль микроорганизмов в нормальном функционировании организма и формировании ряда патологических состояний. Большинство современных вакцин являются живыми аттенуированными, убитыми/инактивированными или субъединичными (рекомбинантными) вакцинами, и они в основном вводятся парентерально. Многие из этих вакцин вызывают слабый иммунный ответ, особенно на слизистых оболочках, из-за способа введения и ассоциируются со слабым клеточно-опосредованным иммунитетом. Поэтому необходимы механизмы, которые могут усилить вирусспецифический вакцинный иммунитет у младенцев и детей, такие как использование более мощных или селективных адъювантов, повышающих иммунитет. Некоторые пробиотические штаммы могут рассматриваться как перспективные адъюванты вакцин. В статье оцениваются последние клинические исследования пробиотиков, использованных для усиления вакциносспецифического иммунитета у взрослых и младенцев. Приводятся современные данные о роли пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG с целью активации поствакцинального иммунитета.

Ключевые слова: вакцины, вакцинация, микробиота, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus* GG

Для цитирования: Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В. Возможно ли усилить поствакцинальный иммунный ответ? Роль пробиотика с доказанным положительным влиянием на все звенья иммунитета. *Медицинский совет*. 2021;(11):89–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-89-98>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it possible to enhance immune response after vaccination? The role of a probiotic with a proven positive effect on all components of the immune system

Ekaterina V. Kanner¹✉, ORCID: 0000-0003-3204-1846, ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, maksim_maksimov@mail.ru

Iliia D. Kanner⁴, ORCID: 0000-0003-4632-0547, dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin⁵, ORCID: 0000-0001-6078-9240

Aleksandr V. Gorelov^{1,6}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, crie@pcr.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Kasan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

⁵ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Preventive vaccination is currently the most affordable and economical way to reduce morbidity and mortality from many infections, improve quality and human life expectancy with an almost ideal balance of benefits and risks among all medical procedures. The article deals with the reasons for variability of the immune response caused by vaccines, between individuals and between populations, which is of fundamental importance for human health. The authors have presented data indicating a key role of the gut microbiota in the control of the immune response to vaccination. Particular attention is paid to the microbial diversity in different loci of the body. The role of microorganisms in the proper functioning of the body and the formation of a number of pathological conditions is described. Most modern vaccines are live-attenuated, killed / inactivated or subunit (recombinant) vaccines, and they are designed for the parenteral route of administration. Most of these vaccines elicit a weak immune response, especially in the mucous membranes, due to the route of administration and are associated with weak cell-mediated immunity. Therefore, mechanisms that can enhance virus-specific vaccine immunity in infants and children are required, such as the use of more potent or selective immunity-enhancing adjuvants. Some probiotic strains may be considered as promising vaccine adjuvants. This article evaluates the recent clinical studies of probiotics used to enhance vaccine-specific immunity in adults and infants. The present-day knowledge on the role of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG* with the aim of activating immunity after vaccination are presented.

Keywords: vaccines, vaccination, microbiota, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus GG*

For citation: Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M., Gorelov A.V. Is it possible to enhance immune response after vaccination? The role of a probiotic with a proven positive effect on all components of the immune system. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-89-98>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинопрофилактика с точки зрения иммунологии является методом создания активного искусственного иммунитета, в основе которого лежит формирование иммунологической памяти по отношению к возбудителям инфекционного заболевания, против которого человек вакцинируется. Медико-социальная значимость вакцинопрофилактики несомненна, о чем свидетельствует более чем 200-летняя история.

На современном этапе задачи вакцинопрофилактики значительно осложняются рядом особенностей эпидемического процесса, такими как формирование вакцинозависимости населения, появление новых высокопатогенных возбудителей, установление этиологической роли микроорганизмов в возникновении ряда соматических заболеваний (например, гастриты, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*), увеличение случаев зооантропонозных инфекций, в том числе гриппа, вирусного гепатита E, бешенства. Настораживает рост заболеваемости «старыми», или «возвращающимися», инфекциями, успешно сдерживаемыми средствами вакцинопрофилактики многие десятилетия. Яркими примерами являются эпидемии дифтерии и полиомиелита со смертельными исходами на рубеже XX–XXI вв., возникновение в ряде стран эпидемии кори, увеличение инфицированности и заболеваемости туберкулезом и др. [1–3]. Этому способствует ряд объективных причин:

- ослабление систем здравоохранения в странах с переходной экономикой;

- снижение общего числа охвата населения прививками в конце 1980 гг. (менее 70%);
- увеличение миграции населения, региональные конфликты;
- появление лекарственно устойчивых форм микроорганизмов, особенно у возбудителя туберкулеза;
- распространение полирезистентных условно-патогенных микроорганизмов в лечебно-профилактических организациях;
- увеличение числа ВИЧ-инфицированных.

Активная иммунизация, возникающая после вакцинации, является следствием воздействия антигена на хозяина с последующей стимуляцией гуморальных и клеточно-опосредованных компонентов иммунного ответа, повышающих способность хозяина реагировать на повторное воздействие того же антигена. Вакцины вызывают специфический иммунный ответ у хозяина посредством активации как врожденных, так и приобретенных иммунных клеток. Антигены вакцин способны распознавать и активировать PRR (Pattern Recognition Receptors – паттерн-распознающие рецепторы), включая TLR (Toll-like Receptors, Toll-подобные рецепторы), на поверхности APCs (Antigen Presenting Cells – антигенпрезентирующие клетки), таких как дендритные клетки и макрофаги. Эта активация вызывает развитие специфического T-клеточного ответа, а также прямого ответа В-клеток на антитела [4].

Исследования последних лет с использованием подходов системной вакцинологии для изучения ответов на вакцины предоставляют причинно-следствен-

ные доказательства роли микробиоты в иммунитете человека [5].

Микробные сообщества широко распространены в кишечнике, легких, коже и других эпителиальных поверхностях. Микробиота может влиять на реакцию хозяина локально или оказывать системное действие (рис. 1). Это, в свою очередь, может повлиять на иммунный ответ на вакцинацию [6].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Кишечная микробиота

Пищеварительный канал представляет собой очень разнообразный набор ниш для колонизации микробиотой. Местное взаимодействие с иммунной системой в основном происходит в тонком и толстом кишечнике, в котором содержится большое количество В- и Т-клеток, а также антигенпрезентирующих клеток. Эти клетки могут обнаруживать многие биомолекулы, продуцируемые микробиотой, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) [6, 7], метаболиты триптофана, витамин А [8], сфинголипиды [9], полисахарид А и мурамилдипептид [6, 10]. Некоторые из этих соединений пассивно или активно транспортируются через стенку кишечника, могут быть обнаружены, и на них воздействуют иммунные клетки. Антиген-специфический иммунитет создается дендритными клетками, и даже простая адгезия бактериальных клеток к эпителию кишечника способна модулировать

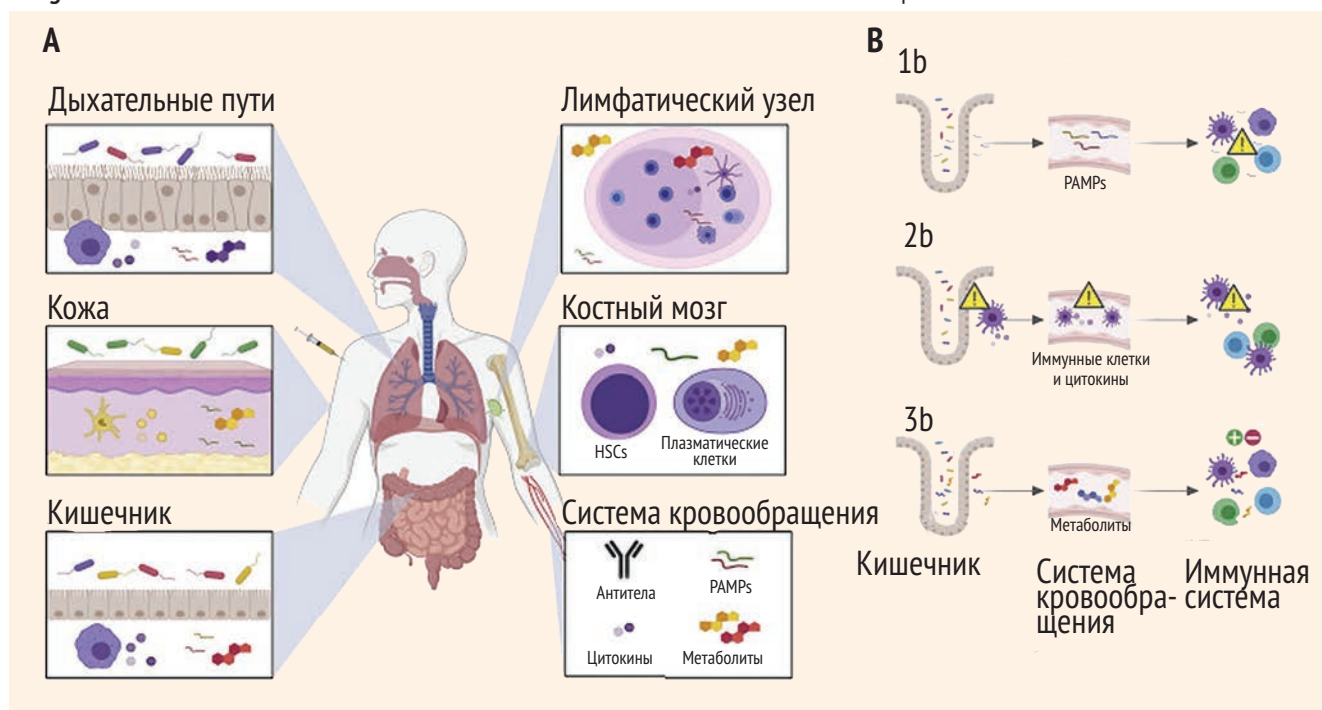
иммунную систему [11]. Ожидается, что реакция на такие стимулы может вызвать сложные изменения в иммунной системе кишечника.

Влияние микробиоты на иммунную систему кишечника также может повлиять на способность последней реагировать на патогены. Наиболее часто применяемые оральные вакцины – это живые ослабленные штаммы микроорганизмов, размножающихся в желудочно-кишечном тракте, такие как полиомиелит, холера, брюшной тиф и ротавирус. Понимание местного взаимодействия между микробиотой кишечника и иммунной системой жизненно важно для повышения эффективности пероральных вакцин. Пероральные и системные антибиотики также могут оказывать сильное влияние на микробиом кишечника и, следовательно, потенциально на чувствительность к (пероральным) вакцинам.

Микробиота кожи

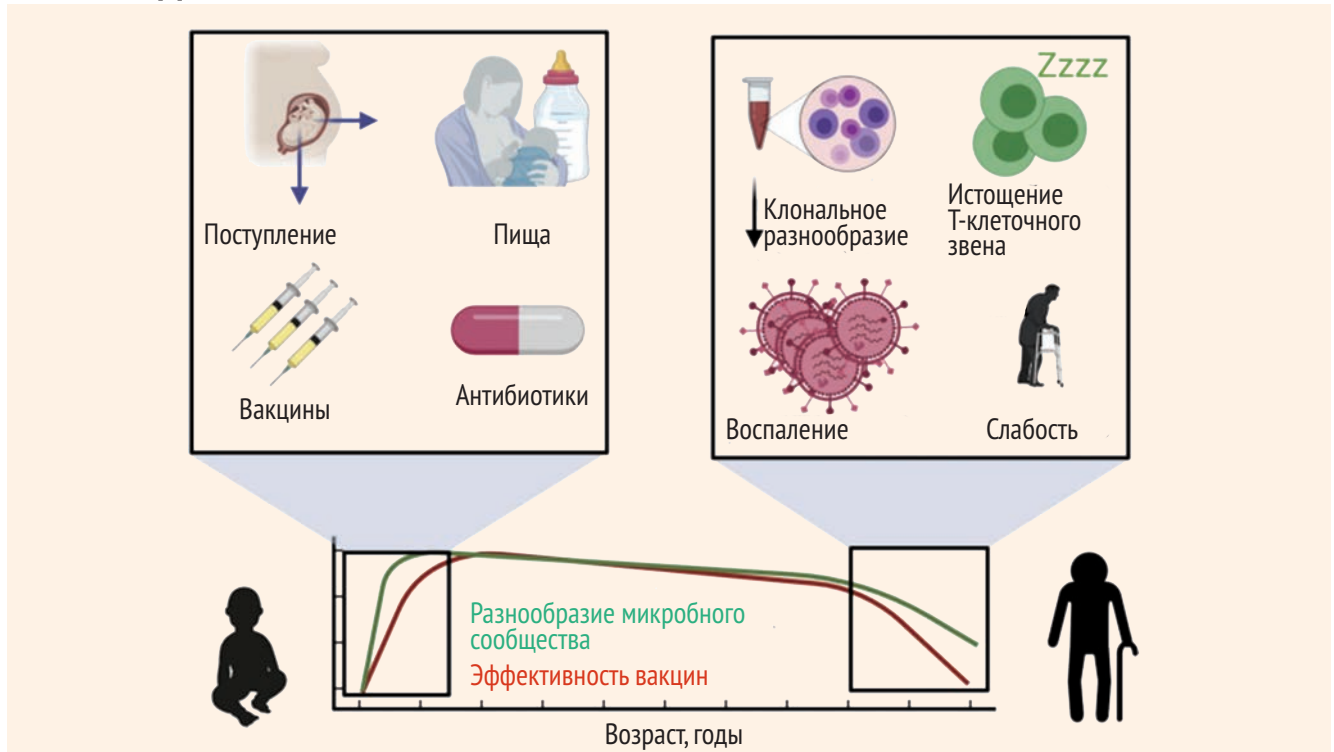
По сравнению с кишечником сообщество кожных микробов менее разнообразно и численно меньше. Однако связь с иммунной системой кожи все еще существует. Бактериальные сигналы из кожи могут запускать передачу сигналов интерлейкина-1 (IL-1) и управлять набором врожденных лимфоидных клеток [12]. Взаимодействие микробиоты с хозяином на коже может изменить иммунную функцию, о чем свидетельствует связь между микробиотой и различными кожными заболеваниями, связанными с иммунитетом [13], и потенциально может повлиять на иммунитет к вакцинации.

- **Рисунок 1.** Влияние микробиоты и ее метаболитов на формирование иммунного ответа
- **Figure 1.** Effect of microbiota and its metabolites on the formation of the immune response



А – местное и системное действие микробиоты; В – влияние микробиоты на иммунные реакции: 1b – системная транслокация бактериальных продуктов, таких как бактериальный липополисахарид, из участков слизистой оболочки; 2b – механизм «эффекта домино», при котором сигналы от микробиоты доставляются в клетки поблизости, которые затем циркулируют по всему телу и передают информацию через цитокины, метаболиты и другие молекулы; 3b – влияние микробиоты на периферические ткани через секрецию метаболитов, полученных из микробиоты. HSCs – гемопоэтические стволовые клетки; РAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры.

- **Рисунок 2.** Особые факторы окружающей среды и биологические изменения у детей и пожилых людей, которые могут изменить эффективность вакцины [6]
- **Figure 2.** Special environmental factors and biological changes in children and the elderly that can alter the effectiveness of the vaccine [6]



Микробиота дыхательных путей

В то время как легкие долгое время считались стерильными, методы секвенирования и новые методы культивирования бактериальных клеток показали, что поверхность просвета содержит микробиоту, хотя и менее разнообразную, чем кишечник [14]. На сегодняшний день живая аттенуированная вакцина против гриппа является единственной вакциной, вводимой интраназально. Однако несколько вакцин против респираторных патогенов, включая коронавирус 2 (SARS-CoV-2), находятся в стадии разработки¹, и для достижения эффективности потребуются соответствующее качество и количество антител на слизистой оболочке, а также ответ Т-клеток в легких. На эти реакции слизистой оболочки предположительно может влиять микробиота легких. Например, плазматические клетки и Т-клетки памяти в легких могут получать сигналы от продуктов жизнедеятельности легочных бактерий, которые повышают их выживаемость и/или функцию.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

Помимо воздействия на местную среду, микробы также могут влиять на иммунные реакции в местах, удаленных от места колонизации. Предположительно это может происходить с помощью нескольких механизмов:

- транслокация бактериальных продуктов, таких как липополисахариды (ЛПС), из участков слизистой оболочки в системный кровоток [15];
- механизм «эффекта домино», когда сигналы от микробиоты доставляются в клетки поблизости, которые затем циркулируют по всему телу и передают эту информацию (возможно, через цитокины, метаболиты или другие молекулы);
- через распространение метаболитов, производимых микробиотой.

В соответствии с этим метаболиты, производимые микробиотой, могут быть идентифицированы в различных тканях и, таким образом, потенциально могут быть обнаружены иммунной системой [16]. Известно о дистальной иммунной стимуляции в различных тканях, таких как костный мозг, печень [17], брюшина и селезенка [18]. Бактериальные антигены, распространившиеся в селезенку и брыжеечные лимфатические узлы, могут вызвать выработку IgG, которые обеспечивают системную защиту от бактериальной инфекции [19].

Еще один интересный пример того, как микробиота может действовать глобально, можно найти в недавних исследованиях, которые показывают, что реакция на ВИЧ и, возможно, на другие вирусы может быть обусловлена предшествующим воздействием перекрестно реагирующих антигенов, производимых микробиотой [20]. В. Науес показали, что реакция CD4+ Т- и В-клеток, вызванная вакциной против ВИЧ, может исходить от пула кишечных кросс-реактивных иммунных клеток. При исследе-

¹ The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

довании анти-ВИЧ-реакций в В-клетках подвздошной кишки и их связи с комменсальными бактериями оказалось, что большинство (82%) антител к ВИЧ против gp41 в подвздошной кишке перекрестно реагировали с комменсальными бактериями, а 43% из них проявляли полиреактивность в отношении антигенов, не относящихся к ВИЧ-1 [21].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ВАКЦИННЫЙ ИММУНИТЕТ У НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ: ДЕТЕЙ И ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Ранний возраст – это период быстрых изменений, вызванных необходимостью адаптации к жизни вне утробы матери. После первоначального стресса, связанного с процессом родов, иммунная система должна справиться с целым рядом чужеродных антигенов: бактериями, оседающими на всех эпителиальных поверхностях, инородными частицами, попадающими в легкие с началом дыхания, и пищей в виде грудного молока (рис. 2). В этот период высок риск заражения инфекциями, в лечении которых могут быть использованы антибиотики, способные вызывать нарушения в формирующейся микробиоте. После рождения новорожденный сталкивается с множеством различных иммунологических стимулов, включая вакцины, представляющие собой широкий спектр иммунологических стимулов вирусного и бактериального происхождения, а также адьюванты.

Чтобы соответствовать натиску иммунологических стимулов, иммунная система новорожденного проходит через серию фенотипических изменений, следуя стереотипной прогрессии [22]. Возможность прогнозировать эффективность вакцины на основе иммунного статуса или способность разрабатывать вакцины, специально адаптированные для иммунной системы новорожденных, были бы крупными достижениями.

Кишечная микробиота пожилых людей нарушена в способности продуцировать полезные метаболиты, такие как КЖК [23], а это может сказаться на иммунологическом состоянии пожилых людей. Дальнейшие исследования на пожилых людях с использованием системных подходов должны изучить механизмы, с помощью которых дисбактериоз кишечника модулирует возрастное снижение иммунной функции, известное как иммуносенесценция.

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУНИТЕТ ЛЮДЕЙ К ВАКЦИНАЦИИ

В связи с тем, что пробиотики все чаще используются в популяции, существует большой интерес к их роли в поддержании здоровья и развитии заболеваний. Пробиотики обычно используются для борьбы с нарушением состава и/или функции микробиоты желудочно-кишечного тракта. Было показано, что прием пробиотиков эффективно защищает от антибиотико-ассоциированной диареи у детей [24]. Прием пробиотических бактерий может снизить риск или облегчить симптомы

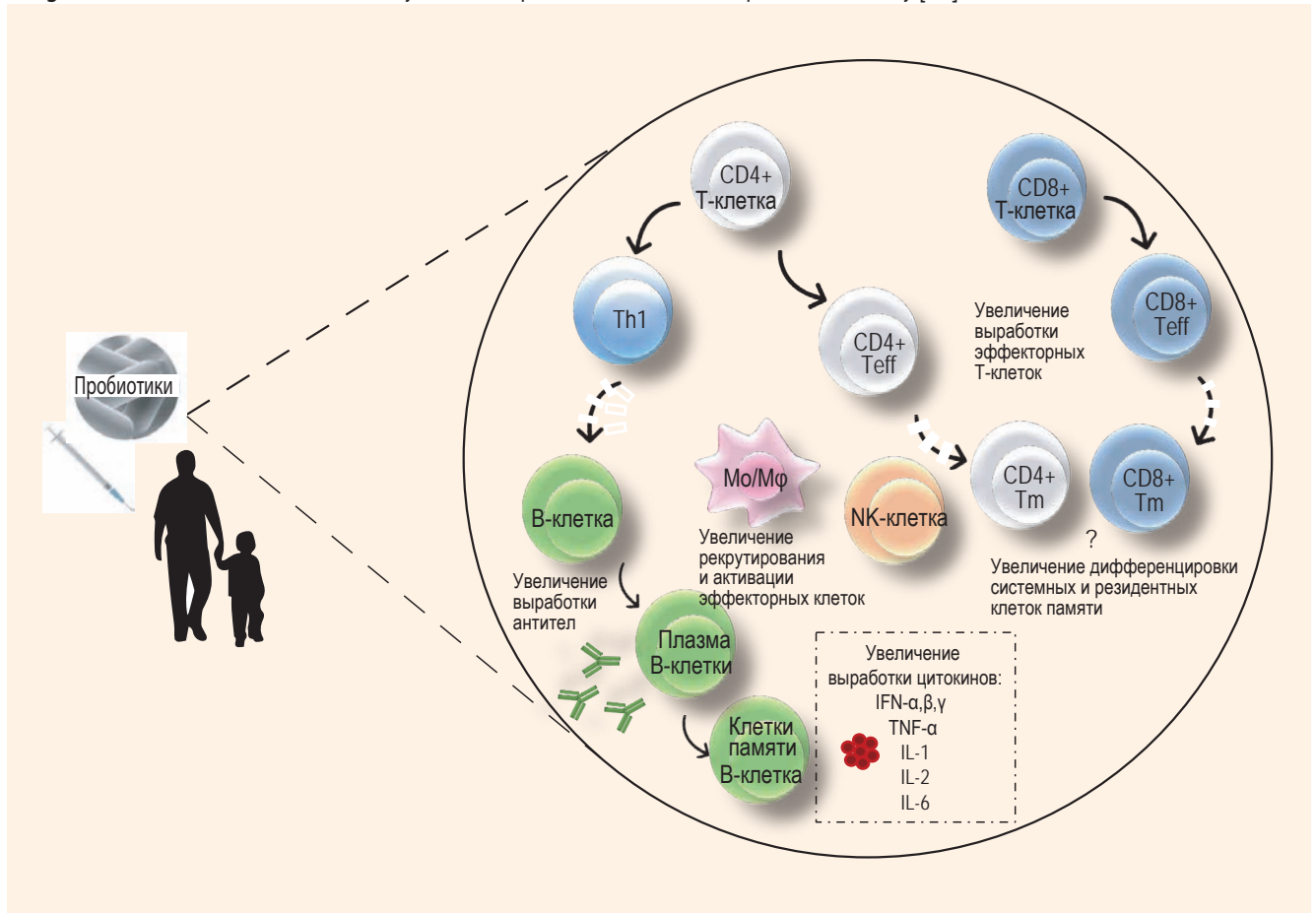
вирусных инфекций, особенно энтеральных вирусных инфекций. Исследования, в которых изучался микробиом стула после приема пробиотиков, показали увеличение количества назначенных штаммов и иногда снижение количества *Enterobacteriaceae* [25]. Это подтверждает концепцию того, что пробиотики влияют на вакцинный ответ через изменения в составе кишечной микробиоты. Таким образом, пробиотики могут играть определенную роль в укреплении вирусного и вакциноспецифического иммунитета у детей и взрослых [26].

В нескольких исследованиях отмечен защитный эффект пробиотиков против инфекций слизистой оболочки, например снижение частоты респираторных заболеваний [27]. Эти наблюдения демонстрируют потенциал использования, выделения и манипулирования свойствами пробиотических видов для усиления клеточных иммунных механизмов, которые генерируют эффективные вирусные и вакциноспецифические ответы. Это особенно убедительно при рассмотрении подходов, которые могут усилить вакциноспецифический иммунитет у наиболее уязвимых групп населения: детей и пожилых людей.

Большинство вакцин вводятся в младенчестве и детстве с целью выработки пожизненного тканеспецифического иммунитета [28]. Однако младенцы и маленькие дети часто демонстрируют неадекватный и недолговечный вакциноспецифический иммунный ответ из-за качественных различий в функциональных возможностях иммунных эффекторов младенческого возраста [29]. Например, Т-клетки новорожденных, как правило, не обладают достаточным количеством и продолжительностью реакции на интерферон гамма (IFN- γ), что может ограничивать адекватный ответ после инфекции или иммунизации [26]. По сравнению с Т-клетками взрослых младенческие CD8⁺ Т-клетки демонстрируют сниженную цитотоксичность, экспрессию транскрипционных факторов, связанных с дифференцировкой эффекторной памяти, и перекос в сторону врожденных иммуноподобных ответов [30]. Эти свойства могут препятствовать выработке адекватных вакциноспецифических первичных ответов и ответов памяти. Наконец, у младенцев сохраняется большая частота регуляторных Т-клеток (T_{reg}) в периферической крови и в тканях [31]. T_{regs} могут быть необходимы для противодействия неадекватным ответам на большое количество антигенов хозяина, пищи и окружающей среды, которым младенцы внезапно подвергаются после рождения. Они также могут притуплять Т-клеточные ответы, необходимые для формирования адекватного краткосрочного и долгосрочного вакциноспецифического иммунитета.

Большинство современных вакцин являются живыми аттенуированными, убитыми/инактивированными или субъединичными (рекомбинантными) вакцинами, и они в основном вводятся парентерально. Многие из этих вакцин вызывают слабый иммунный ответ, особенно на слизистых оболочках, из-за способа введения и ассоциируются со слабым клеточно-опосредованным иммунитетом. Поэтому необходимы механизмы, кото-

- **Рисунок 3.** Потенциальные иммуномодулирующие эффекты пробиотиков в вакциносpezifическом иммунитете [26]
- **Figure 3.** Potential immunomodulatory effects of probiotics in vaccine-specific immunity [26]



рые могут усилить вирусоспецифический вакцинный иммунитет у младенцев и детей, такие как использование более мощных или селективных адъювантов, повышающих иммунитет [32]. Некоторые пробиотические штаммы могут рассматриваться как перспективные адъюванты вакцин [26].

Учитывая многочисленные сложности, связанные с клиническими испытаниями, охватывающими различные штаммы, дозы, субъекты и вакцины, доклинические исследования *in vitro* и доклинические исследования *in vivo* могут обеспечить глубокое понимание механизма иммуномодулирующего действия пробиотиков (рис. 3).

Эффективность вакцины обычно определяется путем измерения титров и продолжительности вакциносpezifических сывороточных антител или антиген-специфического клеточного иммунного ответа и защиты от инфекции.

Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы усиливают образование антител IgG, IgA и IgM В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациентов на фоне инфекции, а также после вакцинации [33]. Исследования показали, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) наряду с благотворным влиянием на функцию кишечника, включая стимуляцию развития и иммунитета

слизистых оболочек, поддержание и улучшение функции кишечного барьера и продление ремиссии при язвенном колите [34], демонстрирует адъювантный эффект в повышении иммуногенности вакцин против ротавируса, вируса гриппа, полиовируса и *Salmonella Typhi Ty21a* [35].

Данные, свидетельствующие о том, что LGG оказывает иммуностимулирующее действие на пероральную ротавирусную вакцинацию, приведены в исследовании, в котором 2–5-месячные младенцы получали LGG или плацебо непосредственно перед приемом оральной ротавирусной вакцины (D x RRV) и в течение последующих 5 дней. LGG значительно увеличил количество ротавирус-специфических иммуноглобулинов М (IgM), выделяющих антитела, через 8 дней после вакцинации, а также наблюдалась тенденция к повышению титра ротавирус-специфических антител IgA в группе пробиотиков по сравнению с группой плацебо ($p = 0,05$) [4].

В РКИ взрослые пациенты употребляли *L. rhamnosus GG* (LGG) перорально в течение 5 нед. (10^{10} КОЕ/день, за 1 нед. до вакцинации, через 4 нед. после) и иммунизировались живой аттенуированной оральной полиовирусной вакциной (содержащей серотипы 1 и 2). Пробиотики увеличили титры нейтрализующих полиовирус антител к полиовирусу серотипов 1 и 2 [4, 36]. Результаты данного исследования показывают, что влияние LGG не ограничивается образованием антител на инфекции, локализиру-

щиеся исключительно в желудочно-кишечном тракте, но также распространяется и на весь организм.

В другом исследовании *LGG* (10^{10} КОЕ в капсуле, ежедневно, 28 дней с момента вакцинации) увеличил защитные титры ингибирования гемагглютина у большего числа взрослых, чем плацебо, после иммунизации живой аттенуированной назальной гриппозной вакциной [4, 37]. Таким образом, *Lactobacillus GG* может стать важным адъювантом для улучшения иммуногенности гриппозной вакцины.

Результаты исследований показывают, что *L. rhamnosus GG* увеличивает как выработку антител в целом, так и вакциносpezifичных после вакцинации. *L. rhamnosus GG* также способен нормализовать кишечную проницаемость. *L. rhamnosus GG* модулирует и усиливает иммунный ответ слизистой оболочки кишечника, что отражается в системных изменениях иммунной функции, таких как снижение количества медиаторов воспаления [38].

Дозировка пробиотического штамма – важный критерий, который нужно учитывать, когда речь идет о положительном влиянии пробиотиков на организм человека. Нижний порог ежедневной нормы, который смог бы оказать положительное влияние на здоровье, составляет 1×10^8 КОЕ/день [39]. На российском рынке только Нормобакт L содержит моноштамм *LGG*[®] в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ для применения с 1 мес. Имеются данные, подтверждающие иммуномодулирующее действие *LGG* в качестве адъюванта при вакцинации при ежедневном приеме в течение 4 нед., что позволяет рекомендовать Нормобакт L ежедневно, за 1 нед. до вакцинации и в течение 3 нед. после нее [37]. Форма порошок саше делает прием Нормобакта L младенцами и детьми раннего возраста удобным, а особенности производства лиофилизата *LGG* обеспечивают высокую жизнеспособность этого штамма при длительном хранении вне холодильника.

Целесообразность использования Нормобакта L для модуляции иммунных реакций, с целью активации поствакцинального иммунитета не вызывает сомнений как в случае плановой вакцинации детей согласно национальному календарю профилактических прививок, так и вакцинации взрослого населения (например, вакцинация против COVID-19). Эффективность Нормобакта L связана со способностью *LGG* активировать клеточный иммунитет и подавлять продукцию иммуноглобулина E (IgE). Иммуномодулирующее действие *LGG* связывают с присутствием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот, которые, как известно, являются поликлональными индукторами и иммуномодуляторами. В исследованиях показано, что *LGG* индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, синтезируемых Th1-лимфоцитами, активирует нуклеарный фактор NFκB, являющийся активатором отдельных механизмов реализации врожденного иммунитета, и Toll-рецепторов, отвечающих за распознавание бактериального лиганда.

Еще одной группой структурных компонентов *LGG*, высвобождающихся при деградации бактериальной клетки и обладающих иммуномодулирующим действием,

являются неметилованные CpG-олигонуклеотиды. Они являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9 и стимулируют клеточный иммунный ответ, зависимый от Т-хелперов 1-го типа (Th1). Поляризация дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в направлении Th1 имеет большое значение для защиты от вирусов и опухолевых клеток, а также в предотвращении Th2- и IgE-ассоциированных аллергических реакций [40]. Исследования штамма *LGG* показывают, что он вызывает увеличение продуцирующих иммуноглобулин A (IgA) клеток в слизистой оболочке кишечника, высвобождение интерферонов и улучшение захвата антигенов лимфоидными клетками в пейеровых бляшках [41]. Е.А. Корниенко и др. показали иммуномодулирующее действие *LGG*, которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки sIgA, а также в подавлении активности провоспалительных цитокинов. Вероятно, именно данный регуляторный эффект частично объясняет эффективность *LGG* в профилактике аллергических заболеваний [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить, что неравномерность реакции на вакцину между отдельными людьми и популяциями дает ключ к лучшему пониманию того, какие факторы определяют эффективность. *Lactobacillus*, имеющие статус GRAS (общепризнанные как безопасные), проявляют внутреннюю адъювантную активность, направленную как на системные, так и мукозальные реакции, и представляют собой относительно доступные по цене варианты повышения эффективности вакцины и продолжительности ее действия [43]. Попадая в кишечник пероральным путем, *Lactobacillus* стимулируют системный иммунный ответ через высвобождение цитокинов лимфоидными клетками, связанными со слизистой оболочкой. Широкий спектр клеток, включая иммунные клетки, стромальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, производят цитокины, которые отвечают за повышение или понижение иммунного ответа. Мукозальный иммунный ответ характеризуется выработкой высокого уровня секреторного иммуноглобулина A (IgA). *Lactobacillus* стимулируют иммунную систему, способствуя выработке интерферонов 1-го типа, которые играют важную роль в противовирусных иммунных реакциях. Пробиотические штаммы влияют и на свойства слизистого барьера, регулируя экспрессию муцинов, и таким образом воздействуют на иммунитет кишечника. Пробиотики усиливают рост, адгезию и транслокацию полезных бактерий, в то же время предотвращая адгезию патогенных видов, таких как *Escherichia coli*, к слою слизи, защищающему эпителиальные клетки [43].

Таким образом *L. rhamnosus GG*, самый изученный из всех известных штаммов, с учетом описанных и раскрытых новых механизмов его иммунокорректирующего действия можно рассматривать как перспективный инструмент иммуномодуляции, а Нормобакт L, содержащий его в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ, – как сред-

ство выбора для профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом и/или дисбиозом.

Исследования в этом плане продолжают, что позволит в полной мере раскрыть потенциал применения LGG в качестве адьюванта вакцин. Текущая пандемия SARS-

CoV-2 будет ярким примером того, как более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе иммунитета к вакцинам, поможет сосредоточить усилия по разработке вакцин.



Поступила / Received 05.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2021

Принята в печать / Accepted 20.06.2021

Список литературы

1. Зверев В.В., Хаитов Р.М. (ред.). *Вакцины и вакцинация: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 640 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428665.html>.
2. Онищенко Т.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;(1):9–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-vaksinoprofilaktiki-v-rossiyskoy-federatsii/viewer>.
3. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):106–118. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>.
4. del Giudice M.M., Leonardi S., Galdo F., Allegorico A., Filippelli M., Arrigo T. et al. Probiotics and Vaccination in Children. *J Vaccines Vaccin*. 2014;5(3):226. <https://doi.org/10.4172/2157-7560.1000226>.
5. Hagan T., Cortese M., Roupael N., Boudreau C., Linde C., Maddur M.S. et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell*. 2019;178(6):1313–1328.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.010>.
6. de Jong S.E., Olin A., Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):169–179. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.014>.
7. Macia L., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015;6:6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>.
8. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R., Cousu C., Al Bounny S., Déjardin F. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019;50(5):1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.
9. An D., Oh S.F., Olszak T., Neves J.F., Avci F.Y., Erturk-Hasdemir D. et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*. 2014;156(1-2):123–133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.042>.
10. Jiang W., Wang X., Zeng B., Liu L., Tardivel A., Wei H. et al. Recognition of gut microbiota by NOD2 is essential for the homeostasis of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Exp Med*. 2013;210(11):2465–2476. <https://doi.org/10.1084/jem.20122490>.
11. Atarashi K., Tanoue T., Ando M., Kamada N., Nagano Y., Narushima S. et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 2015;163(2):367–380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>.
12. Kobayashi T., Voisin B., Kim D.Y., Kennedy E.A., Jo J.H., Shih H.Y. et al. Homeostatic control of sebaceous glands by innate lymphoid cells regulates commensal bacteria equilibrium. *Cell*. 2019;176(5):982–997.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031>.
13. Stacy A., Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227–228. <https://doi.org/10.1126/science.aat4326>.
14. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>.
15. Sandler N.G., Douek D.C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):655–666. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2848>.
16. Uchimura Y., Fuhrer T., Li H., Lawson M.A., Zimmermann M., Yilmaz B. et al. Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response. *Immunity*. 2018;49(3):545–559. e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.004>.
17. Li F., Hao X., Chen Y., Bai L., Gao X., Lian Z. et al. The microbiota maintain homeostasis of liver-resident $\gamma\delta$ T-17 cells in a lipid antigen/CD1d-dependent manner. *Nat Commun*. 2017;7:13839. <https://doi.org/10.1038/ncomms13839>.
18. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202–214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>.
19. Zeng M.Y., Cisalpino D., Varadarajan S., Hellman J., Warren H.S., Cascalho M. et al. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity*. 2016;44(3):647–658. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.006>.
20. Williams W.B., Han Q., Haynes B.F. Cross-reactivity of HIV vaccine responses and the microbiome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):9–14. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000423>.
21. Trama A.M., Moody M.A., Alam S.M., Jaeger F.H., Lockwood B., Parks R. et al. HIV-1 envelope gp41 antibodies can originate from terminal ileum B cells that share cross-reactivity with commensal bacteria. *Cell Host Microbe*. 2014;16(2):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.07.003>.
22. Olin A., Henckel E., Chen Y., Lakshminanth T., Pou C., Mikes J. et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>.
23. Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C. et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Ageing (Albany, NY)*. 2013;5(12):902–912. <https://doi.org/10.18632/aging.100623>.
24. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub4>.
25. Zimmermann P., Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine*. 2018;36(2):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.069>.
26. Kwak J.Y., Lamoué-Smith E.S.N. Can probiotics enhance vaccine-specific immunity in children and adults? *Benef Microbes*. 2017;8(5):657–670. <https://doi.org/10.3920/bm2016.0147>.
27. Maidens C., Childs C., Przemka A., Dayel I.B., Yaqoob P. Modulation of vaccine response by concomitant probiotic administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):663–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04404.x>.
28. Zens K.D., Chen J.K., Farber D.L. Vaccine-generated lung tissue-resident memory T cells provide heterosubtypic protection to influenza infection. *JCI Insight*. 2016;1(10):e85832. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85832>.
29. Basha S., Surendran N., Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(9):1171–1184. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>.
30. Galindo-Albarran A.O., Lopez-Portales O.H., Gutierrez-Reyna D.Y., Rodriguez-Jorge O., Sanchez-Villanueva J.A., Ramirez-Pliego O. et al. CD8+ T Cells from human neonates are biased toward an innate immune response. *Cell Rep*. 2016;17(8):2151–2160. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.056>.
31. Thome J.J., Bickham K.L., Ohmura Y., Kubota M., Matsuoka N., Gordon C. et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med*. 2016;22(1):72–77. <https://doi.org/10.1038/nm.4008>.
32. Holbrook B.C., D'Agostino Jr. R. B., Parks G.D., Alexander-Miller M.A. Adjuvanting an inactivated influenza vaccine with flagellin improves the function and quantity of the long-term antibody response in a nonhuman primate neonate model. *Vaccine*. 2016;34(39):4712–4717. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.010>.
33. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):16–26. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-17-23>.
34. Tao Y., Drabik K.A., Waypa T.S., Musch M.W., Alverdy J.C., Schneewind O. et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C1018–1030. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00131.2005>.
35. Licciardi P.V., Tang M.L. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*. 2011;12(67):525–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204769/>
36. De Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., Schrezenmeier J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr*. 2005;44(7):406–413. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0541-8>.
37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy

- adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):501–507. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.289>.
38. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13(1 Suppl.):S7. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S7>.
39. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
40. Калужин О.В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – *Lactobacillus Rhamnosus* GG. *Медицинский совет*. 2017;(9):108–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
41. Rocha-Ramírez L.M., Hernández-Chiñas U., Moreno-Guerrero S.S., Ramírez-Pacheco A., Eslava C.A. Probiotic Properties and Immunomodulatory Activity of *Lactobacillus* Strains Isolated from Dairy Products. *Microorganisms*. 2021;9(4):825. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040825>.
42. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. *Фарматека*. 2005;(7):68–70. <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5998>.
43. Mojgani N., Shahali Y., Dadar M. Immune modulatory capacity of probiotic lactic acid bacteria and applications in vaccine development. *Benef Microbes*. 2020;11(3):213–226. <https://doi.org/10.3920/bm2019.0121>.

References

1. Zverev V.V., Khaïtov R.M. (eds.). *Vaccines and vaccinations: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 640 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428665.html>.
2. Onischenko G.G., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;(1):9–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-vaktsinoprofilaktiki-v-rossiyskoy-federatsii/viewer>.
3. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu. Fundamentals basics. Assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):106–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>.
4. del Giudice M.M., Leonardi S., Galdo F., Allegorico A., Filippelli M., Arrigo T. et al. Probiotics and Vaccination in Children. *J Vaccines Vaccin*. 2014;5(3):226. <https://doi.org/10.4172/2157-7560.1000226>.
5. Hagan T., Cortese M., Roupheal N., Boudreau C., Linde C., Maddur M.S. et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell*. 2019;178(6):1313–1328.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.010>.
6. de Jong S.E., Olin A., Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):169–179. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.014>.
7. Macia L., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015;6:6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>.
8. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R., Cousu C., Al Bounny S., Déjardin F. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019;50(5):1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.
9. An D., Oh S.F., Olszak T., Neves J.F., Avci F.Y., Erturk-Hasdemir D. et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*. 2014;156(1-2):123–133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.042>.
10. Jiang W., Wang X., Zeng B., Liu L., Tardivel A., Wei H. et al. Recognition of gut microbiota by NOD2 is essential for the homeostasis of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Exp Med*. 2013;210(11):2465–2476. <https://doi.org/10.1084/jem.20122490>.
11. Atarashi K., Tanoue T., Ando M., Kamada N., Nagano Y., Narushima S. et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 2015;163(2):367–380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>.
12. Kobayashi T., Voisin B., Kim D.Y., Kennedy E.A., Jo J.H., Shih H.Y. et al. Homeostatic control of sebaceous glands by innate lymphoid cells regulates commensal bacteria equilibrium. *Cell*. 2019;176(5):982–997.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031>.
13. Stacy A., Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227–228. <https://doi.org/10.1126/science.aat4326>.
14. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>.
15. Sandler N.G., Douek D.C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):655–666. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2848>.
16. Uchimura Y., Fuhrer T., Li H., Lawson M.A., Zimmermann M., Yilmaz B. et al. Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response. *Immunity*. 2018;49(3):545–559. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.004>.
17. Li F., Hao X., Chen Y., Bai L., Gao X., Lian Z. et al. The microbiota maintain homeostasis of liver-resident $\gamma\delta$ T-17 cells in a lipid antigen/CD1d-dependent manner. *Nat Commun*. 2017;7:13839. <https://doi.org/10.1038/ncomms13839>.
18. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202–214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>.
19. Zeng M.Y., Cicalapino D., Varadarajan S., Hellman J., Warren H.S., Cascalho M. et al. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity*. 2016;44(3):647–658. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.006>.
20. Williams W.B., Han Q., Haynes B.F. Cross-reactivity of HIV vaccine responses and the microbiome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):9–14. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000423>.
21. Trama A.M., Moody M.A., Alam S.M., Jaeger F.H., Lockwood B., Parks R. et al. HIV-1 envelope gp41 antibodies can originate from terminal ileum B cells that share cross-reactivity with commensal bacteria. *Cell Host Microbe*. 2014;16(2):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.07.003>.
22. Olin A., Henckel E., Chen Y., Lakshmikanth T., Pou C., Mikes J. et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>.
23. Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C. et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany, NY)*. 2013;5(12):902–912. <https://doi.org/10.18632/aging.100623>.
24. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub4>.
25. Zimmermann P., Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine*. 2018;36(2):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.069>.
26. Kwak J.Y., Lamoué-Smith E.S.N. Can probiotics enhance vaccine-specific immunity in children and adults? *Benef Microbes*. 2017;8(5):657–670. <https://doi.org/10.3920/bm2016.0147>.
27. Maidens C., Childs C., Przemaska A., Dayel I.B., Yaqoob P. Modulation of vaccine response by concomitant probiotic administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):663–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04404.x>.
28. Zens K.D., Chen J.K., Farber D.L. Vaccine-generated lung tissue-resident memory T cells provide heterosubtypic protection to influenza infection. *JCI Insight*. 2016;1(10):e85832. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85832>.
29. Basha S., Surendran N., Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(9):1171–1184. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>.
30. Galindo-Albarran A.O., Lopez-Portales O.H., Gutierrez-Reyna D.Y., Rodriguez-Jorge O., Sanchez-Villanueva J.A., Ramirez-Pliego O. et al. CD8+ T Cells from human neonates are biased toward an innate immune response. *Cell Rep*. 2016;17(8):2151–2160. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.056>.
31. Thome J.J., Bickham K.L., Ohmura Y., Kubota M., Matsuoka N., Gordon C. et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med*. 2016;22(1):72–77. <https://doi.org/10.1038/nm.4008>.
32. Holbrook B.C., D'Agostino Jr. R. B., Parks G.D., Alexander-Miller M.A. Adjuvanting an inactivated influenza vaccine with flagellin improves the function and quantity of the long-term antibody response in a nonhuman primate neonate model. *Vaccine*. 2016;34(39):4712–4717. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.010>.
33. Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Kornienko E.A., Perlovskaya S.G. Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of*

- Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-17-23>.
34. Tao Y., Drabik K.A., Waypa T.S., Musch M.W., Alverdy J.C., Schneewind O. et al. Soluble factors from *Lactobacillus GG* activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C1018–1030. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00131.2005>.
 35. Licciardi P.V., Tang M.L. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*. 2011;12(67):525–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204769/>
 36. De Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr*. 2005;44(7):406–413. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0541-8>.
 37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. *Lactobacillus GG* as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):501–507. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.289>.
 38. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus GG* – host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13(1 Suppl.):S7. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-57>.
 39. Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;11(1):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
 40. Kalyuzhin O.V. Probiotic strains of lactobacilli as immunomodulators: focus on *Lactobacillus Rhamnosus GG*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;9(1):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
 41. Rocha-Ramírez L.M., Hernández-Chiñas U., Moreno-Guerrero S.S., Ramírez-Pacheco A., Eslava C.A. Probiotic Properties and Immunomodulatory Activity of *Lactobacillus* Strains Isolated from Dairy Products. *Microorganisms*. 2021;9(4):825. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040825>.
 42. Kornienko E.A., Drozdova S.N., Serebryanaya N.B. Probiotics as a way to improve the effectiveness of the *Helicobacter pylori* eradication in children. *Farmateka = Pharmateca*. 2005;7(7):68–70. <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5998>.
 43. Mojgan N., Shahali Y., Dadar M. Immune modulatory capacity of probiotic lactic acid bacteria and applications in vaccine development. *Benef Microbes*. 2020;11(3):213–226. <https://doi.org/10.3920/bm2019.0121>.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ekanner@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Булте-рова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maksim_maksimov@mail.ru

Каннер Илья Дмитриевич, студент 3-го курса, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; dwilya4@mail.ru

Лапкин Никита Михайлович, студент 5-го курса, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nikita.n98@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; crie@pccr.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kanner, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Chief External Expert – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kasan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Pofessor of Department of Pharmacology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; maksim_maksimov@mail.ru

Ilya D. Kanner, Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin, Student, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Aleksandr V. Gorelov, Corr. Member of RAS, РАН, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia