

# О повышении эффективности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов посредством дотаций микронутриентов

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

<sup>1</sup> Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, 42

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

При недостаточной обеспеченности рядом микронутриентов (МН) нарушается функционирование систем приобретенного иммунитета, что может негативно сказываться на эффективности и безопасности вакцинации. По результатам клинико-эпидемиологических исследований показано, что при дотации МН перед вакцинацией повышаются ее эффективность (увеличение титра антител к вирусным / бактериальным патогенам) и безопасность (предотвращение недомогания, снижение тяжести течения и смертности от соответствующей инфекции в случае заболевания пациента после вакцинации). **Целью** работы явился анализ доступных к настоящему времени исследований по взаимосвязи обеспеченности МН с результатами вакцинации против бактерий и вирусов. **Заключение.** Дотации МН способствуют формированию адекватного поствакцинального иммунитета и повышению безопасности вакцинации. Применение витаминно-минеральных комплексов является экономически выгодной процедурой, позволяющей снизить риски при вакцинации пациентов с полигиповитаминозами.

**Ключевые слова:** фармакоаналитика, витамины, микроэлементы, эффективность и безопасность вакцинации.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнялась по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (Москва).

© Торшин И.Ю. и соавт., 2022

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., Чучалин А.Г. О повышении эффективности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов посредством дотаций микронутриентов. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 65–75. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2356

# Improving the effectiveness of vaccination against viral and bacterial pathogens through micronutrient supplementation

Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Olga A. Gromova<sup>1</sup> ✉, Valery A. Maksimov<sup>2</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences: ul. Vavilova 42, Moscow, 119333, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Deficiency of certain micronutrients interferes with the functioning of acquired immunity, which may negatively affect the efficacy and safety of vaccinations. The results of clinical and epidemiological studies have shown that micronutrient supplementation before vaccination increases its efficacy (antibody titers against viral/bacterial pathogens) and safety (prevention of malaise, reduction of disease severity and mortality in case of post-vaccination infection). **The aim** of the study was to analyze the currently available studies on the relationship between micronutrient status and the results of vaccination against bacteria and viruses. **Conclusion.** Micronutrient supplementation contributes to the formation of adequate immunity after vaccination and increases the safety of vaccination. Vitamin-mineral complexes represent a cost-effective method to reduce the risks of vaccination in patients with polyhypovitaminosis.

**Key words:** pharmacoanalytics, vitamins, microelements, vaccination efficacy and safety.

**Conflict of interests.** The authors did not declare any conflicts of interests.

**Funding.** The work was carried out according to the state assignment No.0063-2019-0003 “Mathematical methods for data analysis and forecasting” at the Research Equipment Sharing Center “High-Performance Computing and Big Data”, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences (Moscow).  
© Torshin I.Yu. et al., 2022

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Maksimov V.A., Chuchalin A.G. Improving the effectiveness of vaccination against viral and bacterial pathogens through micronutrient supplementation. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 65–75 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2356

В период проведения масштабных кампаний вакцинации актуально помнить о рисках, связанных с возможными осложнениями и / или низкой эффективностью этой процедуры. Выявление пациентов из соответствующих групп риска и проведение их предварительной подготовки позволит добиться наилучших результатов. Например, при вакцинации против COVID-19 (*COroNaVIrus Disease-2019*) пациентов с сахарным диабетом настоятельно рекомендуется предварительная оптимизация гликемического контроля [1].

Важную популяционную группу, в которой ожидается повышение рисков при вакцинации, составляют пациенты с дефицитами тех или иных витаминов и микроэлементов. В масштабах популяций это является насущной проблемой различных разделов медицины. По данным клинико-эпидемиологических исследований, проводимых в России и за рубежом, указывается на преобладание популяционных дефицитов микронутриентов (МН), ассоциированных с повышенным риском хронических коморбидных патологий [2].

Так, по результатам анализа данных, полученных у когорты женщин ( $n = 2\ 141$ ) 20–45 лет из России и стран Западной Европы показано, что у 90 % обследованных наблюдается дефицит одного или нескольких из 12 исследованных витаминов [3]. При этом недостаточная обеспеченность витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, Е, РР, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном была достоверно ассоциирована с хроническим воспалением, артериальной гипертензией, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями свертываемости крови, тромбозом вен нижних конечностей, дислипидемией, ожирением и нарушениями иммунитета [4].

При обследовании популяционной когорты детей и подростков 3–14 лет ( $n = 2\ 587$ ) показано, что обеспеченность всеми 12 витаминами наблюдается у < 5 % участников. Дефицит витаминов А, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Е, РР у детей был достоверно ассоциирован с повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации и иммунитета и др. [5].

Помимо повышения риска хронических коморбидных патологий, дефицит МН отрицательно сказывается на функционировании систем приобретенного иммунитета и, следовательно, может отрицательно влиять на эффективность и безопасность вакцинации. Например, при дотации витаминов А и D во время вакцинации против вируса гриппа отмечено укрепление ослабленного иммунного ответа у мышей с дефицитом этих витаминов [6]. При дотации витаминов у мышей во время вакцинации против пневмококка повышалась иммуногенность и выживаемость после заражения

*Streptococcus pneumoniae* [7]. Замечено также, что МН (селен [8], железо [9], витамины А, Е [10] и др.) могут использоваться в виде наночастиц-адьювантов вакцин, усиливающих поствакцинальный иммунитет.

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 популяции. Дотации МН представляют собой одну из таких экономически целесообразных мер, при которых улучшается иммунный ответ.

В частности, вопросы повышения иммунитета и эффективности вакцинирования весьма актуальны для борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19. При дотации МН (витамины А, D, цинк и др.), кроме прямого противовирусного действия [12], наблюдаются следующие эффекты:

- повышается активность систем врожденного иммунитета против РНК-вирусов [11];
- усиливается поствакцинальный иммунитет против различных вирусов;
- компенсируются хронические коморбидные патологии [13, 14].

В настоящее время отсутствуют надежные научные данные обо всем комплексе последствий использования тех или иных вакцин против COVID-19 среди широких слоев населения. Известны отдельные случаи анафилактического шока после введения первой дозы [15], а процедура вакцинирования ассоциирована также с достаточно болезненными кожными побочными реакциями [16]. С применением некоторых вакцин связаны случаи гибели пожилых пациентов при обязательной вакцинации в домах престарелых в Норвегии [17], а отсутствие тщательно собранной и достоверной информации о побочных эффектах вакцинации против COVID-19 приводит к тому, что весьма большая доля населения (26–83 %) в различных популяционных выборках сомневаются в целесообразности вакцинирования [18, 19].

Новостные материалы, периодически появляющиеся в печати, позволяют предположить, что эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19 может резко снижаться на фоне сочетанных МН-дефицитов (в частности, типичных для детей раннего возраста и пожилых пациентов). Например, после проведения прививочной кампании против COVID-19 в испанском доме престарелых заболели все 78 постояльцев, при этом 7 человек умерли, 4 были госпитализированы в тяжелом состоянии<sup>1</sup>. В резуль-

<sup>1</sup> <https://smotrim.ru/article/2519111>



По сравнению с контрольной выборкой (т. е. исследованиями вакцинации, в которых эффекты витаминов и микроэлементов не рассматривались), публикации по взаимосвязи вакцинации и МН характеризовались преобладанием терминов, указывающих на конкретные механизмы нарушения функционирования систем приобретенного иммунитета, как клеточного, так и гуморального. В частности, при МН-дефицитах нарушается регуляция Т-клеточного иммунитета (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<sup>+</sup> и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>. МН-дефициты (в частности, витамина А) тормозят активацию (GO: 2000516 – активация CD4<sup>+</sup>-Т-клеток) и деление Т-лимфоцитов (GO: 2000563 – деление CD4<sup>+</sup>-Т-клеток), что приводит к дисфункции Т-хелперных лимфоцитов CD4<sup>+</sup>.

При этом нарушается функционирование и Th1-, и Th2-ответов Т-хелперов. Напомним, что первый связан с синтезом гамма-интерферона, активирующего системы защиты против внутриклеточных, бактериальных и вирусных патогенов, а второй – с продукцией IL-4 (GO: 0004913 – рецептор IL-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.

МН-дефициты также приводят к дисфункции цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> (GO: 0043369 – CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, GO: 0043374 – дифференцировка Т-клеток CD8<sup>+</sup>, GO: 0046639 – ингибирование дифференцировки Т-клеток), активность которых необходима для устранения соматических клеток, инфицированных вирусами.

Провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции утяжеляются на фоне МН-дефицита, т. к. МН необходимы для поддержки синергетического взаимодействия приобретенного иммунитета с механизмами врожденного (GO: 0002807 – биосинтез антимикробных пептидов, GO: 0035669 – TRAM-сигнал Toll-рецептора-4, GO: 0004704 – активация NF-κB, GO: 0008384 – активность IκB), нормализации метаболизма провоспалительных простагландинов (GO: 1900139 – ингибирование секреции арахидоновой кислоты, GO: 0031774 – лейкотриеновые рецепторы, GO: 0036101 – катаболизм лейкотриена B<sub>4</sub>, GO: 0004464 – лейкотриен-С<sub>4</sub>-синтаза, GO: 0008116 – простагландин-І-синтаза) и нормализации секреции интерлейкинов (GO: 2001180 – ингибирование секреции IL-10, GO: 0038156 – IL-3, GO: 0042228 – синтез IL-8, GO: 2001184 – секреция IL-12).

Провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции, усугубляемые на фоне МН-дефицита, могут влиять на 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, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона), гипералгезии, гиперактивности, аутизма и других нарушений интеллектуального развития.

Далее последовательно будет рассматриваться взаимосвязь между обеспеченностью различными МН и результатами вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов.

## Витамин А и эффективность вакцинации

Витамин А (ретиноиды) – гормональный фактор, необходимый для роста и дифференциации клеток различных типов. Биологические эффекты ретиноидов реализуются посредством рецепторов RARA, RARB, RARG, ретиноид-Х-рецепторов (RXRA, RXRB, RXRG) и RAR-ассоциированных рецепторов (RORA, RORB, RORC) которые суммарно регулируют экспрессию нескольких тысяч генов-мишеней. Их активность также важна для экспрессии генов белков сурфактанта легких и профилактики хронических заболеваний легких, торможения развития аллергических реакций, снижения смертности от кори, профилактики пороков развития плода и др. [20].

Роль витамина А как стимулятора деления клеток важна для сохранения различных типов лимфоцитов. На рис. 1 наглядно проиллюстрировано взаимодействие между термином, описывающим дефицит витамина А, и терминами, отражающими дисфункцию Т-лимфоцитов. Поддерживая активность Т-хелперов, витамин А косвенно влияет и на активность В-лимфоцитов, продуцирующих антитела. Таким образом, при дефиците этого витамина может существенно нарушиться функционирование систем приобретенного иммунитета, что скажется на эффективности и безопасности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов.

В эксперименте дотации витамина А способствуют повышению титра специфических антител при вакцинации против гриппа и значительно снижают вирусную нагрузку после инфицирования [21]. На фоне дефицита этого витамина при вакцинации происходило снижение уровней IgA-продуцирующих В-лимфоцитов [22], а у новорожденных телят интраназальная вакцина против респираторно-синцитиального вируса (*Respiratory Syncytial Virus* – RSV) вовсе оказалась неэффективной [23].

Также при дефиците витамина А отмечено нарушение желудочно-кишечного иммунитета, стимулируемого рекомбинантной аденовирусной вакциной, а при его приеме *per os* полностью восстанавливалась эффективность вакцинации [24]. Перинатальный дефицит витамина А нарушает адаптивные иммунные ответы на пентавалентную ротавирусную вакцину у новорожденных поросят – только 25 % вакцинированных животных с дефицитом витамина А были защищены от диареи по сравнению со 100%-ной

степенью защиты при вакцинации на фоне дотаций витамина А [25, 26].

Содержание витамина А в рационе питания влияет на иммунную реакцию у телят, вакцинируемых внутримышечно инактивированным коронавирусом крупного рогатого скота BCoV (*Bovine CoronaVirus*). В исследовании в течение 140 дней телят кормили пищей с содержащими высокое (3 300 МЕ / кг в сутки) или низкое (1 100 МЕ / кг в сутки) количество витамина А. После инокуляции BCoV и повторных инъекций у телят 1-й группы индуцировались сывороточные антитела IgG1. При помощи диеты с низким содержанием витамина А компрометировались ответы сывороточного IgG1 на вакцину против коронавируса BCoV и подавлялись ответы, связанные с активностью Т-хелперов – Th2 [27]. Вакцина против пневмококка у мышей с дефицитом витамина А была неэффективна и не приводила к снижению смертности [28].

Эффективность дотаций витамина А для улучшения результатов вакцинации подтверждена также по результатам клинических исследований. При приеме витамина А (10 000 МЕ в неделю *per os* со II триместра до 6 мес. после родов) во время беременности усиливался ответ на вакцину против пандемического штамма H1N1 ( $n = 112$ ) [29]. При дотации витаминов А и D (25 000 и 2 500 МЕ каждые 15 дней соответственно, всего 6 приемов) улучшались результаты вакцинации против вируса гепатита В у детей 7–36 мес. Так, в группе детей, получавших витамины (0 % недостаточного иммунного ответа), уровень антител в сыворотке крови составил  $2\,737 \pm 2\,492$  ед. / л, у не получавших витамины (11 % недостаточного иммунного ответа;  $p = 0,040$ ) –  $1\,200 \pm 1\,142$  ед. / л [30].

При комбинированном приеме витаминов А (1 500 МЕ в сутки) и D (500 МЕ в сутки) улучшался ответ на вакцину BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*) у младенцев, показывая формирование более устойчивого иммунитета против туберкулеза [31]. Даже при однократных дотациях витамина А (15 мг вместе с вакциной) повышалась безопасность пятивалентной вакцины «дифтерия–полиомиелит–столбняк–грипп В–гепатит В» [32], а также улучшался и иммунный ответ (уровень антител) на пероральную вакцину против вируса полиомиелита [33] и вакцину против дифтерии [34].

По данным метаанализа 5 исследований показан дозозависимый эффект дотаций витамина А на смертность после вакцинации против кори – вакцинация оказалась на 85 % эффективной (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 83–87), а смертность от кори снизилась на 62 % (95%-ный ДИ – 19–82) [35]. Таким образом, при приеме витамина А улучшается иммунный ответ на вакцинацию против многих вирусных и бактериальных патогенов.

## Витамин D и результативность вакцинации

Витамин D, наиболее часто применяемый в виде холекальциферола ( $D_3$ ), циркулирует в крови в виде 25-гидроксивитамина ( $25(OH)D_3$ ), из которого по мере необходимости синтезируется активная

«гормональная» форма (1,25-дигидроксивитамин  $D_3$ , или  $1,25(OH)_2D_3$ ). Активация одноименных рецепторов (VDR) посредством  $1,25(OH)_2D_3$  изменяет транскрипцию > 2 000 генов человека. Воздействие витамина  $D_3$  на иммунитет происходит при участии Toll-рецепторов – TLR2, TLR4 и включает регуляцию деления Т-хелперов, дифференцирование В-клеток, модуляцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , синтез антимикробных и противовирусных пептидов (кателицидина, дефенсина) и др. [36] (рис. 2). Разностороннее участие витамина D в поддержке функционирования клеток системы приобретенного иммунитета указывает на важность адекватной обеспеченности этим витамином для повышения эффективности и безопасности вакцинации.

Недостаточность витамина D ( $25(OH)D_3 < 20$  нг / мл сыворотки крови) ассоциирована с более низкими уровнями антител при вакцинировании против гепатита В [37]. Дотации витаминов А и D способствовали повышению уровней антител при вакцинации против гриппа у детей с недостаточностью обоих витаминов ( $p < 0,001$ ) [38].

По данным метаанализа 4 исследований по вакцинации ( $n = 2\,367$ ; возраст – 3 года – 80 лет) показаны более низкие уровни серопротекции против вируса гриппа А/Н3N2 у лиц с защитным титром антител до вакцинации и через 21–28 дней после нее при наличии у пациентов недостаточности витамина D (серопротекция составила 72 % при допустимом значении 70 %). У пациентов с нормальными уровнями  $25(OH)D_3$  серопротекция составила 80 % (отношение (ОШ) – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,43–0,91;  $p = 0,01$ ) [39]. Интересно отметить, что витамин  $D_3$  характеризуется самостоятельным противовирусным влиянием, сопоставимым с эффектами некоторых вакцин, на примере папилломавирусной инфекции [40].

## Об использовании фолатов и других витаминов группы В для нутрициальной поддержки вакцинации

Витамины группы В необходимы для поддержания энергетического метаболизма и роста клеток. В частности, фолаты, пиридоксин (витамин  $B_6$ ) и цианкобаламин (витамин  $B_{12}$ ) необходимы для поддержания метилирования ДНК, что делает их важнейшими факторами роста клеток. Как известно, недостаточность фолатов ассоциирована с нарушениями роста форменных элементов крови, в т. ч. эритроцитов и лейкоцитов. При дефиците фолатов во время беременности ухудшаются не только процессы дифференциации и роста клеток, что приводит к многочисленным порокам развития плода, но и иммунный ответ [14]. Влияние фолатов на рост лимфоцитов обуславливает эффекты приема фолиевой кислоты после вакцинации. При дотации фолиевой кислоты во время беременности улучшались иммунокомпетенция и титры антител даже через 5 лет после вакцинации новорожденных против гепатита В ( $n = 1\,461$ ), что достоверно повышало устойчивость к гепатиту В (ОШ – 1,10; 95%-ный ДИ – 1,03–1,17;  $p = 0,001$ ) [41].

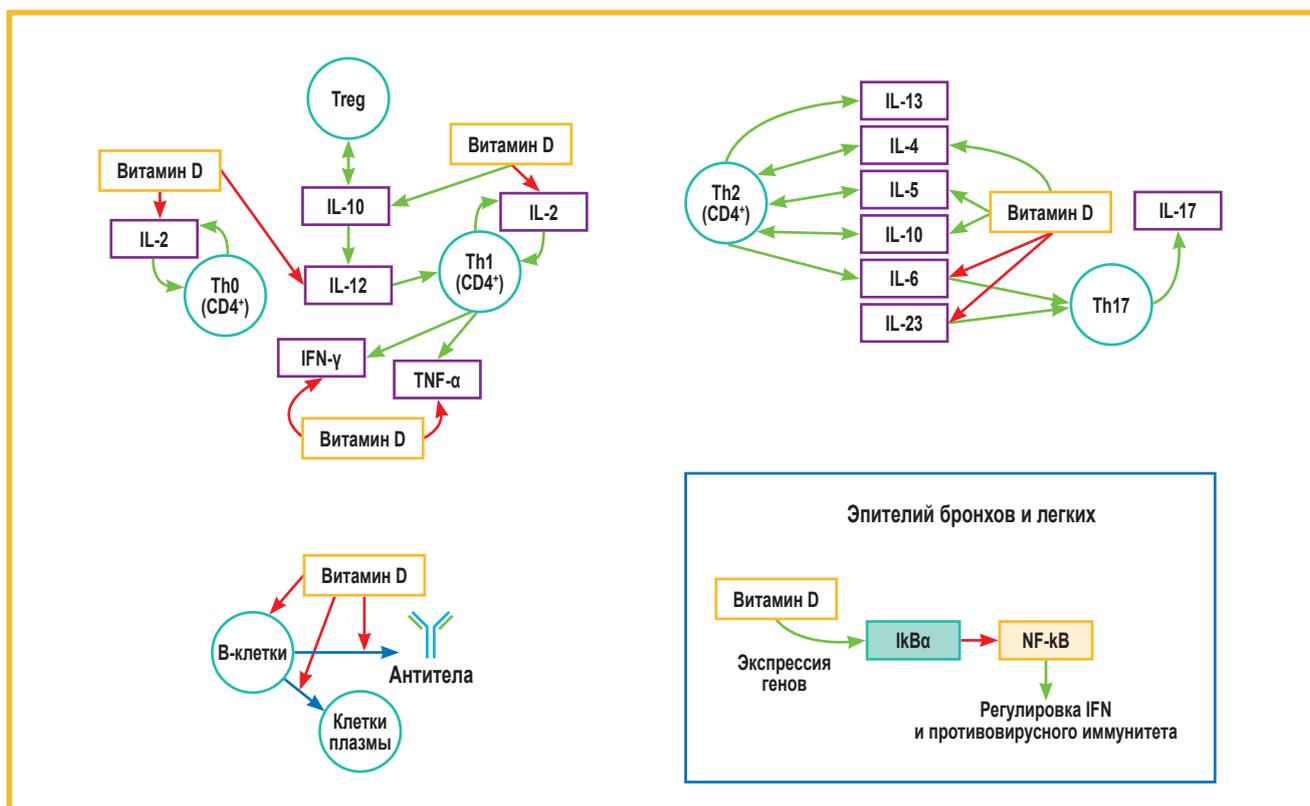


Рис. 2. Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы

Примечание: Treg – регуляторные T-клетки; TNF-α фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; IFN – интерферон.

Figure 2. Vitamin D and its effects on the functioning of the immune system

У лиц с железодефицитной анемией (уровень гемоглобина < 110 г / л, 11–14-я недели беременности) во время беременности и послеродовом периоде при дотации витаминно-минерального комплекса, фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub> и железа отмечено улучшение ответа на вакцину против вируса гриппа А. В течение всей беременности и 3 мес. после родов участницы были рандомизированы в группы приема 250 мкг в сутки B<sub>12</sub> + 60 мг в сутки железа + 400 мкг в сутки фолиевой кислоты. Женщины были иммунизированы вакциной против пандемического гриппа А(Н1N1) на сроке 26–28 нед. В начале исследования у 26 % женщин был установлен дефицит витамина B<sub>12</sub> (< 150 пмоль / л), у 40 % – его недостаточность (150–220 пмоль / л), у 43 % – повышенный метилмалоновый альдегид (ММА > 271 нмоль / л), у 31 % – существенно повышенный уровень гомоцистеина (> 10 мкмоль / л). При дотации данного витаминно-минерального комплекса увеличивался уровень Н1N1-специфических антител IgA в крови и молозиве у матерей и снижался уровень С-реактивного белка у младенцев по сравнению с таковыми показателями у лиц группы плацебо [42].

### Цинк и эффективность вакцинации

Общеизвестно, что ионы цинка являются кофакторами многих ферментов и других белков (> 1 200 белков протеома человека) [43]. Более половины известных Zn-связывающих белков являются транскрипцион-

ным факторами с доменом типа «цинковый палец», которые участвуют в регуляции экспрессии практически каждого гена человека. Нарушения активности цинк-зависимых сигнальных путей вследствие дефицита цинка связаны с врожденными нарушениями иммунитета, эндокринными патологиями и другими аномалиями развития [43]. Доказательные исследования подтверждают целесообразность использования препаратов цинка для снижения общей длительности острых респираторных заболеваний (грипп, аденовирусные инфекции и др.), в т. ч. для купирования у пациента отдельных симптомов (насморк, заложенность носа, першение в горле, охриплость, кашель, боли в мышцах) [44, 45].

В эксперименте при дефиците цинка ухудшался гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В у мышей, уменьшая способность Т-лимфоцитов к делению [46]. При дефиците цинка в рационе снижался гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию VCG у крыс, тогда как при нормальной обеспеченности цинком (30 мг / кг в сутки в течение 17 нед.) нормализовалось деление Т-лимфоцитов [47]. Показано влияние цинк-дефицитной диеты (10 мг / кг в сутки) на иммунный ответ после вакцинации против гепатита В – отмечено 8-кратное снижение уровня антител к вирусу гепатита В (741 МЕ / л; 95%-ный ДИ – 0–10 000) по сравнению с животными, обеспеченными цинком (5 791 МЕ / л; 95%-ный ДИ – 558–10 000 МЕ / л; *p* < 0,05) [48].

Выявлена взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке и титром антител, производимых вакциной против столбняка у детей (ОШ – 1,84; 95%-ный 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 [49].

Дотации цинка (5 мг в сутки) и пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG,  $10^{10}$  КОЕ в сутки) 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. Детям в возрасте 6 и 10 нед. были введены 2 дозы вакцины. У детей, получавших цинк и пробиотик ( $n = 137$ ), сероконверсия (процент лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) составила 39,4 % ( $n = 54$ ). В группе плацебо ( $n = 135$ ) число детей с сероконверсией составило всего 37 (27,4 %) [50].

### Селен и вакцинация

Селен необходим для биосинтеза антиоксиданта глутатиона и 21 селен-содержащих белка протеома человека, участвующих в функционировании Т-лимфоцитов [51]. Дотации селена усиливают иммунные ответы, вызываемые вакциной против вируса птичьего гриппа у кур: уровни антител IgM и IgY были достоверно выше у цыплят, которые получали дрожжи, обогащенные селеном [52].

Дотация обогащенных селеном дрожжей благотворно влияла на формирование иммунитета в результате вакцинирования против гриппа взрослых в возрасте 50–64 лет, характеризующихся сниженными уровнями селена ( $< 110$  нг / мл плазмы крови). Дотации селена дозозависимо увеличивали деление Т-лимфоцитов. При инфицировании Т-лимфоцитов вирусами гриппа в культуре Т-лимфоциты от пациентов, получавших селен, характеризовались более выраженным откликом уровней IL-8 (+ 169 % при дотации Se 100 мкг в сутки) и IL-10 (+ 317 % при дотации Se 200 мг в сутки) [53].

Дотации селена влияют на иммунный ответ на вакцину против гепатита В у пациентов с СД2. Вакцина против гепатита В (20 мкг, день 0, 10, 21) вводилась внутрь дельтовидной мышцы после приема 200 мкг в сутки селена или плацебо. Защитный уровень антител был достигнут в 23 (74,2 %) случаях в группе принимавших селен, и только в 15 (48,4 %) случаях в группе плацебо ( $p = 0,037$ ). Средние уровни антител составили  $1\,233,75 \pm 163,45$  ед. / л в группе принимавших селен и  $144 \pm 69,29$  ед. / л – в контроле [54].

### Железо и вакцинация

Показано влияние воздействия свинца и дефицита железа в рационе на иммунный ответ после вакцинации против столбняка у крыс. Недостаточность же-

леза ассоциирована с более низкими уровнями гемоглобина и железа в сыворотке крови и со сниженной активностью дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты (ALAD), которая синтезирует предшественник гемоглобина порфибилиноген. Также при недостаточности железа отмечено значительное снижение специфических IgM, а уровни Т-лимфоцитов типа CD8<sup>+</sup> увеличиваются, что указывает на нарушение Т-клеточно-опосредованных слизистых и гуморальных иммунных ответов на фоне недостаточности железа [55].

Железодефицитная 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 уровень гемоглобина во время вакцинации являлся наиболее сильным предиктором уровня антител к возбудителю дифтерии ( $p = 0,0071$ ), коклюша-IgG ( $p = 0,0339$ ), коклюшного нитчатого гемагглютина-IgG ( $p = 0,0423$ ), IgG к пневмококку ( $p = 0,0129$ ) в ответ на применение соответствующих вакцин [56].

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 в сутки элементарного железа в составе fumarata железа) в составе МН-комплекса. При этом все дети получали смесь МН 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 у детей, получавших fumarat железа, отмечено повышение уровня антител IgG к кори ( $p = 0,0415$ ), сероконверсии ( $p = 0,0531$ ) и avidности (сила кооперативных взаимодействий антиген / антитело) для антител IgG ( $p = 0,0425$ ) по сравнению с таковыми показателями в группе плацебо. Показано, что при коррекции дефицита железа в раннем младенчестве может улучшиться ответ на вакцинацию против дифтерии, пневмококка и кори [56].

### Марганец и вакцинация

Дотации марганца улучшали иммунокомпетентность бройлеров после вакцинации против *Salmonella enteritidis*. Вакцинированные бройлеры, получавшие аргинин и рацион, обогащенный марганцем, характеризовались более высокими уровнями Т-хелперов, Т-цитотоксических, активированных Т-цитотоксических и гуморальных антител IgM [57].

### Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты при вакцинации

На рис. 1 показано, что провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции взаимосвязаны с метаболизмом провоспалительных простагландинов (GO: 1900139 – ингибирование секреции арахидоновой кислоты, GO: 0031774 – лейкотриеновые

рецепторы, GO: 0036101 – катаболизм лейкотриена B<sub>4</sub>, GO: 0004464 – лейкотриен-С<sub>4</sub>-синтаза, GO: 0008116 – простагландин-І-синтаза). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (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 в сутки эйкозапентаеновой кислоты и 1,1 г в сутки докозагексаеновой кислоты или плацебо с 25-й недели беременности до 3,5 мес. лактации. Прием омега-3 ПНЖК был связан с более высокими уровнями Th1-ассоциированного цитокина CXCL11 ( $p < 0,05$ ) и повышением титров IgG к токсинам дифтерии ( $p = 0,01$ ) и столбняка ( $p = 0,05$ ) [58].

На практике коррекцию МН-статуса лучше всего осуществлять посредством премиксов для обогащения продуктов питания (каша, суп, овощное пюре, компот, сок и др.) витаминами и микроэлементами. 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, дозировка МН, состав которых выбран с учетом результатов исследований, цитируемых в настоящей статье, позволит поддержать функционирование систем приобретенного иммунитета и улучшить качество вакцинации.

## Заключение

Вакцинация против специфических штаммов вирусных и бактериальных патогенов считается наиболее эффективным подходом к противоинфекционной защите на уровне популяций. Вакцинация направлена на активацию приобретенного иммунитета, что подразумевает выработку достаточного уровня 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. При обогащении продуктов питания специализированными премиксами отмечаются следующие эффекты:

- устранение популяционного дефицита МН;
- профилактика хронических коморбидных патологий, известных как «болезни цивилизации»;
- контроль над респираторными вирусными инфекциями;
- повышение эффективности 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 отмечено, что коморбидные патологии в любом возрасте, особенно у пожилых, сопровождаются сочетанным дефицитом многих МН. При вакцинировании таких групп населения без МН-поддержки возможно не только снижение иммунного ответа, но и развитие недомоганий и осложнений после вакцинации. При сопровождении вакцинации дотациями МН отмечается повышение титров антител к вирусу, снижение смертности и тяжести течения инфекции в случае заражения.

## Литература / References

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. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108266.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. Иваново: А-Гриф; 2012. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. [25 moments of molecular pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking]. Ivanovo: A-Grif; 2012 (in Russian).
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. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21859412> / Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. [Micronutrient sufficiency and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 13 (2): 5–15. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21859412>
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. Доступно на: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/736/736> / 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]. *Meditsinskiy alfavit.* 2018; 2 (21): 6–19. DOI: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/736/736> (in Russian).
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 имени Г.Н. Сперанского.* 2015; 94 (6): 68–78. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=349&section=4476> / Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O. et al. [Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large scale sample of patients through data mining]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2015; 94 (6): 68–78. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=349&section=4476> (in Russian).
6. Surman S.L., Penkert R.R., Jones B.G. et al. Vitamin supplementation at the time of immunization with a gold-adapted influenza virus vaccine corrects poor mucosal antibody responses in mice deficient for vitamins A and D. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016; 23 (3): 219–227. DOI: 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. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01576.
8. 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. DOI: 10.1155/2020/8874288.
9. Behzadi M., Vakili B., Ebrahimezhad A., Nezafat N. Iron nanoparticles as novel vaccine adjuvants. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021; 159: 105718. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105718.
10. Patel S., Akalkotkar A., Bivona J.J. 3<sup>rd</sup> 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): 352–362. DOI: 10.1111/imm.12614.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
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. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078. / 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.* 2021; 14 (2): 191–211. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078 (in Russian).
13. Dring J.C., Forma A., Chilimoniuk Z. et al. Essentiality of trace elements in pregnancy, fertility, and gynecologic cancers-A state-of-the-art review. *Nutrients.* 2021; 14 (1): 185. DOI: 10.3390/nu14010185.
14. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez L.J. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 463. DOI: 10.3390/nu13020463.
15. Abi Zeid Daou C., Natout M.A., El Hadi N. Biphasic anaphylaxis after exposure to the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (10): 6027–6029. DOI: 10.1002/jmv.27109.
16. Farinazzo E., Ponis G., Zelin E. et al. Cutaneous adverse reactions after mRNA COVID-19 vaccine: early reports from North-East Italy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35 (9): e548–551. DOI: 10.1111/jdv.17343.
17. Wyller T.B., Kittang B.R., Ranhoff A.H. et al. Nursing home deaths after COVID-19 vaccination. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2021; 141. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0383.
18. Khubchandani J., Macias Y. COVID-19 vaccination hesitancy in Hispanics and African-Americans: a review and recommendations for practice. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021; 15: 100277. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100277.
19. Qunaibi E.A., Helmy M., Basheti I., Sultan I. A high rate of COVID-19 vaccine hesitancy in a large-scale survey on Arabs. *Elife.* 2021; 10: e68038. DOI: 10.7554/eLife.68038.
20. Torshin I.Y., 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): 577–587. DOI: 10.1134/S1054661815040252.
21. Torshin I.Y., 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 Recognit. Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
22. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2020; 30 (2): 262–274. DOI: 10.1134/S1054661820020157.
23. 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): 146–163. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021. / 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.* 2020; 13 (2): 146–163. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 (in Russian).
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрушвили Н.К. и др. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования. *Медицинский алфавит.* 2019; 1 (1): 59–69. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. [Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research]. *Meditsinskiy alfavit.* 2019; 1 (1): 59–69. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69 (in Russian).
25. 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): 1631–1636. DOI: 10.1002/oby.22929.
26. 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): 2521–2524. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.025.
27. 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. DOI: 10.1038/s41598-019-51684-x.
28. Kaufman D.R., De Calisto J., Simmons N.L. et al. Vitamin A deficiency impairs vaccine-elicited gastrointestinal immunity. *J. Immunol.* 2011; 187 (4): 1877–1883. DOI: 10.4049/jimmunol.1101248.
29. Kandasamy S., Chattha K.S., Vlasova A.N., Saif L.J. Prenatal vitamin A deficiency impairs adaptive immune responses to pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq®) in a neonatal gnotobiotic pig model. *Vaccine.* 2014; 32 (7): 816–824. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.039.
30. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0082966.
31. 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): 1353–1362. DOI: 10.2460/ajvr.74.10.1353.
32. 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): 6264–6268. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.069.
33. 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): 1968–1975. DOI: 10.1093/jn/nxy228.
34. 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): 259–262. DOI: 10.3760/CMA.J.ISSN.0253-9624.2011.03.014 (in Chinese).
35. 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): 130–135. DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60008-0.
36. Newton S., Owusu-Agyei S., Filteau S. et al. Vitamin A supplements are well tolerated with the pentavalent vaccine. *Vaccine.* 2008; 26 (51): 6608–6613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.037.
37. 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): 321–325. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601325.
38. 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): 2192–2195. DOI: 10.1093/jn/129.12.2192.

39. 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. DOI: 10.1093/ije/dyq021.
40. Alonso N., Zelzer S., Eibinger G., Herrmann M. Vitamin D metabolites: analytical challenges and clinical relevance. *Calcif. Tissue Int.* 2022; 1–20. DOI: 10.1007/s00223-022-00961-5.
41. 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): 475–491. DOI: 10.1007/s00394-020-02261-w.
42. Patel N., Penkert R.R., Jones B.G. et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A and D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses.* 2019; 11 (10): 907. DOI: 10.3390/v11100907.
43. 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. DOI: 10.3390/nu10040409.
44. 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 D<sub>3</sub> for the treatment of warts in children. *Pediatr. Dermatol.* 2020; 37 (5): 853–859. DOI: 10.1111/pde.14280.
45. 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): 2478–2484. DOI: 10.1080/21645515.2018.1482168.
46. Siddiqua T.J., Ahmad S.M., Ahsan K.B. et al. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation during pregnancy and postpartum improves B<sub>12</sub> status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55 (1): 281–293. DOI: 10.1007/s00394-015-0845-x.
47. Kumari D., Garg S., Bhawrani P. Zinc homeostasis in immunity and its association with preterm births. *Scand. J. Immunol.* 2022; 95 (4): e13142. DOI: 10.1111/sji.13142.
48. Read S.A., Obeid S., Ahlenstiel C., Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv. Nutr.* 2019; 10 (4): 696–710. DOI: 10.1093/advances/nmz013.
49. Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (6): CD001364. DOI: 10.1002/14651858.cd001364.pub4.
50. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0073461.
51. 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. DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.002.
52. 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. DOI: 10.1016/j.hepres.2006.01.012.
53. 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.048.
54. 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): 273–279. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.116.
55. Lin Y., He F., Lian S. et al. Selenium status in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022; 14 (5): 952. DOI: 10.3390/nu14050952.
56. 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. DOI: 10.1016/j.vetimm.2020.110089.
57. 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): 407–415. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.003.
58. 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): 603–606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3762230/>
59. Yathapu S.R., Kondapalli N.B., Srivalliputtur 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): 144–152. DOI: 10.1080/1547691X.2020.1773973.
60. 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. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01313.
61. Burin Junior A.M., Fernandes N.L.M., 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): 2160–2168. DOI: 10.3382/ps/pey570.
62. Furuholm C., Jenmalm M.C., Fälth-Magnusson K., Duchén K. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal ω-3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. *Pediatr. Res.* 2011; 69 (3): 259–264. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182072229.

Поступила: 24.05.21

Принята к печати: 04.10.22

Received: May 24, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

## Информация об авторах / Authors Information

**Торшин Иван Юрьевич** – к. ф.-м. н., к. х. н., старший научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Института фармакоинформатики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: [tiy135@yahoo.com](mailto:tiy135@yahoo.com) (Author ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

**Ivan Yu. Torshin**, Candidate of Physics & Mathematics, Candidate of Chemistry, Senior Researcher, Department of Intellectual Systems, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: [tiy135@yahoo.com](mailto:tiy135@yahoo.com) (Author ID: 7003300274; SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

**Громова Ольга Алексеевна** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com) (SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

**Olga A. Gromova**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com) (SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

**Чучалин Александр Григорьевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: [pulmomoskva@mail.ru](mailto:pulmomoskva@mail.ru) (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

**Alexander G. Chuchalin**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50;

e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

**Максимов Валерий Алексеевич** — д. м. н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профес-

сионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 680-05-99; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

**Valeriy A. Maksimov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Dietology and Nutrition, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 680-05-99; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

#### Участие авторов

**Торшин И.Ю.** — научная идея, концепция статьи, написание текста, статистическая обработка, редактирование

**Громова О.А.** — концепция статьи, дизайн исследования, написание текста

**Максимов В.А.** — общая концепция исследования, редактирование

**Чучалин А.Г.** — общая концепция исследования, редактирование

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

#### Authors Contribution

**Torshin I.Yu.** — scientific idea, article concept, text writing, statistical processing, editing

**Gromova O.A.** — article concept, study design, text writing

**Maksimov V.A.** — general concept of the study, editing

**Chuchalin A.G.** — general concept of the study, editing

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