

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-12

Перспективные иммуномодулирующие эффекты бактериальных лизатов в профилактике и лечении острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей

А.А. Заплатников¹, Е.В. Каннер², И.Д. Каннер³, А.А. Гирина⁴, И.М. Фарбер⁵, М.Л. Максимов^{1,6}¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия³МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия⁴БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия⁵ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия⁶КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболеваемость гриппом и острыми респираторными инфекциями (ОРИ) продолжает расти, в том числе из-за ограниченных возможностей иммунопрофилактики наиболее распространенных инфекций органов дыхания — острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Предпринимаются попытки уменьшить восприимчивость детей к возбудителям инфекций органов дыхания за счет рационального применения неспецифических иммунопрофилактических средств, среди которых особое место занимают бактериальные лизаты (БЛ). Ключевыми особенностями БЛ, способствующими их применению для профилактики вирусных инфекций, являются активация врожденного иммунного ответа, предотвращение чрезмерной воспалительной реакции, стимулирование адаптивного иммунного ответа. БЛ содержат фрагменты инактивированных штаммов различных патогенных бактерий, имеющих значение в этиологии ОРИ. Получение лизатов штаммов бактерий возможно путем механического или химического лизиса.

В статье обсуждаются результаты доклинических и клинических исследований БЛ, высказываются предположения о рациональности дальнейшего изучения фармакодинамических эффектов БЛ в рамках современной концепции «тренированного иммунитета». Авторы приходят к заключению, что БЛ как индуктор тренированного иммунитета при рационально подобранной схеме применения сможет способствовать предотвращению респираторных инфекций как в условиях пандемии COVID-19, так и в постпандемический период.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые респираторные инфекции, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, тренированный иммунитет, иммунопрофилактика, бактериальный лизат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заплатников А.А., Каннер Е.В., Каннер И.Д., Гирина А.А., Фарбер И.М., Максимов М.Л. Перспективные иммуномодулирующие эффекты бактериальных лизатов в профилактике и лечении острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(3):290–297. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-12.

Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in the prevention and treatment of acute and recurrent respiratory infections in children

A.A. Zaplatnikov¹, E.V. Kanner², I.D. Kanner³, A.A. Girina⁴, I.M. Farber⁵, M.L. Maximov^{1,6}¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation⁴Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation⁶Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

The incidence of influenza and acute respiratory infections (ARI) continues to grow, including due to limited opportunities for immunoprophylaxis of the most common respiratory infections, in particular, acute respiratory viral infections (ARVI). Attempts are being made to reduce the children susceptibility to respiratory pathogens through the rational use of nonspecific immunoprophylactic agents, among which bacterial lysates (BL) occupy a special place. BL key patterns, contributing to the prevention of viral infections, are innate immune response activation, excessive inflammatory response prevention, adaptive immune response stimulation. BL contain fragments of inactivated various pathogenic bacteria strains that are important in the ARI etiology. Obtaining lysates of bacterial strains is possible by mechanical or chemical lysis.

The article discusses the results of preclinical and clinical studies on BL, as well as suggests the expediency of further study concerning the BL pharmacodynamic effects within the modern concept of trained immunity. The authors conclude that BL as a trained immunity inducer according to the rationally selected regimen can contribute to the respiratory infections' prevention both during COVID-19 pandemic and post-pandemic period.

KEYWORDS: acute respiratory infections, acute respiratory viral infections, influenza, trained immunity, immunoprophylaxis, bacterial lysate.

FOR CITATION: Zaplatnikov A.L., Kanner E.V., Kanner I.D., Girina A.A., Farber I.M., Maximov M.L. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in the prevention and treatment of acute and recurrent respiratory infections in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):290–297 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-12.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость гриппом и острыми респираторными инфекциями (ОРИ) продолжает расти. Так, в Российской Федерации за 2022 г. было зарегистрировано 42,2 млн случаев заболеваний. Это на 10% больше, чем в 2021 г. (38,4 млн) и на 42% больше, чем в 2019 г. (29,8 млн) [1]. Причин столь высоких показателей заболеваемости на современном этапе несколько. В первую очередь необходимо отметить ограниченные возможности активной специфической иммунопрофилактики наиболее распространенных инфекций органов дыхания — острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), т. к. эффективные и безопасные вакцины разработаны только против гриппа. Нельзя также не обратить внимание на социальные, экономические и экологические факторы, такие как рост численности населения, глобализация, значительный рост международных авиаперевозок, а также стихийные бедствия, которые могут привести к неблагоприятным условиям, способствующим развитию инфекционных заболеваний [2–4].

Из-за ограниченности арсенала эффективных средств специфической профилактики и лечения ОРВИ и их последствий обсуждаемые вопросы все еще представляют собой нерешенные проблемы для детей и других уязвимых групп населения [5–7]. Младенцы и дети дошкольного возраста, перенесшие тяжелые ОРВИ, подвержены повышенному риску развития гиперреактивности дыхательных путей и в конечном счете снижению дыхательной функции на более поздних этапах жизни [8]. Учитывая все перечисленное, в последние десятилетия предпринимаются попытки уменьшить восприимчивость детей к возбудителям инфекций органов дыхания и, как следствие, снизить заболеваемость респираторными инфекциями за счет рационального применения неспецифических иммунопрофилактических средств, среди которых особое место занимают бактериальные лизаты [9, 10].

ХАРАКТЕРИСТИКИ АДАПТИВНОГО И ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА

Хотя вакцины максимально эффективны против того штамма возбудителя, против которого они были изначально разработаны, но менее результативны против его вариантов, нельзя забывать, что внедрение вакцинации в повседневную медицинскую практику — одно из наиболее значимых событий XX в., оказавшее большое влияние на снижение смертности и содействие росту численности населения [11, 12].

Традиционно механизм действия вакцин связывали с формированием адаптивного иммунитета, который ограничивается высокоэффективной протекцией против антигенов, представленных в вакцинном препарате, и имеет отсроченный ответ [11]. Однако в последнее десятилетие

исследования показали, что иммунный ответ после вакцинации может частично опираться и на медиаторы врожденного иммунитета, что получило название «тренированный иммунитет» [11, 13]. Тренированный иммунитет представляет собой функциональное состояние врожденного иммунного ответа и характеризуется долгосрочным эпигенетическим перепрограммированием клеток врожденного иммунитета [14].

При адаптивном иммунитете антиген-специфический ответ связан с выработкой антител и образованием долгоживущих В- и Т-лимфоцитов путем рекомбинации генов и клональной экспансии, в то время как формирование тренированного иммунитета основано на быстром перепрограммировании циркулирующих клеток врожденного иммунитета и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), обитающих в костном мозге. ГСК проходят дифференцировку, превращаясь в мультипотентные и гранулоцитарно-макрофагальные предшественники, которые впоследствии, после созревания, преобразуются в моноциты, циркулирующие в кровотоке, и тканевые макрофаги. Эпителиальные стволовые клетки также были идентифицированы как часть тренированного иммунитета наряду с дендритными и эндотелиальными клетками, а также натуральными киллерами (НК) (рис. 1) [15].

Тренировка врожденного иммунитета основана на неспецифической стимуляции клеток врожденного иммунитета частицами бактериального, грибкового или вирусного происхождения. Особо следует отметить, что инициация формирования тренированного иммунитета происходит при взаимодействии макроорганизма не только с различными патогенами, но и с их молекулярными структурами — молекулами универсальной патогенности (PAMP). При этом тренированный иммунитет не имеет специфического характера по отношению к конкретному возбудителю, а направлен против всех инфекционных агентов, обладающих указанными молекулярными структурами. Так, например, взаимодействие моноцитов человека с β -глюканом (компонент клеточной стенки *Candida albicans*) индуцирует тренированный иммунитет не только против грибов, но и против бактерий, вирусов и даже паразитов [16, 17]. Кроме того, было замечено, что тренировка человеческих моноцитов, индуцированная хитином из *Saccharomyces cerevisiae*, приводит к повышенной способности уничтожать не только грибковые (*Candida albicans*), но и такие бактериальные возбудители, как *Staphylococcus aureus* или *Escherichia coli*, по сравнению с необученными человеческими моноцитами [16, 18]. Предполагается, что тренированный врожденный иммунитет может иметь адаптивный характер, а также формировать некоторую память. Эти процессы происходят независимо от Т- и В-клеток. Феномен тренированного врожденного иммунитета сопровождается

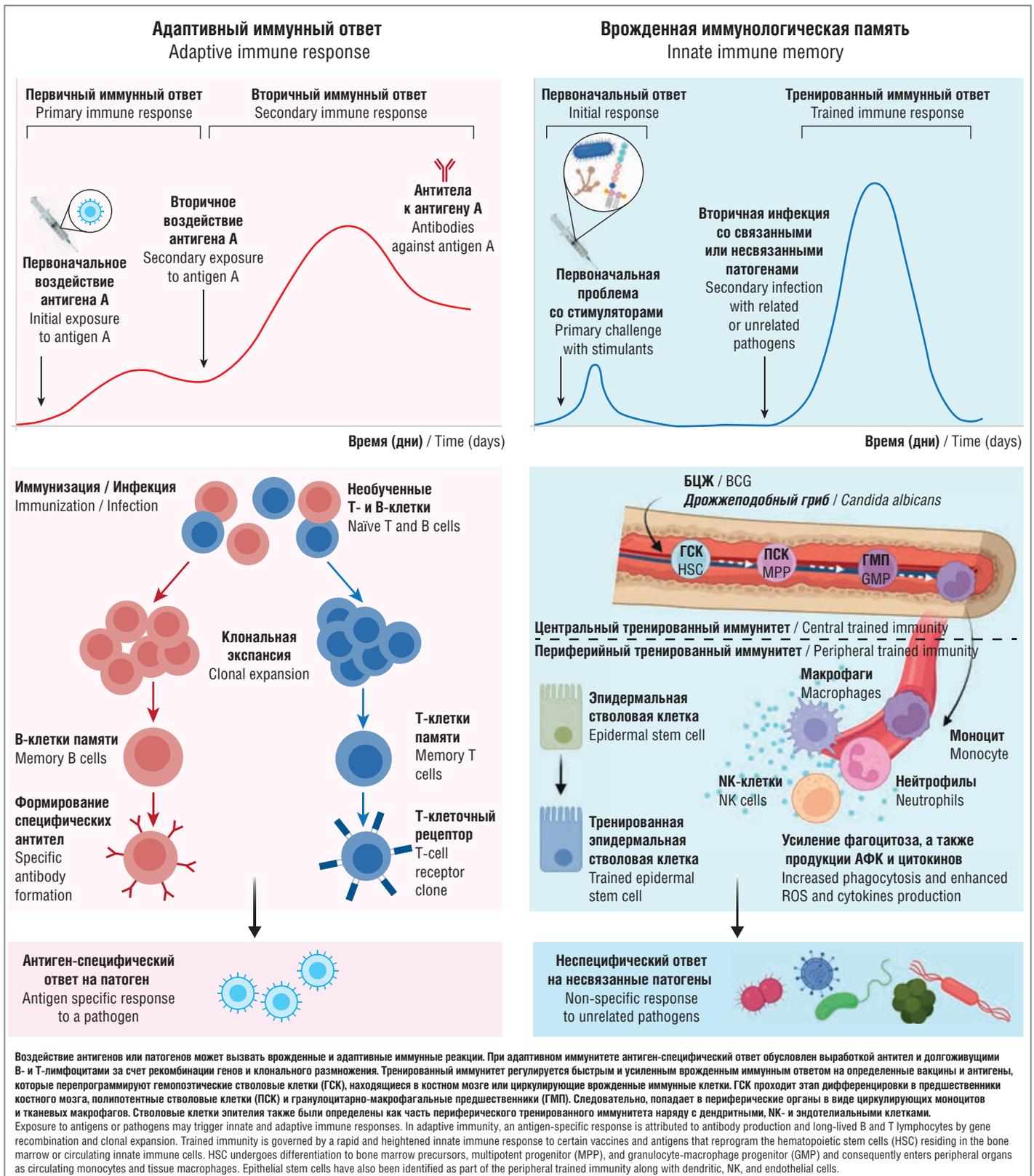


Рис. 1. Адаптивный и тренированный иммунный ответ [15]
Fig. 1. Adaptive and trained immune response [15]

эпигенетическими механизмами, включающими модификацию гистонов и реконфигурацию хроматина, а также, скорее всего, связан с метилированием ДНК или модуляцией экспрессии микроРНК и/или длинной некодирующей РНК. Это приводит к перепрограммированию функции моноцитов, макрофагов или NK, что вы-

ражается в изменении внутриклеточной иммунной сигнализации и ремоделировании клеточного метаболизма от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу. Таким образом, клетки врожденного иммунитета способны «приобретать» повышенную способность реагировать на определенные стимулы [16, 17].

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Предрасположенность детей грудного и раннего возраста к ОРВИ является результатом физиологической незрелости компонентов системного и местного иммунного ответа и, возможно, неоптимального комплексного взаимодействия между микробиотой и эффекторами иммунной системы [18, 19]. Поэтому в детском возрасте желательнее использовать иммунотерапию, способную модулировать иммунный ответ, воздействуя как на иммунные клетки и пути, так и на микробиоту кишечника [20]. Как врожденное, так и адаптивное звено иммунной системы проходят длительный период постнатального созревания (рис. 2).

Нейтрофилы новорожденных обладают недостаточной бактерицидной активностью [18, 20, 21]. Доля NK-клеток в пуповинной крови не снижена, но их продукция интерферона γ (INF- γ) и цитотоксическая активность слабее [22, 23]. Более низкая эффективность дендритных клеток (ДК) способствует поддержанию Th2-превалирования, связанного с повышенной внутриутробной продукцией интерлейкинов (interleukin, IL) 4 и IL-10 [18]. Дисбаланс Th1/Th2 сохраняется в течение первых лет жизни, повышая восприимчивость к тяжелым вирусным инфекциям [18, 20, 21]. У новорожденных также описана сниженная мобилизация предшественников ДК из костного мозга, связанная со слабой активацией путей INF I типа, низкой секрецией цитокинов и снижением способности представлять антигены Т-клеткам. Эти не-

достатки, по крайней мере частично, связаны со снижением экспрессии поверхностных белков, участвующих в презентации антигенов: основных молекул комплексов гистосовместимости II (МНС II), а также CD40 и CD86 кофакторов. Нативные Т-клетки имеют неспецифические рецепторы, реагирующие на широкий спектр пептидов, в отличие от высокоспецифичных антигенных рецепторов зрелых Т-клеток [24, 25]. Это объясняет дефектную выработку антигенспецифических нейтрализующих антител В-лимфоцитами в ответ на антигены инфекционных возбудителей. Кроме того, антигенпредставляющим В-лимфоцитам не хватает МНС II и костимулирующих сигналов CD40 и CD86, что приводит к неэффективному взаимодействию с Т-клетками и переключению изотипов антител. Все это определяет низкие титры защитных антител, которые достигают достаточного уровня только в последующие периоды постнатальной жизни [18].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ

Данные о том, что воздействие микроорганизмов в раннем возрасте может оказывать защитное действие, позволили предположить, что продукты или метаболиты, связанные с жизнедеятельностью микроорганизмов, такие как пребиотики, пробиотики и бактериальные лизаты (БЛ), могут способствовать профилактике острых и рекуррентных инфекций респираторного тракта, а также профилактике возникновения атопических за-

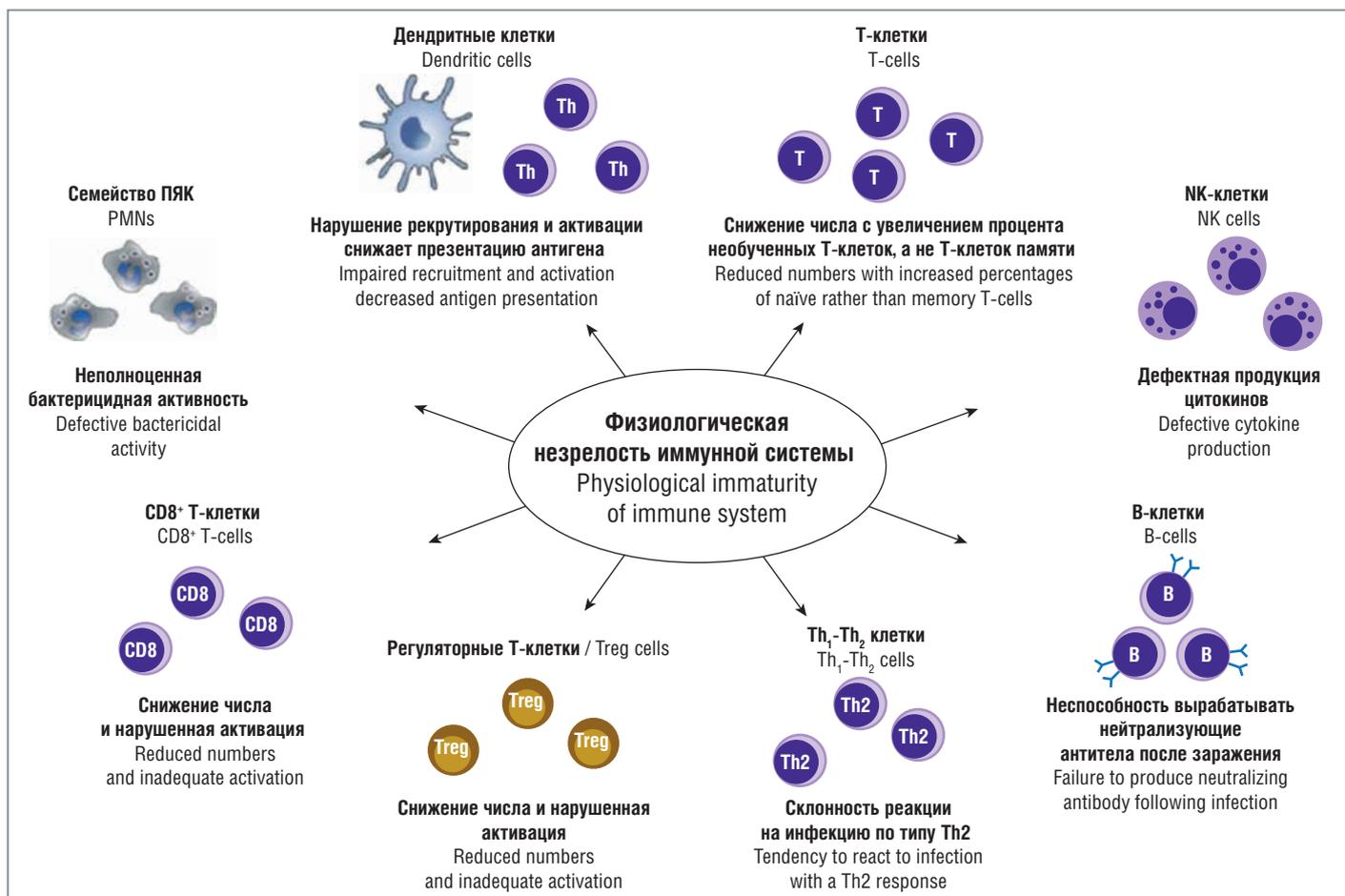


Рис. 2. Возрастные особенности иммунитета у детей [18]

Fig. 2. Age-related patterns of immunity in children [18]

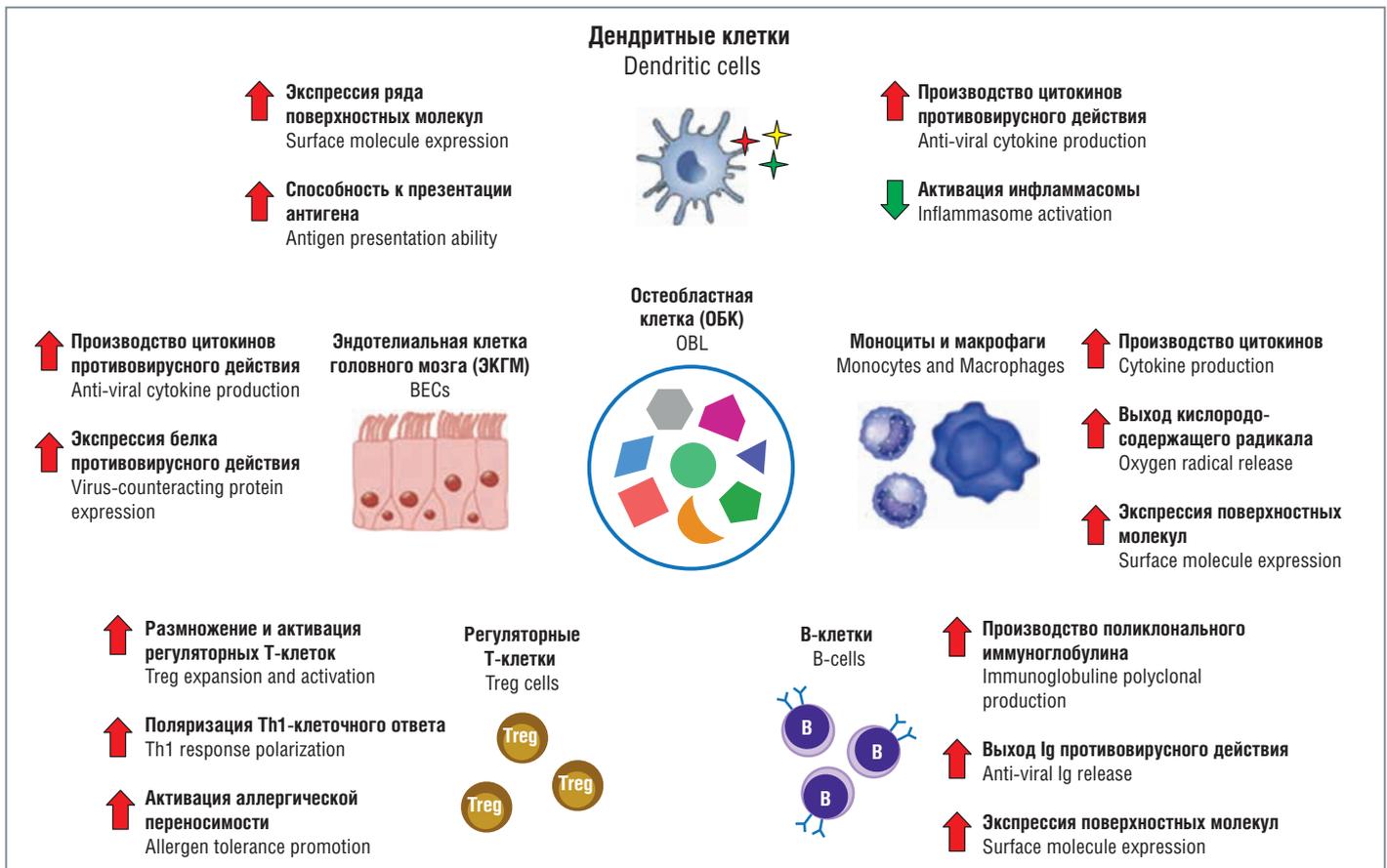


Рис. 3. Механизм действия БЛ [19]

Fig. 3. Bacterial lysate mechanism of action [19]

болеваний путем «гетерологичной иммуномодуляции» естественных защитных сил организма [9]. Эти препараты опосредованно оказывают иммуномодулирующее действие, обеспечивая эффективную терапию пациентов с острыми и рекуррентными респираторными инфекциями [8–10, 26–30].

При попадании в организм антигены БЛ захватываются и распознаются рецепторами распознавания образов иммунных клеток слизистой оболочки, включая дендритные клетки. Затем они проникают в лимфатические узлы и кровотоки и запускают каскад иммунных реакций, приводящих к активации нейтрофилов, циркулирующих моноцитов, тканевых макрофагов, а также к инициации механизмов адаптивного иммунитета. Последнее сопровождается синтезом и продукцией антител (в том числе и относящихся к секреторному иммуноглобулину А) к тем бактериальным антигенам, которые входят в состав БЛ. Одновременно стимулируется выработка противовирусных цитокинов, включая $INF-\gamma$, усиливается хемотаксис нейтрофилов, модулируется соотношение $Th1/Th2$, что в свою очередь нормализует адекватность иммунных реакций. В соответствии с этим у пациентов, получавших БЛ, в мокроте культивировалось меньше бактериальных колоний [31]. Ключевыми особенностями БЛ, способствующими их применению для профилактики вирусных инфекций, являются: активация врожденного иммунного ответа, предотвращение чрезмерной воспалительной реакции, стимулирова-

ние адаптивного иммунного ответа [19]. Исследования, проведенные *in vitro*, на экспериментальных животных и животных моделях, показывают, что БЛ способны изменять активность различных клеток, включая ДК, моноциты-макрофаги, В-клетки, Т-регуляторные и эпителиальные клетки дыхательных путей (рис. 3) [19].

Бактериальные лизаты содержат полученные путем механического или химического воздействия лизаты различных штаммов инактивированных патогенных видов респираторных бактерий, играющих роль в этиологии ОРВИ. О высокой клинико-иммунологической эффективности, хорошей переносимости и безопасности поливалентного механического БЛ Исмиген® у детей с острыми, рекуррентными и хроническими заболеваниями органов дыхания свидетельствуют результаты представленных публикаций, в том числе метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) и систематических обзоров. В его состав входят продукты механического лизиса возбудителей, которые наиболее часто вызывают бактериальные поражения органов дыхания: *Streptococcus pneumoniae* (серотипы: TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, тип В, *Neisseria catarrhalis*)¹. Интересно, что по сравнению с другими методами лизиса механический лизис не изменяет структуру антигенов: это обеспечивает получение препарата, обладающего превосходными анти-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Исмиген®, РУ ЛП-002210 от 30.08.2013 г. (Электронный ресурс). URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a1b38069-54bc-48b7-a856-f1fb15018c37 (дата обращения: 11.06.2023).

генными свойствами. Таким образом, препарат Исмиген® индуцирует специфическую иммуностимуляцию против всех входящих в него бактериальных штаммов, являющихся наиболее частой причиной бактериальных респираторных инфекций [32, 33]. Поливалентный механический БЛ Исмиген® (ПМБЛ Исмиген®) выпускается в таблетках для сублингвального применения и разрешен для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта у детей от 3 лет и у взрослых¹.

Механизмы, лежащие в основе потенциальных эффектов иммунной тренировки, приводящих к защите от тяжелых инфекций органов дыхания, продолжают активно изучаться [34].

Данные наиболее актуальных исследований позволяют предположить различные механизмы участия БЛ в формировании тренированного иммунитета.

Так, в ходе недавнего плацебо-контролируемого исследования БЛ с участием младенцев было показано, что снижение частоты и/или продолжительности респираторных инфекций, вызванное БЛ, было связано с иммунными изменениями, свидетельствующими о тренировке врожденного иммунитета [35]. В исследовании N.M. Trow et al. [35] мононуклеарные клетки периферической крови человека, полученные от младенцев, подвергались *ex vivo* воздействию БЛ (или плацебо), а затем воздействию бактерий, имитирующих липополисахарид (ЛПС). В культурах, подвергшихся воздействию БЛ, повышение уровня IFN-сигнализации сопровождалось перестройкой сети, приводящей к усилению координации экспрессии TLR4 с генами, связанными с IFN-путем, разделением TNF и IFN- γ (которые потенциально синергично усиливают воспалительные последствия) на отдельные модули экспрессии; уменьшением размера/сложности основного модуля провоспалительной сети, содержащего IL-1, IL-6 и CCL3. Наконец, в группе БЛ наблюдалось снижение способности к ЛПС-индуцированной продукции воспалительных цитокинов IL-6 и TNF. Таким образом, иммунная тренировка была связана с ослаблением потенциально патогенного воспаления.

С другой стороны, особенностью использования препарата Исмиген® является требование исключительно сублингвального приема таблеток¹. Считается, что сублингвальный способ приема ПМБЛ позволяет улучшить контакт иммуногенных компонентов БЛ со слизистой ротовой полости, а также предупреждает воздействие ферментов желудка и кишечника и в результате обеспечивает более высокую клинико-иммунологическую эффективность препарата [33]. Согласно последним исследованиям G. Migliore et al. [36] ПМБЛ способен увеличивать экспрессию молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и E-кадгерин, а также экспрессию амфирегулина, фактора роста, способного поддерживать пролиферацию эпителиальных клеток бронхиального дерева. В этом же исследовании получены данные о том, что ПМБЛ способствовал экспрессии *de novo* человеческого β -дефензина-2 в бронхиальных эпителиальных клетках, основного антимикробного пептида, придавая этим клеткам прямую антимикробную активность. Более того, стимулированные ПМБЛ клетки эпителия бронхиального дерева подавали сигналы для увеличения выработки IL-22 врожденными лимфоидными клетками через IL-23, что может дополнительно способствовать высвобождению эпителиальными клетками антимикробных пептидов.

Этим данным, полученным в опытах *in vitro*, соответствовали результаты экспериментов с участием здоровых добровольцев, согласно которым концентрация как IL-23, так и антимикробных пептидов (человеческого β -дефензина-2 и LL-37) увеличилась в слюне здоровых добровольцев после сублингвального введения ПМБЛ. В целом эти результаты указывают на то, что данный путь введения ПМБЛ может поддерживать целостность барьера слизистой оболочки и стимулировать механизмы антимикробной активности в эпителиальных клетках дыхательных путей [36].

Кроме того, эффективность механического бактериального лизата Исмиген® подтверждает метаанализ, основанный на результатах контролируемых РКИ влияния ПМБЛ на предотвращение эпизодов ОРИ, который включал 3 РКИ, проведенные у детей с рекуррентными и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания (345 детей, из них Исмиген был использован у 192 детей, плацебо получали 153 ребенка). По результатам субанализа указанных исследований у детей показано статистически значимое снижение заболеваемости респираторными инфекциями в группе лечения (ПМБЛ). При этом отмечено, что относительный риск эпизода ОРИ у детей, получавших препарат Исмиген®, составил -2,2 (95% ДИ, $p=0,00$) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных авторы высказывают предположение о том, что развитие протективного эффекта БЛ до конца не изучено, может быть обусловлено пока еще не описанными механизмами. Следовательно, может оказаться невозможным четко определить единый механизм, ответственный за благотворное действие БЛ против вирусных инфекций. Однако это не уменьшит его профилактического эффекта у пациентов, подверженных риску повторных инфекций дыхательных путей.

Следует подчеркнуть, что Исмиген® как индуктор тренированного иммунитета при рационально подобранной схеме применения сможет способствовать предотвращению респираторных инфекций как в условиях пандемии COVID-19, так и в постпандемический период. Это должно стать предметом тщательно спланированных РКИ, где Исмиген® выступит как препарат, уже зарекомендовавший себя в качестве действенного и безопасного средства профилактики и лечения острых, рекуррентных и рецидивирующих инфекций дыхательных путей. В ходе предполагаемых РКИ целесообразно уделить внимание не только показателям клинической эффективности, но и лабораторным маркерам тренированного иммунитета, отражающим эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета и их предшественников. В этом отношении представляют интерес фармакодинамические эффекты БЛ в рамках концепции тренированного иммунитета, активно изучаемого в последнее десятилетие. Использование особенностей тренированного иммунитета становится особенно актуальным для борьбы с новыми инфекциями, такими как COVID-19, требует понимания путей, ответственных за опосредование этого иммунологического феномена, и того, какой тренирующий агент (агенты) вызывает эти позитивные иммунологические реакции наиболее эффективно.

Литература / References

1. Щербакoвa E.M. Заболеваемoсть населения России, 2021–2022 гoды. Демоскоп Weekly. 2023;985–986. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2023/0985/barom04.php> (дата обращения: 20.06.2023). [Shcherbakova Ye.M. Morbidity rate in the population of Russia, 2021–2022. Demoscope Weekly. 2023;985–986. (Electronic resource.) URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2023/0985/barom04.php> (access date: 06.20.2023) (in Russ.).]
2. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309–318. DOI: 10.1179/2047773215y.0000000030.
3. Peignier A., Parker D. Trained immunity and host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*. 2020;22(12):e13261. DOI: 10.1111/cmi.13261.
4. Bloom D.E., Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol*. 2019;10:549–549. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00549.
5. Ballarini S., Arduoso L., Ortega Martell J.A. et al. Can bacterial lysates be useful in prevention of viral respiratory infections in childhood? The results of experimental OM-85 studies. *Front Pediatr*. 2022;10:1051079. DOI: 10.3389/fped.2022.1051079.
6. Frickmann H., Jungblut S., Hirche T.O. et al. The influence of virus infections on the course of COPD. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2012;2(3):176–185. DOI: 10.1556/EuJMI.2.2012.3.2.
7. Stokes J.R., Bacharier L.B. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):156–162. DOI: 10.1016/j.anai.2020.05.018.
8. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170133. DOI: 10.1183/16000617.0133-2017.
9. Feleszko W., Ruszczynski M., Zalewski B.M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(2):200–206. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.10.006.
10. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. и др. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):96–101. [Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Gluhareva N.S. et al. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatrics*. 2016;95(6):96–101 (in Russ.).]
11. Peignier A., Parker D. Trained immunity and host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*. 2020;22(12):e13261. DOI: 10.1111/cmi.13261.
12. Plotkin S.L., Plotkin S.A. A Short History of Vaccination. In: Plotkin's *Vaccines*. 2018:1–15.e18.
13. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355–356. DOI: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
14. Ochando J., Mulder W.J.M., Madsen J.C. et al. Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(1):23–37. DOI: 10.1038/s41581-022-00633-5.
15. Joseph J. Trained Immunity as a Prospective Tool against Emerging Respiratory Pathogens. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(11):1932. DOI: 10.3390/vaccines10111932.
16. Rusek P., Wala M., Druszczyńska M., Fol M. Infectious Agents as Stimuli of Trained Innate Immunity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):456. DOI: 10.3390/ijms19020456.
17. Netea M.G., Joosten L.A.B., Latz E. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):427–436. DOI: 10.1126/science.aaf1098.
18. Rizzetto L., Ifrim D.C., Moretti S. et al. Fungal chitin induces trained immunity in human monocytes during cross-talk of the host with *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*. 2016;291(15):7961–7972. DOI: 10.1074/jbc.M115.699645.
19. Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin Transl Allergy*. 2020;10:17. DOI: 10.1186/s13601-020-00322-1.
20. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
21. Sly P.D., Holt P.G. Role of innate immunity in the development of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):127–131. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834487c6.
22. Renz H., Holt P.G., Inouye M.I. et al. An exposome perspective: early life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):24–40. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.015.
23. Rossi G.A., Colin A.A. Respiratory syncytial virus-host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(4):320–331. DOI: 10.1111/pai.12716.
24. Holt P.G., Mok D., Panda D. et al. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1176–1182. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.035.
25. Chiu C., Openshaw P.J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat Immunol*. 2015;16(1):18–26. DOI: 10.1038/ni.3056.
26. Lan F., Zhang N., Gevaert E. et al. Viruses and bacteria in Th2-biased allergic airway disease. *Allergy*. 2016;71(10):1381–1392. DOI: 10.1111/all.12934.
27. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14.
28. Braido F., Tarantini F., Ghiglione V. et al. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(3):335–345.
29. Dumas A., Bernard L., Poquet Y. et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
30. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J. et al. Probiotics, prebiotics, and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):3. DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6.
31. Huang Y., Pei Y., Qian Y. et al. A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:877124. DOI: 10.3389/fmed.2022.877124.
32. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
33. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Свиницкая В.И. и др. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):284–291. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291. [Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Svintsitskaya V.I. et al. Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):284–291 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291.
34. Калюжин О.В., Андрoнова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):108–113. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200554BCG. [Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):108–113 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200554.
35. Troy N.M., Strickland D., Serralha M. et al. Protection against severe infant lower respiratory tract infections by immune training: mechanistic studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(1):93–103. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.01.001.
36. Sidoti Migliore G., Campana S., Barberi C. et al. Mechanical bacterial lysate enhances antimicrobial barrier mechanisms in human airway epithelial cells. *J Leukoc Biol*. 2022;113(5):535–540. DOI: 10.1093/jleuko/qiad003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Каннер Екатерина Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 6-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Фарбер Ирина Михайловна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6919-6732.

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.06.2023.

Поступила после рецензирования 04.07.2023.

Принята в печать 25.07.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Neonatology named after V.V. Gavryushev, Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Ekaterina V. Kanner — Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Ilya D. Kanner — 6th-year student of Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics with the Faculty of Immunology and Allergology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Irina M. Farber — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6919-6732.

Maxim L. Maximov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Preventive Medicine and Public Health Organization, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; Chief Consultant Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical University — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 13.06.2023.

Revised 04.07.2023.

Accepted 25.07.2023.