

УДК 571.27

ИНДУКЦИЯ ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ БЦЖ: НЕДАВНИЕ ДАННЫЕ И МНЕНИЯ

© 2024 г. И. В. Алексеенко^{1, 2}, Л. Г. Кондратьева^{1, 2, *}, И. П. Чернов², Е. Д. Свердлов^{1, **}

¹ Научно-исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

² Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова
Российской академии наук, Москва, 117997 Россия

*e-mail: liakondratyeva@yandex.ru

**e-mail: edsverd@gmail.com

Поступила в редакцию: 28.05.2024 г.

После доработки: 02.07.2024 г.

Принята к публикации: 01.08.2024 г.

Разработанная в начале XX в. для защиты от туберкулеза бацилла Кальметта–Герена (БЦЖ, *Bacillus Calmette–Guerin*) — одна из наиболее широко используемых вакцин в мире. Оказалось, что эта вакцина, вдобавок к защите от туберкулеза, снижает также риск различных других инфекций. В процессе борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19 выяснилось, что вакцинированные БЦЖ медицинские работники имели более низкие показатели выявления вируса SARS-CoV-2 по сравнению с не вакцинированными людьми. Это происходит, по-видимому, благодаря формированию тренированного иммунитета (ТРИМ) и неспецифического защитного эффекта (НЗЭ, non-specific effects), которые, скорее всего, объясняются эпигенетическим и метаболическим перепрограммированием клеток врожденного иммунитета, называемым тренированным иммунитетом. НЗЭ открывает перспективы разработки будущих терапевтических средств, которые будут защищать от непредвиденных пандемий. Кроме того, индукторы ТРИМ открывают новые перспективы в повышении эффективности стандартных вакцин путем их включения в составы вакцин для усиления как специфических, так и неспецифических иммунных ответов.

Ключевые слова: вакцины, БЦЖ, тренированный иммунитет, врожденная иммунная система, эпигенетические модификации.

DOI: 10.31857/S0016675824120022 **EDN:** WAVTHU

ГОРЬКИЙ ОПЫТ ПАНДЕМИИ COVID-19. ВРЕМЯ МЕЖДУ ПОЯВЛЕНИЕМ SARS-COV-2 И ЭФФЕКТИВНОЙ ВАКЦИНОЙ

Несмотря на принятие многими странами решительных мер, пандемию COVID-19 не удалось сдержать, и осенью — зимой 2020 г. многие страны Северного полушария пережили вторую волну инфекции. Клинический спектр COVID-19 неоднороден: около 40% инфицированных людей не проявляли или почти не проявляли симптомов, тогда как у меньшинства инфицированных развивалась тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, вплоть до летального исхода [1]. Полагают [2, 3], что инфекция SARS-CoV-2 станет эндемичной, и в дальнейшем вспышки будут происходить, например, в холодное время года. В последнее время, кроме того, сообщалось об эффективности ряда вакцин против COVID-19 (см., например, недавний метаанализ [4]). Тем не менее за

время, прошедшее между появлением вируса и эффективной вакцинацией во всем мире, COVID-19 причинил страдания и смерть миллионам людей, а также привел к катастрофическим экономическим последствиям. Вакцинация остается самой реалистичной надеждой обуздать распространение вируса.

Важнейшим уроком, извлеченным из истории с COVID-19, является понимание, что при появлении новой пандемии потребуются несколько месяцев, прежде чем можно будет найти эффективный способ вакцинации, произвести достаточное количество доз и распространить среди населения развитых стран, и гораздо больше времени, чтобы вакцинировать все население мира. Время между появлением вируса и эффективной всемирной вакцинацией будет периодом страданий и смертей миллионов людей, а также катастрофических экономических последствий [5]. Поэтому остро стоит

вопрос о неспецифической к конкретному патогену профилактической защите. В процессе пандемии COVID-19 были предложены альтернативные подходы к профилактике заболевания. И, естественно, возникла идея использовать известные свойства некоторых старых вакцин вызывать защиту от инфекций, отличающихся от заболевания, для защиты от которого они были созданы [6]. Вакцины, содержащие живые аттенуированные микроорганизмы, в частности, бацилла Кальметта — Герена (БЦЖ, *Bacillus Calmette–Guerin*), вакцины против кори, паротита и краснухи (КПК, *Measles, mumps and rubella*, MMR) и оральная вакцина против полиовируса (ОПВ, *oral polio vaccine*, OVP) по ряду наблюдений способны снижать смертность среди детей, помимо защиты от целевых заболеваний [7, 8]. Этот эффект получил название неспецифического защитного эффекта (НЗЭ, *non-specific effects*) [9].

ЗАЩИТА, ИНДУЦИРОВАННАЯ БЦЖ

Эпидемиологические обследования показали, что вакцинация БЦЖ значительно снижает младенческую смертность, что не может быть объяснено только снижением заболеваемости туберкулезом [9]. БЦЖ-индуцированная защита, по-видимому, обусловлена эффектами, в частности, против инфекций дыхательных путей [10], что также позже было подтверждено в рандомизированных исследованиях у взрослых [11, 12]. Эти клинические испытания были дополнены экспериментальными исследованиями, в которых изучались механизмы, с помощью которых БЦЖ вызывает эти защитные эффекты. Были получены данные, свидетельствующие о том, что в эту защиту вовлечен врожденный иммунитет и соответствующие клетки [13, 14]. Оказалось, что функциональные изменения моноцитов связаны с транскрипционным, эпигенетическим и метаболическим перепрограммированием предшественников миелоидных клеток у лиц, привитых БЦЖ [15]. Стало ясным, что долгосрочные изменения в фенотипе клеток врожденного иммунитета после вакцинации БЦЖ представляют собой то, что получило название “тренированный иммунитет” (ТРИМ). Имеются данные о том, что ТРИМ является (по крайней мере частично) механизмом, с помощью которого вакцинация БЦЖ вызывает защиту против вирусных инфекций [16]. В результате была выдвинута гипотеза о том, что вакцинация БЦЖ может использоваться в качестве профилактической меры против инфекции SARS-CoV-2.

Несколько эпидемиологических исследований давали основание считать, что в странах с программой вакцинации БЦЖ наблюдается более низкое число случаев заражения COVID-19 и более низкий уровень смертности [17–19]. Однако демографические, этнические и генетические различия

между населением в разных странах, а также ряд других особенностей [20], различающих разные популяции, вызывают систематическую ошибку в таких анализах.

Гипотеза о профилактике COVID-19 с помощью БЦЖ получила поддержку благодаря исследованию [17]. Была исследована заболеваемость, вызванная инфекциями SARS-CoV-2 в большой когорте медицинских работников из системы здравоохранения Лос-Анджелеса. Почти треть добровольцев, участвовавших в исследовании, ранее прошли вакцинацию БЦЖ, которая сопровождалась заметно меньшим количеством (30–40%) диагнозов COVID-19, положительных результатов ПЦР-тестов с обратной транскрипцией COVID-19 и серопозитивных тестов на анти-SARS-CoV-2. Было показано, что вакцинация БЦЖ связана с меньшей заболеваемостью COVID-19, несмотря на то, что вакцинированная группа была немного старше и имела больше сопутствующих заболеваний. Симптомы, связанные с COVID-19, также были заметно менее тяжелыми в группе, вакцинированной БЦЖ, чем в невакцинированной. Интересно, что внутренний контроль показал, что такие положительные эффекты не были вызваны другими вакцинами, такими как вакцины против гриппа, менингококка или пневмококка, поэтому эффект, по-видимому, относится к иммунизации БЦЖ. Следует, однако, сказать, что число людей, которые не были вакцинированы против гриппа, было слишком малым, чтобы делать однозначные выводы [17]. Недавнее обследование лиц, привитых БЦЖ в течение последних двух лет [21], и одно клиническое исследование медицинского персонала, получившего вакцинацию БЦЖ во время первой фазы пандемии [22], согласуются с представлением о защитном действии БЦЖ против инфекции SARS-CoV-2.

Появившиеся в конечном счете вакцины на основе РНК от BioNtech-Pfizer и Moderna и российская аденовирусная вакцина “Гам-КовидВак” обеспечивают более 90% защиты от COVID-19, в том числе у пожилых людей [4, 23, 24]. Третья вакцина, основанная на аденовирусной платформе от Oxford-AstraZeneca, так же, по-видимому, обеспечивает защиту не менее 60% [4, 23]. Однако период перед их появлением является предостережением и аргументом в пользу необходимости продолжения исследований БЦЖ и других вакцин, вызывающих неспецифический защитный эффект. БЦЖ и, возможно, другие живые аттенуированные вакцины могли бы стать промежуточной вакцинацией в период между появлением нового патогена и разработкой конкретной вакцины, чтобы уменьшить страдания населения как от самой болезни, так и от ее экономических последствий.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, УПРАВЛЯЮЩИЕ ТРЕНИРОВАННЫМ ИММУНИТЕТОМ

Человека от инфекций защищают две ветви иммунной системы: врожденный и адаптивный иммунитет (для недавнего обзора см. [25]). Первый обеспечивает постоянную защиту от патогенов, в то время как второй запоминает характеристики индивидуальных патогенов, с которыми человек уже сталкивался. Традиционные вакцины нацелены на индукцию адаптивной иммунной системы антигенами определенных патогенов и требуют специальной вакцины для каждого нового патогена. Врожденная иммунная система, в свою

очередь, играет ключевую роль в первичной обороне организма, пока активируется специфический (адаптивный) иммунный ответ. Она представляет собой набор механизмов, которые реагируют быстро и неспецифически на угрозы. Долгосрочные изменения в фенотипе клеток врожденного иммунитета могут привести к формированию ТРИМ. При первоначальном воздействии патогена или вакцины, индуцирующих ТРИМ (рис. 1), клетки врожденного иммунитета подвергаются метаболической перестройке и эпигенетическому перепрограммированию, приводя к усиленному и ускоренному ответу на вторичную гетерологичную стимуляцию.

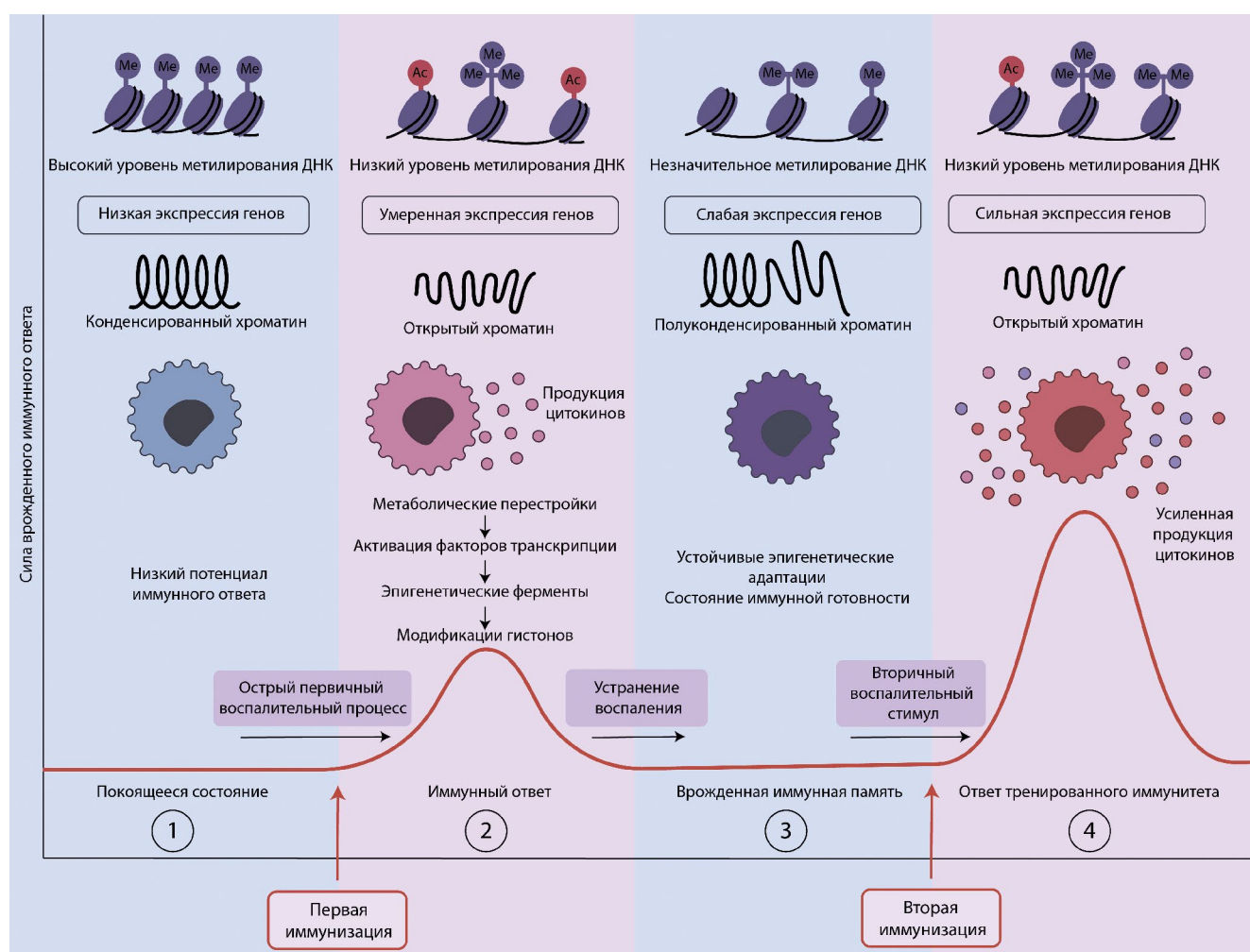


Рис. 1. Тренированный иммунитет опосредован метаболической и эпигенетической перестройкой в клетках врожденного иммунитета, что приводит к увеличению транскрипции генов и защите хозяина от гетерологичных патогенов. После первого контакта с живым или живым ослабленным патогеном врожденный иммунный ответ приходит в “тренированное” состояние, готовое к усилению после второй инфекции. Наивная, нестимулированная клетка (1) демонстрирует сильно конденсированный хроматин. Ее первичная стимуляция приводит к эпигенетическим модификациям хроматина (таким как ацетилирование гистонов (Ac) или метилирование (Me)), которые способствуют разворачиванию хроматина и облегчают транскрипцию генов (2). Эти эпигенетические изменения могут сохраняться или могут быть устранены лишь частично после прекращения действия раздражителя (3) и, таким образом, могут генерировать устойчивую и запоминаемую врожденную иммунную память, реализуемую в ответ на вторичный воспалительный стимул (4) (по мотивам [5, 26, 27]).

Эпигенетическое перепрограммирование БЦЖ включает модификации гистонов, в частности приобретение активирующих меток H3K27ac и H3K4me3, снижение уровня метилирования гистонов (а именно репрессивной метки H3K9me3 на промоторах генов провоспалительных цитокинов, таких как IL6, TNFA и IL1B). Ацетилирование гистонов приводит к раскрытию хроматина. После инициирования в костном мозге клетки сохраняют метки ацетилирования на протяжении всей дифференцировки в лимфоидную или миелоидную линию, способствуя миелопоэзу [28].

После первого контакта с БЦЖ клетки претерпевают долгосрочные метаболические и эпигенетические изменения, приводящие к усилению иммунных реакций на последующие не связанные с ними стимулы. Изменения в уровнях метаболитов определяют активность ферментов модификации гистонов. Важные изменения происходят в системах гликолиза, окислительного фосфорилирования (OXPHOS), цикла ТСА и липидного обмена. Индукция тренированного иммунитета также определяется на уровне метилирования ДНК в клетках врожденного иммунитета. Показано, что у вакцинированных БЦЖ лиц, у которых успешно развился ТРИМ, наблюдалась значительная потеря метилирования ДНК в промоторах генов, связанных с иммунитетом, по сравнению с невосприимчивыми [29].

Метаболические и эпигенетические процессы, участвующие в возникновении ТРИМ, тесно взаимосвязаны. Метаболическая перестройка поддерживает потребности в энергии и промежуточных метаболитах для эпигенетических и геномных изменений и напрямую модулирует активность эпигенетических ферментов.

ТРИМ, индуцированный БЦЖ, непосредственно влияет и на адаптивный иммунный ответ: тренированные моноциты продуцируют значительно больше провоспалительных медиаторов, таких как TNF, IL-1β и IL-6, а также проявляют повышенную экспрессию МНС-II, костимулирующих молекул (CD80/CD86) и повышают уровень аэробного гликолиза [30, 31]. Вследствие этого ТРИМ изменяет пластичность Т-клеток и может смещать баланс между Th1 и Th2 в сторону формирования цитотоксического Th1-ответа и между Treg и Th17 в сторону активации воспалительных реакций через Th17. Усиленная продукция IFN-γ Th1-клетками и IL-17 Th17-клетками может взаимно влиять на функцию клеток врожденного иммунитета. Было показано, что выработка IFN-γ индуцирует ТРИМ в тканевых резидентных макрофагах [31]. В исследовании [32] было обнаружено, что применение вакцины БЦЖ предотвращает антителозависимое усиление инфекции после вакцинации против респираторного синцитиального вируса (RSV, respiratory syncytial virus) за счет формируемого ею

ТРИМ и индукции изменений в Т-клетках. Авторы полагают, что БЦЖ, вводимая вскоре после рождения с последующей вакцинацией от RSV, может индуцировать тренированные макрофаги, тканевые резидентные Т-клетки памяти и специфические цитотоксические Т-лимфоциты. При этом использование только вакцины от RSV способствует развитию толерантности макрофагов, подавляя их эффекторные функции при вторичной стимуляции патогеном, а комбинация с БЦЖ предотвращает ее за счет формирования тренированных макрофагов, способных быстро реактивироваться в ответ на последующий стимул [32]. В другой работе [33] *in vitro* была показана обратимость иммунотолерантности, возникающей вследствие вакцинации от брюшного тифа (TVF, typhoid fever vaccine) с помощью механизмов ТРИМ, вызванных БЦЖ. Авторы показали, что БЦЖ не модулирует адаптивный иммунитет при TFV, но при этом частично предотвращает ингибирование врожденных иммунных реакций, вызванных TFV [33].

Использование БЦЖ в качестве предварительного бустера перед вакцинацией бесклеточной противокклюшной вакциной на выборке из здоровых добровольцев в рандомизированном клиническом исследовании [34] показало, что ТРИМ, индуцированный БЦЖ, усиливает продукцию противокклюшных специфических антител, противокклюшные-специфические реакции Th1-клеток и общую реакцию В-клеток памяти через 2 недели после иммунизации. Это наблюдение положительно коррелировало с повышением уровня продукции биомаркеров ТРИМ, таких как IL-1β и IL-6. Таким образом, БЦЖ вызывает устойчивые изменения в иммунной системе, связанные с неспецифическим ответом на инфекции, как на уровне врожденного тренированного иммунитета, так и на уровне гетерологичных реакций адаптивного иммунитета [35].

Недавнее фундаментальное исследование, проведенное большим коллективом авторов [36], дает следующую сводку разнообразных защитных эффектов, наблюдавшихся при вакцинировании БЦЖ:

1. При применении в виде однократной дозы БЦЖ усиливает антимикобактериальную реакцию организма, защищающую от туберкулеза, хотя и с различной эффективностью в зависимости от человека и географического региона.
2. БЦЖ может обеспечить состояние повышенной реактивности врожденной иммунной системы и может увеличить общую выживаемость детей в развивающихся странах, хотя этот результат не был последовательно воспроизведен.
3. БЦЖ может обеспечить частичную защиту от респираторных инфекций: SARS-CoV-2, гриппа, RSV (респираторно-синцитиальный вирус),

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli* и *Streptococcus pneumoniae*, малярии и некоторых вирусов [37–39]. Это направление представляется особенно важным, поскольку именно респираторные инфекции являются одной из наиболее вероятных причин будущих пандемий [40, 41]. Известно, в частности, что эпидемические пики совместно циркулирующих респираторных вирусов в зимне-весенние сезоны могут быть синхронными и асинхронными [42]. Наличие временных закономерностей в эпидемиях, вызванных некоторыми респираторными вирусами, позволяет предположить, что они могут негативно взаимодействовать друг с другом. Это может быть результатом влияния врожденной иммунной памяти. Во время пандемии COVID-19 было снижено распространение большинства респираторных вирусов, а после отмены противокоронавирусных санитарных мер циркуляция возобновилась в необычные периоды [42]. Повышение врожденного иммунитета может иметь важное значение для разработки новых и эффективных противопаразитарных вакцин [43].

Помимо защитных свойств от инфекционных процессов, БЦЖ показывает положительные результаты при применении для терапии некоторых онкологических заболеваний, таких как рак мочевого пузыря [44], рак желудка, простаты, легких [45, 46]. В последние четыре десятилетия БЦЖ активно используется для лечения немышечного инвазивного рака мочевого пузыря. За этот период применения данного метода лечения было установлено, что он не только эффективен, но и имеет преимущества перед внутривезикулярной химиотерапией. В отличие от нее, данный метод существенно снижает не только вероятность рецидива, но и риск его прогрессирования, что подтверждает его значительную эффективность в долгосрочной перспективе [47]. В своем применении для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ является наиболее успешным на сегодняшний день примером микробиологического лечения рака [48].

Хотя многочисленные обзоры по врожденной иммунной памяти подробно описывают механизм тренированного иммунитета, их индукторы и роль эффекторных иммунных клеток, в обзоре [36] впервые рассматриваются новые экспериментальные модели тренированного иммунитета и последние достижения, которые позволяют удовлетворить повышающийся спрос на широкий спектр защитных средств от респираторных патогенов. В этом контексте в обзоре подчеркивается интеграция обученных индукторов иммунитета с антигенами для придания свойств врожденной и адаптивной иммунной памяти для создания вакцин следующего поколения. Этот подход к гибридной вакцинации может быть использован для удовлетворения потребности в разработке быстрых и эффективных стратегий иммунизации и обладает огромным

потенциалом для изменения парадигмы профилактики против возникающих пандемий [37].

Чтобы исследовать эту проблему детально, упомянутая группа авторов [36] вакцинировала БЦЖ 323 здоровых добровольца и проанализировала влияние на иммунную систему. Основываясь на увеличении неспецифической продукции цитокинов клетками иммунной системы при их активации микробными стимулами на 90 день после вакцинации БЦЖ, испытуемых разделили на две группы: 213 человек были определены как способные к обучению врожденного иммунитета (responders, “респондеры”), а 78 — как неспособные (nonresponders, “нереспондеры”). Авторы обнаружили, что индукция тренированного иммунитета была наиболее эффективной у людей с дремлющим (dormant) врожденным иммунитетом на момент иммунизации, что отражалось в характерном состоянии эпигенетических клеток, предсказывающем реакцию на вакцину. Оказалось, что у “нереспондеров” уже была более высокая исходная иммунная готовность, чем у “респондеров”.

Клетки нативной иммунной системы у тех людей, которые реагируют на вакцинацию БЦЖ, переключаются от пассивного, покоящегося (dormant) состояния к активному состоянию [36, 49]. У тех же, которые не реагируют, эти клетки и до вакцинации находятся в хотя бы частично активированном состоянии. Испытуемые с конденсированным до вакцинации хроматином в генах, участвующих во врожденном иммунитете, демонстрировали сильный тренированный иммунитет, индуцированный БЦЖ, и приобретали открытый хроматин в этих генах, в то время как “нереспондеры” несли такой открытый хроматин до вакцинации БЦЖ без дальнейшего усиления иммунных реакций после вакцинации. Это открытие объясняет, как эпигенетика позволяет иммунным клеткам переключаться между различными уровнями иммунной готовности для эффективной защиты организма от патогенов, минимизируя при этом возможность возникновения излишних и патологических иммунных ответов.

Конечно, нужно иметь в виду, что индивидуумы крайне вариабельны, и нельзя точно предсказать, какой эффект может оказать индукция врожденной иммунной системы на данного конкретного человека. Этой изменчивости способствовали как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, но наиболее интересные различия наблюдались в эпигенетических состояниях иммунных клеток. Эпигенетические состояния клеток, реализуемые посредством изменений в доступности хроматина, которые облегчают или затрудняют активацию генов, отражают регуляторную пластичность клетки и ее способность быстро реагировать на изменения в окружающей среде, что делает их

вероятными кандидатами на регулирование тренированного иммунитета.

Результаты авторов [36], по их мнению, показывают, что люди могут быть сильными “респондерами” на врожденный иммунный ответ, но слабыми на адаптивный ответ на вакцинацию БЦЖ, и наоборот. Другими словами, врожденная и адаптивная иммунная память представляется в значительной степени независимыми биологическими процессами, каждый из которых управляется отдельными регуляторными механизмами. Эти фенотипические эффекты связаны с эпигенетическим состоянием клеток (рис. 1), связанным с доступностью хроматина и определяющим активацию генов, приводящую в конечном счете к быстрой реакции клеток на изменения в окружающей среде.

Эти результаты дают не только новое представление о возможном новом поколении универсальных вакцин, но и могут составить основу будущих новых терапевтических средств, которые целенаправленно пробуждают дремлющую иммунную систему [50, 51]. В частности, можно думать о реактивации подавленной иммунной системы у пациентов, больных раком. Несколько фармацевтических компаний уже ищут способы вызвать тренированный иммунитет, не полагаясь на вакцину БЦЖ [8, 52].

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Включение модуляторов ТРИМ в современные вакцинные технологии имеет значительные последствия для разработки вакцин. Используя врожденную иммунную память в составах вакцин следующего поколения, мы потенциально можем повысить эффективность вакцин против различных инфекционных заболеваний, что приведет к улучшению контроля заболеваний и их профилактики.

Эффективность живых вакцин может быть значительно усилена с помощью генетических технологий. Такие попытки активно предпринимаются [53–57]. Будущие исследовательские усилия должны быть сосредоточены на оптимизации интеграции индукторов ТРИМ в составы вакцин, понимании активируемых путей и механизмов их действия, а также оценке их долгосрочного воздействия на иммунные реакции. Было показано, что ТРИМ стимулируется в костном мозге и периферических тканях. Однако различия в индукции ТРИМ на разных уровнях, таких как роль тренированных периферических, тканевых резидентов или клеток-предшественников, требуют детального исследования.

Важно иметь в виду, что помимо полезных эффектов, ТРИМ может приводить к гиперактивации иммунных клеток. Для изучения побочных эффектов, связанных с индукторами ТРИМ, необходима

тщательная доклиническая и клиническая оценка, чтобы избежать потенциальной иммунопатологии или вмешательства в специфическую иммунную память. На данном этапе совместные усилия иммунологов, вакцинологов и клиницистов необходимы для разработки и проведения хорошо контролируемых клинических испытаний для оценки эффективности и безопасности вакцин на основе ТРИМ. Кроме того, изучение комбинаторных подходов, таких как стратегии, сочетающие индукторы ТРИМ со специфическими антигенами, могло бы еще больше повысить эффективность вакцины.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-14-00308, <https://rscf.ru/project/22-14-00308/>.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. V. 395. № 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Shaman J., Galanti M. Will SARS-CoV-2 become endemic? // *Science*. 2020. V. 370. № 6516. P. 527–529. doi:10.1126/science.abe5960
3. Otto S.P., MacPherson A., Colijn C. Endemic does not mean constant as SARS-CoV-2 continues to evolve // *Evolution*. 2024. V. 10. doi: 10.1093/evolut/qpae041
4. Soheili M., Khateri S., Moradpour F. *et al.* The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines around the world: A mini-review and meta-analysis // *Ann. Clin. Microbiology and Antimicrobials*. 2023. V. 22. № 1. P. 42. doi: 10.1186/s12941-023-00594-y
5. Netea M.G., van der Meer J.W., van Crevel R. BCG vaccination in health care providers and the protection against COVID-19 // *J. Clin. Invest*. 2021. V. 131. № 2. doi: 10.1172/JCI145545
6. Aaby P., Benn C.S., Flanagan K.L. *et al.* The non-specific and sex-differential effects of vaccines // *Nat. Rev. Immunol*. 2020. V. 20. № 8. P. 464–470. doi: 10.1038/s41577-020-0338-x
7. Higgins J.P., Soares-Weiser K., Lopez-Lopez J.A. *et al.* Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: Systematic review // *BMJ*. 2016. V. 355. doi: 10.1136/bmj.i5170

8. Baydemir I., Dulfer E.A., Netea M.G., Dominguez-Andres J. Trained immunity-inducing vaccines: Harnessing innate memory for vaccine design and delivery // Clin. Immunol. 2024. V. 261. doi: 10.1016/j.clim.2024.109930
9. Shann F. The non-specific effects of vaccines // Arch. Dis. Child. 2010. V. 95. № 9. P. 662–667. doi: 10.1136/adc.2009.157537
10. Stensballe L.G., Nante E., Jensen I.P. et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: A beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study // Vaccine. 2005. V. 23. № 10. P. 1251–1257. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.09.006
11. Nemes E., Geldenhuys H., Rozot V. et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination // N. Engl. J. Med. 2018. V. 379. № 2. P. 138–149. doi: 10.1056/NEJMoa1714021
12. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsilika M., Moorlag S. et al. Activate: Randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly // Cell. 2020. V. 183. № 2. P. 315–323. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.051
13. Spencer J.C., Ganguly R., Waldman R.H. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guerin // J. Infect. Dis. 1977. V. 136. № 2. P. 171–175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171
14. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F. et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent non-specific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. V. 109. № 43. P. 17537–17542. doi: 10.1073/pnas.1202870109
15. Cirovic B., de Bree L.C.J., Groh L. et al. BCG vaccination in humans elicits trained immunity via the hematopoietic progenitor compartment // Cell Host Microbe. 2020. V. 28. № 2. P. 322–334. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.014
16. Arts R.J.W., Moorlag S., Novakovic B. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity // Cell Host Microbe. 2018. V. 23. № 1. P. 89–100. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010
17. Rivas M.N., Ebinger J.E., Wu M. et al. BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers // J. Clin. Invest. 2021. V. 131. № 2. doi: 10.1172/JCI145157
18. Escobar L.E., Molina-Cruz A., Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2020. V. 117. № 30. P. 17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117
19. Berg M.K., Yu Q., Salvador C.E. et al. Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19 // Sci. Adv. 2020. V. 6. № 32. doi: 10.1126/sciadv.abc1463
20. Hamiel U., Kozler E., Youngster I. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults // JAMA. 2020. V. 323. № 22. P. 2340–2341. doi: 10.1001/jama.2020.8189
21. Moorlag S., van Deuren R.C., van Werkhoven C.H. et al. Safety and COVID-19 symptoms in individuals recently vaccinated with BCG: A retrospective cohort study // Cell. Rep. Med. 2020. V. 1. № 5. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100073
22. Amirlak L., Haddad R., Hardy J.D. et al. Effectiveness of booster BCG vaccination in preventing Covid-19 infection // Hum. Vaccin. Immunother. 2021. V. 17. № 11. P. 3913–3915. doi: 10.1080/21645515.2021.1956228
23. Pascolo S. Vaccines against COVID-19: Priority to mRNA-based formulations // Cells. 2021. V. 10. № 10. doi: 10.3390/cells10102716
24. Sukhikh G.T., Pripitnevich T.V., Ogarkova D.A. et al. Sputnik light and sputnik v vaccination is effective at protecting medical personnel from COVID-19 during the period of delta variant dominance // Vaccines. 2022. V. 10. № 11. doi: 10.3390/vaccines10111804
25. Алексеенко И.В., Васильев Р.Г., Кондратьева Л.Г. и др. Клеточные и эпигенетические аспекты программирования тренированного иммунитета и перспективы создания универсальных вакцин в преддверии учащающихся пандемий // Генетика. 2023. Т. 59. № 9. С. 981–1001. doi: 10.31857/S0016675823090023 (Alekseenko I., Vasilov R., Kondratyeva L. et al. The Cellular and Epigenetic Aspects of Trained Immunity and Prospects for Creation of Universal Vaccines on the Eve of More Frequent Pandemics // Russian Journal of Genetics. 2023. V. 59. № 9. P. 851–868.)
26. Munoz-Wolf N., Lavelle E.C. Promotion of trained innate immunity by nanoparticles // Semin. Immunol. 2021. V. 56. doi: 10.1016/j.smim.2021.101542
27. Hajishengallis G., Netea M.G., Chavakis T. Innate immune memory, trained immunity and nomenclature clarification // Nat. Immunol. 2023. V. 24. № 9. P. 1393–1394. doi: 10.1038/s41590-023-01595-x
28. Kaufmann E., Sanz J., Dunn J.L. et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis // Cell. 2018. V. 172. № 1–2. P. 176–190. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.031
29. Verma D., Parasa V.R., Raffetseder J. et al. Anti-mycobacterial activity correlates with altered DNA methylation pattern in immune cells from BCG-vaccinated

- subjects // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 12305.
doi: 10.1038/s41598-017-12110-2
30. *Singh S., Saavedra-Avila N.A., Tiwari S., Porcelli S.A.* A century of BCG vaccination: Immune mechanisms, animal models, non-traditional routes and implications for COVID-19 // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.959656
 31. *Murphy D.M., Mills K.H.G., Basdeo S.A.* The effects of trained innate immunity on T cell responses; clinical implications and knowledge gaps for future research // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.706583
 32. *Wang Y., Ge F., Wang J. et al.* Mycobacterium bovis BCG given at birth followed by inactivated respiratory syncytial virus vaccine prevents vaccine-enhanced disease by promoting trained macrophages and resident memory T cells // *J. Virol.* 2023. V. 97. № 3. doi: 10.1128/jvi.01764-22
 33. *Blok B.A., Arts R.J.W., van Crevel R. et al.* Differential effects of BCG vaccine on immune responses induced by vi polysaccharide typhoid fever vaccination: an explorative randomized trial // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. V. 39. № 6. P. 1177–1184. doi: 10.1007/s10096-020-03813-y
 34. *Gillard J., Blok B.A., Garza D.R. et al.* BCG-induced trained immunity enhances acellular pertussis vaccination responses in an explorative randomized clinical trial // *NPJ Vaccines.* 2022. V. 7. № 1. P. 21. doi: 10.1038/s41541-022-00438-4
 35. *Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F. et al.* Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity // *J. Innate. Immun.* 2014. V. 6. № 2. P. 152–158. doi: 10.1159/000355628
 36. *Moorlag S.J., Folkman L., Ter Horst R. et al.* Multi-omics analysis of innate and adaptive responses to BCG vaccination reveals epigenetic cell states that predict trained immunity // *Immunity.* 2024. V. 57. № 1. P. 171–187. doi: 10.1016/j.immuni.2023.12.005
 37. *Joseph J.* Trained immunity as a prospective tool against emerging respiratory pathogens // *Vaccines.* 2022. V. 10. № 11. doi: 10.3390/vaccines10111932
 38. *Chen J., Gao L., Wu X. et al.* BCG-induced trained immunity: History, mechanisms and potential applications // *J. Transl. Med.* 2023. V. 21. № 1. P. 106. doi: 10.1186/s12967-023-03944-8
 39. *O'Neill L.A.J., Netea M.G.* BCG-induced trained immunity: Can it offer protection against COVID-19? // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 20. № 6. P. 335–337. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y
 40. *Neumann G., Kawaoka Y.* Which virus will cause the next pandemic? // *Viruses.* 2023. V. 15. № 1. doi: 10.3390/v15010199
 41. *He Y., Liu W.J., Jia N. et al.* Viral respiratory infections in a rapidly changing climate: The need to prepare for the next pandemic // *EBioMedicine.* 2023. V. 93. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104593
 42. *Piret J., Boivin G.* The impact of trained immunity in respiratory viral infections // *Rev. Med. Virol.* 2024. V. 34. № 1. doi: 10.1002/rmv.2510
 43. *Zhu J., Liu J., Yan C. et al.* Trained immunity: a cutting edge approach for designing novel vaccines against parasitic diseases? // *Front. Immunol.* 2023. V. 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1252554
 44. *Гладков О., Зуков Р., Матвеев В. et al.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря // *Злокачественные опухоли.* 2022. V. 12. № 3S2-1. P. 589–606. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606
 45. *Kaur G., Singh S., Nanda S. et al.* Fiction and facts about bcg imparting trained immunity against COVID-19 // *Vaccines.* 2022. V. 10. № 7. doi: 10.3390/vaccines10071006
 46. *Chen J., Gao L., Wu X. et al.* BCG-induced trained immunity: history, mechanisms and potential applications // *J. of Translational Medicine.* 2023. V. 21. № 1. P. 106. doi: 10.1186/s12967-023-03944-8
 47. *Коняшкина С.Ю., Рева С., Петров С.* Лабораторные предикторы ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // *Вестник урологии.* 2022. Т. 10. № 4. P. 155–164. doi: 0.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164
 48. *Jiang S., Redelman-Sidi G.* BCG in bladder cancer immunotherapy // *Cancers (Basel).* 2022. V. 14. № 13. doi: 10.3390/cancers14133073
 49. *Pshennikova E., Voronina A.* Dormancy: There and back again // *Mol. Biology.* 2022. V. 56. № 5. P. 735–755. doi: 10.1134/S0026893322050119
 50. *De Araujo A., Mambelli F., Sanches R.O. et al.* Current understanding of bacillus calmette-guerin-mediated trained immunity and its perspectives for controlling intracellular infections // *Pathogens.* 2023. V. 12. № 12. doi: 10.3390/pathogens12121386
 51. *Ziogas A., Bruno M., van der Meel R. et al.* Trained immunity: Target for prophylaxis and therapy // *Cell Host Microbe.* 2023. V. 31. № 11. P. 1776–1791. doi: 10.1016/j.chom.2023.10.015
 52. *Dominguez-Andres J., Dos Santos J.C., Bekkering S. et al.* Trained immunity: Adaptation within innate immune mechanisms // *Physiol. Rev.* 2023. V. 103. № 1. P. 313–346. doi: 10.1152/physrev.00031.2021
 53. *Chapman R., Bourn W.R., Shephard E. et al.* The use of directed evolution to create a stable and

- immunogenic recombinant BCG expressing a modified HIV-1 Gag antigen // PLoS One. 2014. V. 9. № 7. doi: 10.1371/journal.pone.0103314
54. Kim B.J., Kim B.R., Kook Y.H., Kim B.J. Development of a live recombinant BCG expressing Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Gag using a pMyong2 vector system: potential use as a novel HIV-1 vaccine // Front. Immunol. 2018. V. 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00643
 55. Kilpelainen A., Saubi N., Guitart N. et al. Recombinant BCG expressing HTI prime and recombinant ChAdOx1 boost is safe and elicits HIV-1-specific T-Cell responses in BALB/c mice // Vaccines (Basel). 2019. V. 7. № 3. P. 78. doi: 10.3390/vaccines7030078
 56. Gupta P.K. New disease old vaccine: Is recombinant BCG vaccine an answer for COVID-19? // Cell Immunol. 2020. V. 356. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104187
 57. Peng X., Zhou Y., Zhang B. et al. Mucosal recombinant BCG vaccine induces lung-resident memory macrophages and enhances trained immunity via mTORC2/HK1-mediated metabolic rewiring // J. Biol. Chem. 2024. V. 300. № 1. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105518

Induction of Trained Immunity by BCG: Recent Data and Opinions

I. V. Alekseenko^{1, 2}, L. G. Kondratyeva^{1, 2, *}, I. P. Chernov², E. D. Sverdlov^{1, **}

¹National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

²Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia

*e-mail: liakondratyeva@yandex.ru,

**e-mail: edsverd@gmail.com

Bacillus Calmette-Guerin (BCG), developed in the early 20th century to protect against tuberculosis, is one of the most widely used vaccines in the world. In addition to protecting against tuberculosis, this vaccine has also been shown to reduce the risk of various other infections. During the COVID-19 pandemic, it was found that BCG-vaccinated health care workers had lower detection rates of the SARS-CoV-2 virus compared to unvaccinated individuals. This appears to be due to the generation of trained immunity (TRIM) and non-specific protective effects (NSE), which are likely attributed to the epigenetic and metabolic reprogramming of innate immune cells, known as trained immunity. NSE further holds promise for the development of future therapeutics that can protect against unpredictable pandemics. Additionally, TRIM inducers provide new perspectives on improving the efficacy of standard vaccines by incorporating them into vaccine formulations to enhance both specific and nonspecific immune responses.

Keywords: vaccines, BCG, trained immunity, innate immune system, epigenetic modifications.