

БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19

О.В. Калюжин¹, Т.М. Андропова², А.В. Караулов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²АО «Пептек», Москва, Россия

Аннотация

Давно известно, что вакцина на основе аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* (Bacillus Calmette–Guérin; БЦЖ) обеспечивает неспецифическую защиту от многих немикобактериальных инфекций, что в последнее десятилетие обсуждается через призму концепции тренированного иммунитета. В рамках этой концепции стойкое повышение сопротивляемости разнообразным патогенам, возникающее после перенесенной инфекции или воздействия некоторых микробных агентов, связывают с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета и их костномозговых предшественников. Пандемия COVID-19 сфокусировала внимание ученых и практикующих врачей на БЦЖ как индукторе тренированного иммунитета. В ряде эпидемиологических исследований выявлена негативная связь между охватом населения БЦЖ-иммунизацией и бременем SARS-CoV-2-инфекции. Стартовала целая серия независимых клинических исследований эффективности этой вакцины в неспецифической профилактике COVID-19 в разных странах. Недавно доказана ключевая роль цитозольных рецепторов NOD2 в БЦЖ-индуцированном тренированном иммунитете. Это актуализирует поиск действенных иммуноактивных препаратов для предотвращения респираторных инфекций в условиях пандемии среди низкомолекулярных фрагментов пептидогликана клеточной стенки бактерий – мурамилпептидов (МП) – как агонистов NOD2. В обзоре освещены доказанные и предполагаемые взаимосвязи БЦЖ, МП, NOD2 и тренированного иммунитета в свете пандемии COVID-19. Анализ представленных данных свидетельствует о перспективности доклинических и клинических исследований МП как средств неспецифической профилактики SARS-CoV-2-инфекции и/или других респираторных инфекций в группах риска в период пандемии. В первую очередь это относится к глюкозаминилмурамилдипептиду, разрешенному к клиническому применению в России и ряде постсоветских стран для комплексного лечения и профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций.

Ключевые слова: БЦЖ, мурамилпептиды, глюкозаминилмурамилдипептид, тренированный иммунитет, NOD2, COVID-19, SARS-CoV-2, респираторные инфекции, неспецифическая профилактика.

Для цитирования: Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 195–200. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200464

BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic

O.V. Kalyuzhin¹, T.M. Andronova², A.V. Karaulov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Peptek, Moscow, Russia

It has long been known that Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine provides nonspecific protection against many non-mycobacterial infections, which has been discussed in the last decade through the prism of the concept of trained immunity. Within the framework of this concept, a persistent increase in resistance to various pathogens, which occurs after an infectious disease or exposure to certain microbial agents, is associated with epigenetic reprogramming of innate immune cells and their bone marrow progenitors. The COVID-19 pandemic has drawn attention of scientists and practitioners to BCG as an inducer of trained immunity. A number of epidemiological studies have suggested a negative association between the coverage of the population with BCG vaccination and the burden of SARS-CoV-2 infection. A series of independent clinical studies of the effectiveness of this vaccine in non-specific prevention of COVID-19 has been initiated in different countries. Recently, the key role of cytosolic NOD2 receptors in BCG-induced trained immunity has been proven. This actualizes the search for effective immunoactive preparations for prevention of respiratory infections in the pandemic among low molecular weight peptidoglycan fragments of the bacterial cell wall, muramylpeptides (MPs), which are known to be NOD2 agonists. The review highlights the proven and proposed linkages between BCG, MPs, NOD2 and trained immunity in the light of the COVID-19 pandemic. Analysis of the data presented indicates the prospects for preclinical and clinical studies of MPs as potential drugs for nonspecific prevention of SARS-CoV-2 infection and/or other respiratory infections in risk groups during the pandemic. First of all, attention should be paid to glucosaminylmuramyl dipeptide, approved for clinical use in Russia and a number of post-Soviet countries for the complex treatment and prevention of acute and recurrent respiratory infections.

Keywords: BCG, muramylpeptides, glucosaminylmuramyl dipeptide, trained immunity, NOD2, COVID-19, SARS-CoV-2, respiratory infections, non-specific prophylaxis.

For citation: Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 195–200. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200464

БЦЖ – туберкулезная вакцина на основе аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* (Bacillus Calmette–Guérin)
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
МП – мурамилпептиды

РКИ – рандомизированные клинические испытания
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
NOD2 – цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2)
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2

Задолго до пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) обнаружили неспецифическое защитное действие туберкулезной вакцины на основе аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* (Bacillus Calmette–Guérin; БЦЖ) в отношении многих, в том числе вирусных респираторных инфекций [1]. Относительно недавно описана способность БЦЖ индуцировать стойкое состояние повышенной сопротивляемости различным инфекциям за счет эпигенетического репрограммирования клеток врожденного иммунитета и их костномозговых предшественников, получившая название «тренированный иммунитет» [2–4]. Следом за объявлением Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемии COVID-19 [5] в свет начали выходить препринты эпидемиологических исследований, констатирующих обратную связь между охватом населения вакцинацией БЦЖ и бременем инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2) [6, 7]. Широкий резонанс получила интерпретация этой связи в рамках феномена тренированного иммунитета [8]. Иницированы рандомизированные клинические испытания (РКИ) БЦЖ как средства профилактики SARS-CoV-2-инфекции [9, 10]. Известно, что БЦЖ индуцирует тренированный иммунитет за счет сигналов, передающихся компонентами пептидогликана клеточной стенки микобактерий – мурамилпептидами (МП) – через цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2) [11]. В России зарегистрированы два лекарственных препарата-стимулятора NOD-подобных рецепторов на основе МП: N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП; Ликолипид®), являющийся агонистом рецепторов NOD2 [12], и композиция трех МП из клеточной стенки *Salmonella typhi* (Полимурамил®), представляющей собой стимулятор NOD1 и NOD2 [13]. ГМДП разрешен к клиническому применению и уже четверть века с успехом используется, помимо других показаний, для профилактики и в составе комплексного лечения острых и рецидивирующих респираторных инфекций [14]. Ранее продемонстрированную стойкость профилактических эффектов ГМДП можно объяснить NOD2-опосредованным тренированным иммунитетом.

Цель обзора – осветить доказанные и предполагаемые взаимосвязи БЦЖ, МП, NOD2 и тренированного иммунитета в свете пандемии COVID-19.

БЦЖ: эффекты за рамками профилактики микобактериальных инфекций

Вакцина БЦЖ применяется для профилактики туберкулеза почти столетие (с 1921 г.). В мире не существует единой политики БЦЖ-иммунизации, и в разных регионах в составе этой вакцины используются различные штаммы БЦЖ, созданные на основе оригинального штамма *M. bovis*, выделенного А. Calmette и С. Guérin [15]. Начиная с первых десятилетий практического внедрения вакцины БЦЖ накапливаются доказательства того, что она, помимо защиты от микобактериальных инфекций, снижает общую смертность детей. При этом далеко не все вакцины, используемые во младенчестве, обладают подобным неспецифическим действием [1].

В исследовании, проведенном в Гвине-Бисау, показано, что неонатальная БЦЖ-иммунизация снижает частоту острых инфекций нижних дыхательных путей почти в 3 раза у мальчиков и более чем в 4 раза у девочек. В фокусе этой работы – поражения нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в отношении которых также выявлена выраженная протективная эффективность БЦЖ [16].

В метаанализе трех РКИ, суммарно включающем 6583 новорожденных, подтверждена способность БЦЖ снижать общую неонатальную смертность. Неспецифическое защитное действие в течение первых 4 нед жизни наиболее значимо у мальчиков: двукратное снижение смертности от сепсиса, а также от других инфекционных причин. Еще более выраженный эффект отмечен у мальчиков в течение первых 7 дней жизни: трехкратное сокращение сепсисассоциированной летальности и тенденция к четырехкратному снижению смертности от других инфекционных причин [17].

Защитное действие БЦЖ в отношении респираторных инфекций обнаружили не только у детей раннего возраста. В недавнем южноафриканском исследовании установили, что БЦЖ-ревакцинация в 14 лет сокращает частоту инфекций дыхательных путей у подростков [18].

В индонезийской работе продемонстрировано, что три последовательных ежемесячных введения БЦЖ лицам в возрасте 60–75 лет статистически значимо повышают сопротивляемость острым инфекциям верхних дыхательных путей в течение 6 мес наблюдения [19]. При этом уровень циркулирующих цитокинов у иммунизированных лиц отражал преобладание 1-го типа иммунного ответа, с которым связывают эффективность противовирусной защиты, и выраженный регуляторный (противовоспалительный) ответ.

В работе, выполненной в Японии, показано, что БЦЖ-вакцинация пожилых людей с исходно отрицательными результатами туберкулинового теста обеспечивает защиту от пневмонии [20].

Амплитуду и широту протективных эффектов, описанных выше, нельзя объяснить только профилактикой туберкулеза. Плейотропное защитное действие БЦЖ в последние годы связывают с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета [21, 22].

БЦЖ, МП и рецепторы NOD2 через призму феномена тренированного иммунитета

Концепция тренированного иммунитета, объясняющая адаптивные свойства и память в рамках врожденных звеньев иммунной системы, сформулирована в 2011 г. группой нидерландских ученых. Термином «тренированный иммунитет» М. Netea и соавт. обозначили стойкое повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра патогенов, вызванное ранее перенесенными инфекциями [2]. Эта концепция выкристаллизовывалась на протяжении

Сведения об авторах:

Андропова Татьяна Михайловна – к.х.н., президент АО «Пептек». ORCID: 0000-0001-6166-8635

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Контактная информация:

Калужин Олег Витальевич – д.м.н., проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(916)604-58-50; e-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

многих десятилетий благодаря работе независимых научных групп и уходит корнями в поиски причин сохранения высокой сопротивляемости повторным инфекциям у растений и беспозвоночных, которые не имеют функциональных аналогов Т- и В-лимфоцитов и в свете классических научных парадигм лишены адаптивного иммунитета [23, 24]. К началу XXI в. стало очевидным, что клетки врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, естественные киллеры – НК, дендритные клетки) человека и других млекопитающих обладают способностью более эффективно реагировать на разнообразные инфекционные вызовы после предварительной стимуляции определенными микробассоциированными молекулярными паттернами бактерий и грибов, что позволило воспроизвести состояние тренированного иммунитета на моделях *in vitro* и *in vivo* [2, 25].

Вакцина БЦЖ явилась одним из первых детально охарактеризованных индукторов тренированного иммунитета. Расшифрованы механизмы вызванного БЦЖ стойкого состояния повышенной сопротивляемости различным инфекциям, включающие эпигенетическое репрограммирование моноцитов/макрофагов и НК-клеток [26, 27].

Установили, что ключевыми молекулами, опосредующими БЦЖ-индуцированный тренированный иммунитет, являются МП клеточной стенки бактерий и их рецепторы – NOD2 – в клетках врожденного иммунитета. Тренированное состояние макрофагов человека, т.е. их способность более эффективно реагировать на повторные микробные стимулы, в результате воздействия БЦЖ развивалось только в том случае, если эти клетки экспрессировали NOD2. Генетические дефекты экспрессии этого цитозольного рецептора блокировали индукцию БЦЖ-опосредованного тренированного иммунитета. Кроме того, именно мурамилдипептид как агонист NOD2, но не липопептид и не липополисахарид (стимуляторы Toll-подобных рецепторов 2 и 4-го типа), воспроизводил тренированное состояние макрофагов, подобное тому, которое развивалось под влиянием БЦЖ [3].

В начале 2010-х годов оставался открытым вопрос о причине стойкости состояния тренированного иммунитета *in vivo*, которое первично описано как результат репрограммирования зрелых клеток врожденной иммунной системы, имеющих относительно короткий период жизни. Недавно установили, что микробные триггеры тренированного иммунитета, в частности БЦЖ и β -глюканы грибов, не только действуют на клетки-эффекторы врожденного иммунитета, но и репрограммируют их миелоидные и лимфоидные костномозговые предшественники. Вызывая триметилирование и ацетилирование определенных аминокислот в составе гистонов (H3K4Me3, H3K27Ac) клеток-предшественников в костном мозге, индукторы тренированного иммунитета обеспечивают длительное пополнение популяций эффекторов врожденного иммунитета с высоким функциональным потенциалом [4, 28, 29].

Феномен тренированного иммунитета стал активно обсуждаться среди иммунологов, инфекционистов, пульмонологов и практикующих врачей смежных специальностей как стратегия борьбы с инфекционными заболеваниями еще до пандемии COVID-19 [30]. В рамках концепции тренированного иммунитета можно объяснить стойкую профилактическую эффективность некоторых бактериальных иммуностимуляторов и препаратов, влияющих на экспрессию рецепторов к МАПМ [31–33]. Это открывает путь для модернизации методов предотвращения инфекционных болезней, в том числе COVID-19, за счет оптимизации сферы и схем применения модуляторов врожденного иммунитета микробного происхождения.

БЦЖ как потенциальное средство профилактики COVID-19

В конце марта 2020 г. большой резонанс вызвало эпидемиологическое исследование А. Miller и соавт., которые выявили более высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 в странах, не охваченных массовой БЦЖ-вакцинацией, по состоянию на 21 марта 2020 г. Эта закономерность наблюдалась при сравнении бремени COVID-19 в государствах, имеющих сопоставимый уровень социально-экономического развития, но различающихся политикой БЦЖ-иммунизации [6]. Р. Hegarty и соавт. представили сходные эпидемиологические данные по состоянию на 22 [7] и 24 марта 2020 г. [34], рассмотрев феномен тренированного иммунитета как возможный механизм защитного действия БЦЖ против COVID-19.

Примерно в то же время объявили о старте плацебо-контролируемых РКИ БЦЖ как средства неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в Нидерландах [9] и Австралии [10]. В Нидерландах в апреле 2020 г. инициировано еще одно исследование защитного потенциала БЦЖ в отношении COVID-19 у лиц старше 60 лет [35]. Столь скорая организация клинических испытаний связана с тем, что их дизайн разрабатывался в контексте профилактики других инфекций еще до пришествия SARS-CoV-2, а пандемия послужила дополнительным импульсом к реализации проектов с частично модифицированными протоколами [36].

12 апреля 2020 г. на сайте ВОЗ опубликована краткая научная сводка, послужившая «холодным душем» для избыточно увлеченных специалистов, уже тогда предлагавших использовать БЦЖ-иммунизацию для снижения заболеваемости и летальности от COVID-19 в группах риска. Опираясь на отсутствие убедительных доказательств эффективности БЦЖ в этом отношении, эксперты ВОЗ призвали воздержаться от применения этой вакцины для профилактики COVID-19 по крайней мере до того, пока не будут получены и проанализированы данные РКИ на эту тему [37].

Вместе с тем весной и летом 2020 г. продолжили выходить в свет эпидемиологические работы, подтверждающие сохранение обратной связи между охватом населения иммунизацией вакциной БЦЖ и заболеваемостью/смертностью от COVID-19 по состоянию на 31 марта [38], 16 апреля [39], 18 мая [40], 29 мая [41] и 17 июля 2020 г. [42].

В настоящее время эпидемиологические исследования на эту тему постепенно теряют информативность в связи с увеличением прослойки естественно иммунизированных лиц, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, что, наряду с различиями в национальной политике противопандемических мероприятий, в большей степени, чем многие другие факторы, будет определять бремя COVID-19 в разных странах.

С. Green и соавт. представили свое видение механизмов влияния БЦЖ-вакцинации детей на частоту выявления COVID-19 и смертность, связанную с этой инфекцией, у взрослых. В результате анализа показателей заболеваемости и летальности в зависимости от государственной политики вакцинации установили ступенчатое увеличение бремени COVID-19 в ряду стран, в которых вакциной БЦЖ иммунизированы: (1) почти все дети → (2) только дети старше 12 лет → (3) лишь немногие лица младше 25 лет. Несмотря на то, что дети реже подвержены манифестным формам новой коронавирусной инфекции, они, по мнению авторов, могут играть роль резервуара SARS-CoV-2 и заражать взрослых, как это происходит при гриппе и других сезонных инфекциях. Поэтому БЦЖ-вакцинация, индуцируя состоя-

ние тренированного иммунитета, первично снижает уровень циркуляции SARS-CoV-2 у детей, что приводит к сокращению риска заболевания COVID-19 и смертности в старших возрастных группах [43].

Заслуживают внимания комментарии L. O'Neill, M. Netea. о перспективах применения БЦЖ как средства неспецифической профилактики COVID-19. Они рассмотрели через призму тренированного иммунитета ранее опубликованные доказательства протективного действия БЦЖ в отношении разных патогенов, включая РСВ, вирус гриппа А и вирус простого герпеса 2-го типа. В свете этих данных вопрос о способности БЦЖ защищать от SARS-CoV-2, по мнению авторов, может иметь положительный ответ. Сформулировано представление об индукторах тренированного иммунитета, включая БЦЖ, как потенциальных средствах повышения популяционного иммунитета во время текущей и, возможно, последующих пандемий в преддверии доступности специфических вакцин [8].

Несмотря на преобладание научных работ, в которых оптимистично оценивается потенциал БЦЖ в предотвращении новой коронавирусной инфекции [44, 45], в свет выходят и более сдержанные и даже критические публикации на эту тему.

M. Riccò и соавт. провели систематический обзор 13 эпидемиологических исследований, обнародованных до 2 мая 2020 г., в которых анализировалась связь между БЦЖ-иммунизацией и заболеваемостью/летальностью от COVID-19, и сочли качество этих работ низким, в связи с чем призвали прекратить «играть» недостаточно убедительными эпидемиологическими данными [46].

В исследовании, проведенном в Израиле, не обнаружили статистически значимых различий в частоте положительных тестов на наличие SARS-CoV-2 между сопоставимыми когортами лиц 1979–1981 годов рождения, вакцинированных БЦЖ в детском возрасте, и рожденных в 1983–1985 гг., не иммунизированных этой вакциной. Авторы сделали вывод, что БЦЖ-вакцинация в детстве не влияет на вероятность заболеть COVID-19 во взрослом состоянии [47].

J. Meena и соавт., анализируя эпидемиологические данные по состоянию на 14 апреля, 19 апреля и 13 мая 2020 г., не нашли существенной связи между охватом населения БЦЖ-вакцинацией и уровнем летальности и смертности от COVID-19. Дополнительные оценки с поправками на возраст, уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, диабет, валовый внутренний продукт на душу населения, число койко-мест на тысячу населения и количество проведенных тестов на 1 млн населения также не позволили обнаружить значимой ассоциации БЦЖ-вакцинации и бремени COVID-19 [48].

Следует подчеркнуть, что скепсис некоторых экспертов в отношении влияния БЦЖ-вакцинации в детстве на восприимчивость к COVID-19 и смертность от этого заболевания в старшем возрасте, как правило, не экстраполируется на потенциальную действенность этой вакцины при ее применении в группах риска как средства сезонной профилактики.

Интерес к неспецифическому защитному действию БЦЖ в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 возрастает. Об этом свидетельствует то, что следом за уже упомянутыми австралийскими и нидерландскими клиническими исследованиями к началу сентября 2020 г. на сайте <https://clinicaltrials.gov> зарегистрированы и уже стартовали несколько других плацебо-контролируемых РКИ БЦЖ как средства защиты от COVID-19 в Нидерландах, Греции, США, Канаде, Бразилии, Южной Африке, Индии и Египте.

Кроме того, анонсирован ряд новых РКИ на эту тему, реализация которых запланирована в ближайшее время в США, Мексике, Колумбии, Египте и Дании [49].

Существует альтернативное объяснение предполагаемого защитного действия БЦЖ в отношении COVID-19 вне концепции тренированного иммунитета. Y. Tomita и соавт. выдвинули гипотезу о том, что БЦЖ может нести Т-клеточные эпитопы, аналогичные таковым у SARS-CoV-2. Они обнаружили, что БЦЖ и новый коронавирус содержат более 40 полностью идентичных 7-аминокислотных последовательностей. Однако в связи с тем, что молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса у человека чаще всего связывают и представляют Т-клеткам нонапептиды, авторы сфокусировали свое внимание на семи сходных 9-аминокислотных последовательностях, различающихся у БЦЖ и SARS-CoV-2 лишь одной аминокислотой. В результате одного из двух предпринятых вариантов компьютерного анализа обнаружили, что шесть из семи сходных нонапептидов обладают умеренной или высокой аффинностью по отношению к множеству распространенных молекул главного комплекса гистосовместимости I класса. Это позволило авторам предположить, что БЦЖ-вакцинация приводит к генерации перекрестно-реактивных Т-клеток против SARS-CoV-2 [50]. Эта альтернативная гипотеза не исключает одновременное формирование под влиянием БЦЖ стойкой сопротивляемости разнообразным инфекционным агентам за счет механизмов тренированного иммунитета.

Заключение

В ходе вековой истории применения БЦЖ установили неспецифическое защитное действие этой вакцины в отношении немикобактериальных, в том числе респираторных вирусных инфекций [51]. Пандемия COVID-19 привела к информационному буму вокруг феномена тренированного иммунитета, с которым связывают предполагаемую способность БЦЖ предотвращать SARS-CoV-2-инфекцию. Раскрытые молекулярные механизмы БЦЖ-индуцированного тренированного иммунитета, включающие агонизм рецепторов NOD2, актуализируют поиск средств неспецифической профилактики COVID-19 и других респираторных инфекций в условиях пандемии среди биологически активных структурных субъединиц пептидогликана клеточных стенок бактерий – МП.

МП давно привлекают внимание как высокоэффективные и безопасные иммуоактивные средства, имеющие высокий и еще не полностью реализованный потенциал клинического применения в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней [52, 53].

Вне зависимости от ожидаемых в ближайшем будущем результатов РКИ, в которых оценивается потенциал БЦЖ в защите от COVID-19, сказанное свидетельствует о целесообразности доклинических (на релевантных моделях *in vivo*) и клинических исследований МП как средств предотвращения SARS-CoV-2-инфекции и других респираторных инфекций в группах риска в период пандемии. В первую очередь это относится к NOD2-агонисту ГМДП, эффективность которого в профилактике и комплексном лечении острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей подтверждена в серии клинических испытаний, недавно подверженных систематическому обзору [54].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin Ther.* 2013;35(2):109-14. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.007
- Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5):355-61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
- Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(43):17537-42. doi: 10.1073/pnas.1202870109
- Cirovic B, de Bree LCJ, Groh L, et al. BCG Vaccination in Humans Elicits Trained Immunity via the Hematopoietic Progenitor Compartment. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):322-34. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.014
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 51. 2020. March 11. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *medRxiv.* 2020.03.24.20042937. doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
- Hegarty PK, Sfakianos JP, Giannarini G, et al. COVID-19 and Bacillus Calmette-Guérin: What is the Link? *Eur Urol Oncol.* 2020;3(3):259-61. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.001
- O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):335-7. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y
- Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine (BCG-CORONA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>.
- BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.
- Windheim M, Lang C, Peggie M, et al. Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. *Biochem J.* 2007;404(Pt 2):179-90. doi: 10.1042/BJ20061704
- Meshcheryakova E, Makarov E, Philpott D, et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007;25(23):4515-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006
- Dagil YA, Arbatsky NP, Pashenkov MV, et al. The dual NOD1/NOD2 agonism of muropeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0160784. doi: 10.1371/journal.pone.0160784
- Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология.* 2019;40(3):65-71 [Pinegin BV, Pashchenkov MV. Immunostimulators of muramylpeptide nature in the treatment and prevention of infectious-inflammatory processes. *Immunologiya.* 2019;40(3):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.24411/02064952-2019-13007
- Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar).* 2013;8(1):53-8.
- Stensballe LG, Nante E, Jensen IP, 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;23(10):1251-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.09.006
- Biering-Sørensen S, Jensen KJ, Monterio I, et al. Rapid Protective Effects of Early BCG on Neonatal Mortality Among Low Birth Weight Boys: Observations From Randomized Trials. *J Infect Dis.* 2018;217(5):759-66. doi: 10.1093/infdis/jix612
- 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;379(2):138-49. doi: 10.1056/NEJMoa1714021
- Wardhana, Datau EA, Sultana A, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med Indones.* 2011;43(3):185-90.
- Ohrui T, Nakayama K, Fukushima T, et al. [Prevention of elderly pneumonia by pneumococcal, influenza and BCG vaccinations]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2005;42(1):34-6. doi: 10.3143/geriatrics.42.34
- Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab – a big effect: non-specific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34(9):431-9. doi: 10.1016/j.it.2013.04.004
- Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098
- Dangl JL, Jones JD. Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature.* 2001;411(6839):826-33. doi: 10.1038/35081161
- Kurtz J. Specific memory within innate immune systems. *Trends Immunol.* 2005;26(4):186-92. doi: 10.1016/j.it.2005.02.001
- Netea MG. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(8):881-4. doi: 10.1111/eci.12132
- Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. *Pediatr Res.* 2014;75:184-8. doi: 10.1038/pr.2013.214
- Quintin J, Cheng SC, van der Meer JW, Netea MG. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Curr Opin Immunol.* 2014;29C:1-7. doi: 10.1016/j.coi.2014.02.006
- Kar UK, Joosten LAB. Training the trainable cells of the immune system and beyond. *Nat Immunol.* 2020;21:115-9. doi: 10.1038/s41590-019-0583-y
- Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity. *Cell.* 2018;172(1-2):147-61.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034
- van der Meer JW, Joosten LA, Riksen N, Netea MG. Trained immunity: A smart way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol.* 2015;68(1):40-4. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.019
- Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Рос. аллергол. журн.* 2015;12(4):45-51 [Kalyuzhin OV. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunomodifiers. *Russian Journal of Allergy.* 2015;12(4):45-51 (In Russ.)]. doi: 10.36691/RJA444
- Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов. *Аллергология и иммунология.* 2016;17(3):186-8 [Kalyuzhin OV. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunostimulants. *Allergologia i immunologiya.* 2016;17(3):186-8. (In Russ.)]. http://isr.ru/files/uploaded/AI_2016_N3_161-22023022017.pdf.
- Kalyuzhin O. The mechanisms of action of non-specific immunostimulants through the prism of the "trained immunity" concept. In: Sepiashvili R, eds. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies.* Bologna: Filodiritto Proceedings; 2016, p. 373-8. <https://www.filodiritto.com/proceedings>.
- Hegarty P, Kamat A, Zafirakis H, Dinardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. *Research Gate.* 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.35948.10880
- Reducing COVID-19 Related Hospital Admission in Elderly by BCG Vaccination. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04417335>.
- Ten Doesschate T, Moorlag SJCFM, van der Vaart TW, et al. Two Randomized Controlled Trials of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination to reduce absenteeism among health care workers and hospital admission by elderly persons during the COVID-19 pandemic: A structured summary of the study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2020;21(1):481. doi: 10.1186/s13063-020-04389-w
- WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19: Scientific brief. [https://www.who.int/publications/i/item/bacille-calmette-guerin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/bacille-calmette-guerin-(bcg)-vaccination-and-covid-19).
- Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy.* 2020;75(7):1815-9. doi: 10.1111/all.14345.
- Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy.* 2020;75(7):1824-7. doi: 10.1111/all.14344

40. Osama El-Gendy A, Saeed H, Ali AMA, et al. Bacillus Calmette-Guérin vaccine, antimalarial, age and gender relation to COVID-19 spread and mortality. *Vaccine*. 2020;38(35):5564-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.083
41. Sharma A, Kumar Sharma S, Shi Y, et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death Dis*. 2020;11(7):516. doi: 10.1038/s41419-020-2720-9
42. Urashima M, Otani K, Hasegawa Y, Akutsu T. BCG Vaccination and Mortality of COVID-19 across 173 Countries: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5589. doi: 10.3390/ijerph17155589
43. Green CM, Fanucchi S, Fok ET, et al. COVID-19: A model correlating BCG vaccination to protection from mortality implicates trained immunity. *medRxiv*. 2020.04.10.20060905. doi: 10.1101/2020.04.10.20060905
44. David P, Shoenfeld Y. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) as a Protective Factor for COVID-19? *Isr Med Assoc J*. 2020;8(22):448-9.
45. O'Connor E, Teh J, Kamat AM, Lawrentschuk N. Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Oncol*. 2020;16(19):1323-5. doi: 10.2217/fon-2020-0381
46. Riccò M, Gualerzi G, Ranzieri S, Bragazzi NL. Stop playing with data: there is no sound evidence that Bacille Calmette-Guérin may avoid SARS-CoV-2 infection (for now). *Acta Biomed*. 2020;91(2):207-13. doi: 10.23750/abm.v91i2.9700
47. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. 2020;323(22):2340-1. doi: 10.1001/jama.2020.8189
48. Meena J, Yadav A, Kumar J. BCG Vaccination Policy and Protection Against COVID-19. *Indian J Pediatr*. 2020;87(9):749. doi: 10.1007/s12098-020-03371-3
49. Search of: BCG/Covid19 – List Results – ClinicalTrials.gov. Accessed September 8, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=BCG&cntry=&state=&city=&dist=>
50. Tomita Y, Sato R, Ikeda T, Sakagami T. BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis. *Vaccine*. 2020;38(41):6352-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.045
51. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1473-8. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020
52. Караулов А.В., Калюжин О.В. Сфера применения мурамилпептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней. Физиология и патология иммунной системы. *Имунофармакогеномика*. 2013;17(5):3-15 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Sphere of muramyl dipeptide application within the major approaches to immunotherapy/prophylaxis of infectious diseases. Fiziologiya i patologiya immunnoj sistemy. *Immunofarmakogenomika*. 2013;17(5):3-15 (In Russ.)].
53. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100-8 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Therapeutic Archive*. 2013;85(11):100-8 (In Russ.)].
54. Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. *Вестн. оториноларингологии*. 2019;84(6):118-31 [Burkin AV, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dukhanin AS. Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of respiratory tract diseases. *Vestn. Otorinolaringologii*. 2019;84(6):118-31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino201984061118

Поступила 09.10.2020