

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ВАКЦИНАЦИИ BCG

Еремеев В.В., Шепелькова Г.С., Эргешов А.Э.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Резюме. Десятилетия исследования механизмов иммунологической защиты от возбудителя туберкулеза (ТБ), *Mycobacterium tuberculosis*, не позволяют сделать окончательный вывод об относительной значимости конкретных путей формирования протективной иммунологической памяти. Единственная на сегодняшний день разрешенная к применению противотуберкулезная вакцина BCG защищает детей от тяжелых форм туберкулезной инфекции. До сих пор непонятно, почему BCG не спасает от первичного инфицирования, реактивации ТБ и латентного носительства. В то же время продемонстрирована связь вакцинации BCG со сниженным риском немикобактериальных инфекций, аллергий, онкологических заболеваний и общей смертности. Подобные неспецифические эффекты вакцинации BCG опосредованы скорее клетками врожденной иммунной системы, а не специфическими Т-клетками памяти. Имеются данные, указывающие на адьювантный эффект вакцинации BCG в отношении гуморального иммунного ответа на разнообразные вакцины в детском возрасте. Данный обзор посвящен преимущественно анализу работ, направленных на изучение относительно недавно выявленного механизма генерации неспецифического эффекта вакцины BCG – развитие наведенного врожденного иммунитета. Наведенный врожденный иммунный ответ опосредован сигналами, поступающими в клетку через внутриклеточный связывающий бактериальный мурамилдипептид-рецептор NOD2, и эпигенетической модификацией макрофагов и выражается в усиленной в результате вакцинации BCG способности макрофагов секретировать такие цитокины, как TNF α и IL-6, в ответ на стимуляцию неродственными BCG микроорганизмами или лигандами TLR. Наведенный иммунитет заключается не только в перенастройке передачи иммунологических сигналов между клетками врожденной иммунной системы, но также в индукции глубоких изменений баланса метаболических путей, таких как гликолиз, окислительное фосфорилирование, метаболизм аминокислот и жирных кислот, и сопровождается увеличением способности клеток врожденной иммунной системы отвечать на вторичную стимуляцию. Понимание этих внутриклеточных процессов открывает новые возможности терапевтического вмешательства в регуляцию иммунных процессов, сопровождающих инфекционные и воспалительные заболевания. В целом углубленное изучение неспецифического компонента вакцинации BCG должно привести к формированию новых представлений о механизмах ее защитного действия, а также повлиять на дизайн новой противотуберкулезной вакцины. Полученные при этом знания способны стимулировать изменения глобальной политики вакцинации с целью оптимизации преимуществ вакцинации для снижения детской заболеваемости и смертности и уменьшения риска развития поствакцинальных осложнений.

Ключевые слова: туберкулез, вакцинация, BCG, гуморальный иммунитет, неспецифический эффект, наведенный врожденный иммунитет

Адрес для переписки:

Еремеев Владимир Витальевич
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.
Тел.: 8 (499) 785-91-59.
E-mail: yermeev56@mail.ru

Address for correspondence:

Yermeev Vladimir V.
Central Tuberculosis Research Institute
107564, Russian Federation, Moscow, Yauza all., 2.
Phone: 7 (499) 785-91-59.
E-mail: yermeev56@mail.ru

Образец цитирования:

В.В. Еремеев, Г.С. Шепелькова, А.Э. Эргешов
«Неспецифическая составляющая вакцинации BCG»
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 6.
С. 1015-1022.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022
© Еремеев В.В. и соавт., 2019

For citation:

V.V. Yermeev, G.S. Shepelkova, A.E. Ergeshov "A non-specific component of BCG vaccination", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 6, pp. 1015-1022.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022

A NON-SPECIFIC COMPONENT OF BCG VACCINATION

Yeremeev V.V., Shepelkova G.S., Ergeshov A.E.

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Abstract. Decades of research on the mechanisms of immunological protection against *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of tuberculosis (TB), did not allow us to draw a final conclusion about the relative importance of specific pathways when forming protective immunological memory. The BCG vaccine, being the only so far approved tuberculosis vaccine protects children from severe forms of TB infection. It is still unclear why BCG does not save from primary infection, reactivation of TB and latent carrying. At the same time, the association between BCG vaccination and a reduced risk of non-mycobacterial infections, allergies, cancer and general mortality has been demonstrated. Such nonspecific effects of BCG are dependent mostly on the innate immune cells, rather than on specific memory T cells. There is evidence of an adjuvant effect of BCG vaccination with respect to the humoral immune response to a variety of childhood vaccines. This review is focused mostly on the analysis of works aimed at studying the relatively recently identified mechanism for generating the non-specific effect of the BCG vaccine, i.e., development of induced natural immunity. This phenomenon is mediated by NOD2 signaling and epigenetic macrophage modification and, due to BCG vaccination, leads to enhanced capacity of macrophages to produce TNF α and IL-6 in response to stimulation by BCG-nonrelated microorganisms or TLR ligands. Induced immunity does not only reshape transmission of immunological signals between the cells of innate immune system, but also induces profound changes in the balance of metabolic pathways, such as glycolysis, oxidative phosphorylation, metabolism of amino acids and fatty acids, being accompanied by enhanced ability of innate immune cells to respond to the secondary stimulation. Realizing these intracellular processes opens up new opportunities for therapeutic intervention into the regulation of immune processes accompanying infectious and inflammatory diseases. In general, an in-depth study of the non-specific component of BCG vaccination should lead to emergence of new ideas about the mechanisms of its protective action, as well as affect development of a new TB vaccine. This knowledge can stimulate changes in global vaccination policy, aiming for optimization of vaccination benefits and reduction of childhood morbidity and mortality, as well as decrease of the post-vaccinal complications.

Keywords: tuberculosis, vaccination, BCG, humoral immunity, non-specific effect, induced innate immunity

Работа выполнена в рамках темы НИР 0515-2019-0018.

Введение

Относительный вклад врожденной и адаптивной ветвей иммунного ответа в формирование протективной иммунологической памяти и защиты от возбудителя туберкулеза (ТБ), *Mycobacterium tuberculosis*, остается дискуссионным несмотря на многолетнюю историю исследований. Используемая вот уже на протяжении почти 100 лет вакцина BCG защищает детей от тяжелых форм туберкулезной инфекции [51]. В то же время непонятно, почему BCG не спасает от первичного инфицирования, реактивации ТБ и латентного носительства. За последние годы был проведен ряд исследований, позволивших внести ясность в вопрос эффективности BCG в предупреждении всех вариантов ТБ, что нашло отражение в последней редакции рекомендаций ВОЗ [53]. Относительно недавно опубликованный мета-анализ клинических испытаний показал, что неонатальная вакцинация предупреждает развитие ТБ легких у новорожденных

(с эффективностью 59%) и у детей (74%) [1]. Более того, обсервационные исследования смогли проследить эффект неонатальной вакцинации на протяжении до 20 лет [35].

Гетерологические эффекты вакцинации BCG

Применение тестов, основанных на количественной оценке выделения IFN γ *in vitro* (так называемые IGRA-тесты), позволяет более точно, по сравнению с кожным тестом на туберкулин, выявлять инфицирование *M. tuberculosis* в вакцинированных BCG популяциях [7]. Проведенное относительно недавно рандомизированное контролируемое исследование у южноафриканских подростков без латентной ТБ и ВИЧ коинфекции показало, что ревакцинация BCG снижает двухлетний риск инфицирования *M. tuberculosis* с 11,6 до 6,7% [39]. В этом же исследовании было сделано любопытное наблюдение о снижении частоты инфекций верхних дыхательных путей у ревакцинированных BCG подростков. Данное наблюдение дополняет целый ряд других обсервационных исследований, в которых была продемонстрирована связь вакцинации BCG со сниженным риском немикобакте-

риальных инфекций, аллергий, онкологических заболеваний и общей смертности [38, 46, 50]. Подобные неспецифические эффекты вакцинации BCG обусловлены, скорее, клетками врожденной иммунной системы, а не специфическими Т-клетками памяти.

Влияние вакцинации BCG на неспецифический гуморальный иммунитет

Имеются данные, указывающие на адьювантный эффект вакцинации BCG в отношении гуморального иммунного ответа на разнообразные вакцины в детском возрасте. Так, например, в группе вакцинированных BCG в роддоме детей отмечались более высокие титры специфических IgG-антител в ответ на вакцинацию против гепатита В [42]. Более того, одновременное введение BCG и пероральной вакцины против полиомиелита усиливает антительный ответ на антигены вируса [42], что указывает на системный эффект BCG на иммунный ответ хозяина. Проведенное в Австралии сравнение группы из 56 вакцинированных BCG детей с группой из 52 не вакцинированных BCG детей выявило более высокие титры антител к антигенам капсулярного полисахарида пневмококка, полисахарида типа b *H. influenzae* и токсину столбняка в группе вакцинированных BCG после соответствующих возрастных вакцинаций [44].

Согласно гигиенической гипотезе, наблюдаемое в последние десятилетия возрастание распространенности аллергических заболеваний в развитых странах может быть связано со снижением количества микробных инфекций, включая ТБ, которые обычно сдвигают реактивность иммунной системы в направлении ответа по типу Th1. В результате нарушение баланса Th1/Th2 в пользу Th2 способствует синтезу антител класса IgE и стимулирует развитие аллергической реактивности [49]. Соответственно, вакцинация BCG на раннем этапе жизни, подобно микобактериальной инфекции, способна снижать частоту atopических проявлений. Ретроспективное исследование 800 японских школьников выявило ассоциацию положительного туберкулинового теста со сниженным уровнем IgE в сыворотке крови, сдвигом цитокинового профиля в направлении Th1 и снижением распространения астмы [47]. У итальянских добровольных доноров с аллергическим ринитом было отмечено существенное снижение специфических к аллергену IgE-антител после вакцинации [13]. Еще в одном исследовании была обнаружена ассоциация вакцинации BCG со спонтанной и стимулированной секрецией IgE *in vitro* лимфоцитами периферической крови страдающих астмой детей [8]. Опубликован ряд доклинических наблюдений, устанавливающих ассоциацию вакцинации BCG

со снижением содержания специфических к аллергену антител и благотворным воздействием на atopические нарушения [17, 33].

Имеются, однако, и прямо противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния вакцинации BCG на уровни IgE и развитие atopических проявлений [12, 19, 20]. Различия полученных результатов могут объясняться различным возрастом вакцинируемых или временем, прошедшим между вакцинацией и исследованием [41, 55], либо генетическими факторами [2].

Механизмы неспецифического эффекта вакцины BCG

Наведенный врожденный иммунитет

О взаимодействии BCG с рецепторами клеток врожденного иммунного ответа, такими, например, как TLR2 и TLR4, известно уже достаточно давно [40]. Относительно недавно появились данные о способности BCG запускать процесс формирования клеток памяти из компонентов врожденного иммунитета, создавая так называемый «BCG-наведенный» врожденный иммунитет [34]. Это явление опосредовано сигналами, поступающими в клетку через рецептор NOD2, и эпигенетической модификацией макрофагов и выражается в усиленной в результате вакцинации BCG способности макрофагов секретировать TNF α и IL-6 в ответ на стимуляцию неродственными BCG микроорганизмами или лигандами TLR. Наведенный врожденный иммунный ответ наблюдался также при изучении естественных клеток-киллеров (NK) человека и мыши [28]. Вакцинация BCG приводит к изменениям в метаболизме клеток врожденного звена иммунной системы: происходит сдвиг от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу [14]. Инактивированная облучением BCG менее эффективно, чем живая культура, «иммунизирует» моноциты [3]. Развитием «BCG-наведенного» врожденного иммунного ответа, по-видимому, объясняется усиление реакций врожденного звена иммунитета на неспецифическую стимуляцию в группах, вакцинированных BCG детей в Западной Африке [25] и Великобритании [48]. В экспериментах на животных показано, что проникновение BCG в костный мозг ведет к усилению миелопоэза за счет относительного снижения лимфопоэза [27]. При этом после контакта гематопоэтических стволовых клеток с BCG из них развивались эпигенетически модифицированные макрофаги, способные более эффективно бороться с туберкулезной инфекцией по сравнению с наивными макрофагами [27]. Относительно недавно было показано, что основной путь формирования «BCG-наведенного» врожденного иммунного ответа связан с регули-

руемыми системой Akt-mTOR гликолизом и метаболизмом глутамина [4]. При этом первичная стимуляция BCG приводит к эпигенетическому перепрограммированию наивных клеток врожденного иммунитета и формированию из них подобия клеток памяти. Эпигенетические изменения связаны с регуляцией продукции цитокинов и клеточного метаболизма и, в свою очередь, зависят от этих факторов, образуя петлю обратной связи [37].

Существование петли обратной связи между наведенным BCG врожденным иммунитетом и последующими метаболическими изменениями находит все больше экспериментальных подтверждений. Известно, что активация реакций гликолиза ведет к накоплению таких субстратов цикла Кребса, как фумарат и сукцинат. Эти метаболиты способствуют стабилизации HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор 1 α) – фактора транскрипции, расположенного после Akt/mTOR на пути передачи сигнала, активирующего экспрессию генов гликолиза и IL-1 β [9]. Было показано также, что фумарат участвует в ингибции деметилазы гистонов KDM5 [6]. Совместно эти два наблюдения позволяют предположить, что сдвиг метаболического равновесия в сторону гликолиза увеличивает пропорцию некоторых метаболитов, которые, в свою очередь, поставляют необходимые химические группы модифицирующим хроматин ферментам, и тем самым запускает эпигенетические модификации, ассоциированные с наведенным естественным иммунитетом. Аналогичным образом подавление гликолиза ведет к нарушениям естественного иммунитета, индуцированного BCG либо другими стимуляторами, например β -глюканами. К тому же усиление гликолиза стимулирует липогенез, в частности биосинтез холестерина, где промежуточным метаболитом является мевалонат. Ключевая роль мевалоната в формировании индуцированного BCG естественного иммунитета была продемонстрирована в эксперименте *in vitro*, когда подавление биосинтеза мевалоната в моноцитах статинами привело к нарушению формирования иммунных макрофагов [22]. В ближайшие годы, по мере установления причинно-следственных связей и конкретизирования знаний о межклеточных взаимодействиях, будет развиваться наше понимание роли иммунометаболизма в формировании наведенного естественного иммунитета.

В моделях *in vitro* была продемонстрирована существенная роль аутофагии в формировании наведенного BCG естественного иммунитета. Независимо была установлена необходимость сигнала от молекулярных паттернов патогена (PAMPs) через рецептор NOD2 [29]. Аутофа-

госомы способствуют процессированию мурамилдипептида BCG, распознаванию его внутриклеточным рецептором NOD2 и запуску каскада эпигенетических изменений, например H3K4me3, приводящих к усилению экспрессии провоспалительных генов [10].

В исследованиях последних лет была продемонстрирована способность BCG влиять на процессы ранних стадий миелопоэза, инструктируя гематopoэтические стволовые клетки-предшественники костного мозга к развитию в моноциты и макрофаги со специфической эпигенетической программой. Таким образом, неспецифический эффект вакцинации может быть связан с изменением функционала зрелых клеток миелоидного происхождения в периферических органах [27, 36]. Моноциты человека и теленка сохраняют «наведенный» фенотип на протяжении от 3 до 12 месяцев после вакцинации BCG [23, 30], в то время как обычный срок жизни циркулирующих моноцитов не превышает 1-2 дней.

В рандомизированном исследовании на добровольцах было показано, что, в отличие от плацебо, вакцинация BCG индуцирует эпигенетическое репрограммирование моноцитов *in vivo* и защищает от экспериментального заражения атenuированным вакцинным штаммом вируса желтой лихорадки. Эпигенетическое репрограммирование моноцитов сопровождалось их функциональными изменениями, характерными для формирования наведенного естественного иммунного ответа. Снижению виремии сопутствовало нарастание содержания IL-1 β при отсутствии корреляции со специфическим ответом по типу IFN γ [5].

Наведенный иммунитет заключается не только в перенастройке передачи иммунологических сигналов между клетками врожденной иммунной системы, но также в индукции глубоких изменений баланса метаболических путей, таких как гликолиз, окислительное фосфорилирование, метаболизм аминокислот и жирных кислот, и сопровождается увеличением способности клеток врожденной иммунной системы отвечать на вторичную стимуляцию. Понимание этих внутриклеточных процессов открывает новые возможности терапевтического вмешательства в регуляцию иммунных процессов, сопровождающих инфекционные и воспалительные заболевания [18].

Усиление реакций врожденной иммунной системы наблюдалось у вакцинированных BCG новорожденных [21]; в то же время способность к развитию наведенного естественного иммунитета распределена в популяции неравномерно, у некоторых макрофаги моноцитарного происхождения после вакцинации BCG способны

ограничивать рост *M. tuberculosis*, у других – нет. В группе лиц с более выраженным вакцинным эффектом BCG отмечались определенные изменения метилирования ДНК генов, задействованных в иммунном ответе, по сравнению с теми, чьи макрофаги менее эффективно ограничивали рост *M. tuberculosis* [52]. Идентификация механизмов формирования наведенного естественного иммунного ответа будет способствовать созданию вакцин с более широким спектром действия.

Анализ ряда обсервационных исследований и недавнего рандомизированного испытания показал, что на счет активации врожденного иммунитета в результате вакцинации BCG можно отнести до 50% создаваемой вакциной защиты от инфицирования *M. tuberculosis*. Молекулярные механизмы, ответственные за раннюю элиминацию микобактерий, изучены еще недостаточно, но можно предположить их связь с наведенным врожденным иммунитетом [31].

В контролируемом рандомизированном испытании на 20 здоровых добровольцах было изучено влияние вакцинации BCG на развитие иммунитета и течение контролируемого заражения человека малярией. В группе вакцинированных BCG наблюдалось более раннее и выраженное развитие клинических симптомов заражения на фоне существенно более раннего появления маркеров активации NK-клеток и моноцитов [53].

BCG часто применяют для местной иммунотерапии рака мочевого пузыря [32]. Относительно недавно было показано, что противораковый эффект BCG связан с наведенным врожденным иммунитетом [11]. Установлено, что стимулированные введением BCG клетки врожденной иммунной системы оказывают неспецифическое цитотоксическое воздействие на клетки опухоли. В результате происходит активация опухолеспецифичного Т-клеточного ответа, поскольку после успешной BCG-терапии в моче больных выявляются значительные количества Т-лимфоцитов, специфичных к антигенам опухоли [43]. Таким образом, наведенный врожденный иммунитет открывает возможности для использования бактериальных антигенов для терапии неинфекци-

онных заболеваний. Собственно, иммунотерапия рака начиналась пионерскими работами William Coley по введению бактериальных компонентов онкологическим больным [15, 16].

Заключение.

В заключение хотелось бы отметить, что вакцина BCG до сих пор остается единственной принятой противотуберкулезной вакциной. В случае появления новой, более эффективной вакцины против ТБ важным фактором будет ее способность оказывать неспецифическое, подобное BCG воздействие, а также решение вопроса о продолжении применения BCG в связи с ее влиянием на снижение младенческой смертности. Схема прививок должна быть организована таким образом, чтобы добиться максимального положительного эффекта, как специфического, так и неспецифического. Примером могут служить противоречивые результаты ряда обсервационных исследований неспецифического эффекта вакцинации комплексной вакциной против коклюша дифтерии и столбняка (АКДС). Одни группы исследователей наблюдали благоприятные неспецифические эффекты, в то время как другие отмечали возросшую частоту ротавирусных инфекций в когорте получавших АКДС девочек [24, 45]. Несмотря на то, что комиссия ВОЗ посчитала эти данные недостаточными для изменения рекомендованной схемы вакцинации (введение АКДС после BCG), результаты, полученные в Бангладеш, Индии и Сенегале, указывают на целесообразность одновременного введения этих вакцин для уменьшения побочных эффектов и снижения смертности [25].

В целом углубленное изучение неспецифического компонента вакцинации BCG должно привести к формированию новых представлений о механизмах ее защитного действия, а также повлиять на дизайн новой противотуберкулезной вакцины. Полученные при этом знания способны стимулировать изменения глобальной политики вакцинации с целью оптимизации преимуществ вакцинации для снижения детской заболеваемости и смертности.

Список литературы / References

1. Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J.A., Fine P.E., Smith P.G., Lipman M., Elliman D., Watson J.M., Drumright L.N., Whiting P.F., Vynnycky E., Rodrigues L.C. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guerin vaccination against tuberculosis. *Health Technol. Assess.*, 2013, Vol. 17, no. 37, pp. 1-372.
2. Alm J.S., Sanjeevi C.B., Miller E.N., Dabadghao P., Lilja G., Pershagen G., Blackwell J.M., Scheynius A. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471. *Genes Immun.*, 2002, Vol. 3, no. 2, pp. 71-77.
3. Arts R.J.W., Blok B.A., Aaby P., Joosten L.A., de Jong D., van der Meer J.W., Benn C.S., van Crevel R., Netea M.G. Long-term *in vitro* and *in vivo* effects of γ -irradiated BCG on innate and adaptive immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no. 6, pp. 995-1001.

4. Arts R.J.W., Carvalho A., la Rocca C., Palma C., Rodrigues F., Silvestre R., Kleinnijenhuis J., Lachmandas E., Gonçalves L.G., Belinha A., Cunha C., Oosting M., Joosten L.A.B., Matarese G., van Crevel R., Netea M.G. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep.*, 2016, Vol. 17, no. 10, pp. 2562-2571.
5. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., Li Y., Wang S.Y., Oosting M., Kumar V., Xavier R.J., Wijmenga C., Joosten L.A.B., Reusken C.B.E.M., Benn C.S., Aaby P., Koopmans M.P., Stunnenberg H.G., van Crevel R., Netea M.G. BCG Vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe*, 2018, Vol. 23, no. 1, pp. 89-100.e5.
6. Arts R.J.W., Novakovic B., ter Horst R., Carvalho A., Bekkering S., Lachmandas E., Rodrigues F., Silvestre R., Cheng S.C., Wang S.Y., Habibi E., Gonçalves L.G., Mesquita I., Cunha C., van Laarhoven A., van de Veerdonk F.L., Williams D.L., van der Meer J.W., Logie C., O'Neill L.A., Dinarello C.A., Riksen N.P., van Crevel R., Clish C., Notebaart R.A., Joosten L.A., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., Netea M.G. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity. *Cell Metab.*, 2016, Vol. 24, no. 6, pp. 807-819.
7. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Court R., McCarthy N., Sutcliffe P., Clarke A. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2017, Vol. 17, no. 1, p. 200.
8. Barlan I.B., Tükenmez F., Bahçeciler N.N., Başaran M.M. The impact of *in vivo* Calmette–Guerin Bacillus administration on *in vitro* IgE secretion in atopic children. *J. Asthma*, 2002, Vol. 39, no. 3, pp. 239-246.
9. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., Kourtzelis I., van der Heijden C.D.C.C., Li Y., Popa C.D., ter Horst R., van Tuijl J., Netea-Maier R.T., van de Veerdonk F.L., Chavakis T., Joosten L.A.B., van der Meer J.W.M., Stunnenberg H., Riksen N.P., Netea M.G. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway. *Cell*, 2018, Vol. 172, no. 1-2, pp. 135-146.e9.
10. Blok B.A., Arts R.J.W., van Crevel R., Benn C.S., Netea M.G. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no. 3, pp. 347-356.
11. Buffen K., Oosting M., Quintin J., Ng A., Kleinnijenhuis J., Kumar V., van de Vosse E., Wijmenga C., van Crevel R., Oosterwijk E., Grotenhuis A.J., Vermeulen S.H., Kiemeny L.A., van de Veerdonk F.L., Chamilos G., Xavier R., van der Meer J.W., Netea M.G., Joosten L.A. Autophagy controls BCG-induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer. Deretic V, ed. *PLoS Pathog.*, 2014, Vol. 10, no. 10, e1004485. doi: 10.1371/journal.ppat.1004485.
12. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Garden F.L., Lecca L., Contreras C., Yauri Y., Garcia F., Marks G.B. Asthma and atopy prevalence are not reduced among former tuberculosis patients compared with controls in Lima, Peru. *BMC Pulm. Med.*, 2019, Vol. 19, no. 1, p. 40.
13. Cavallo G.P., Elia M., Giordano D., Baldi C., Cammarota R. Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination: preliminary report. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2002, Vol. 128, no. 9, pp. 1058-1060.
14. Cheng S.-C., Quintin J., Cramer R.A., Shepardson K.M., Saeed S., Kumar V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Martens J.H., Rao A., Aghajani-refah A., Manjeri G.R., Li Y., Ifrim D.C., Arts R.J., van der Veer B.M., Deen P.M., Logie C., O'Neill L.A., Willems P., van de Veerdonk F.L., van der Meer J.W., Ng A., Joosten L.A., Wijmenga C., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., Netea M.G. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science*, 2014, Vol. 345, no. 6204, 1250684. doi: 10.1126/science.1250684.
15. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1991, Vol. 262, pp. 3-11.
16. Coley W.B. Treatment of inoperable malignant tumors with the toxins of erysipelas and the bacillus prodigiosus. *Am. J. Med. Sci.*, 1894, Vol. 108, ed. 1. Accessed September 18, 2019. Available at: <http://search.proquest.com/openview/2b4fb5bca8b11309314814797b826375/1?pq-origsite=gscholar&cbl=41361>.
17. Deng Y., Li W., Luo Y., Wang L.J., Xie X.H., Luo J., Luo Z.X., Zhao X.D., Fu Z., Liu E.M. Inhibition of IFN- γ promotes anti-asthma effect of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette–Guerin neonatal vaccination: a murine asthma model. *Vaccine*, 2014, Vol. 32, no. 18, pp. 2070-2078.
18. Domínguez-Andrés J., Joosten L.A., Netea M.G. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr. Opin. Immunol.*, 2019, Vol. 56, pp. 10-16.
19. Eifan A.O., Akkoc T., Ozdemir C., Bahçeciler N.N., Barlan I.B. No association between tuberculin skin test and atopy in a bacillus Calmette–Guérin vaccinated birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2009, Vol. 20, no. 6, pp. 545-550.
20. El-Zein M., Conus F., Benedetti A., Menzies D., Parent M.-E., Rousseau M.-C. Association between bacillus Calmette–Guérin vaccination and childhood asthma in the Quebec birth cohort on immunity and health. *Am. J. Epidemiol.*, 2017, Vol. 186, no. 3, pp. 344-355.
21. Freyne B., Donath S., Germano S., Gardiner K., Casalaz D., Robins-Browne R.M., Amenyogbe N., Messina N.L., Netea M.G., Flanagan K.L., Kollmann T., Curtis N. Neonatal BCG vaccination influences cytokine responses to toll-like receptor ligands and heterologous antigens. *J. Infect. Dis.*, 2018, Vol. 217, no. 11, pp. 1798-1808.
22. Gruenbacher G., Thurnher M. Mevalonate metabolism in cancer stemness and trained immunity. *Front. Oncol.*, 2018, Vol. 8, p. 394.

23. Guerra-Maupome M., Vang D.X., McGill J.L. Aerosol vaccination with Bacille Calmette-Guerin induces a trained innate immune phenotype in calves. *PLoS ONE*, 2019, Vol. 14, no. 2, e0212751. doi:10.1371/journal.pone.0212751.
24. Higgins J.P.T., Soares-Weiser K., López-López J.A., Kakourou A., Chaplin K., Christensen H., Martin N.K., Sterne J.A., Reingold A.L. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*, 2016, Vol. 355, i5170. doi:10.1136/bmj.i5170.
25. Hirve S., Bavdekar A., Juvekar S., Benn C.S., Nielsen J., Aaby P. Non-specific and sex-differential effects of vaccinations on child survival in rural western India. *Vaccine*, 2012, Vol. 30, no. 50, pp. 7300-7308.
26. Jensen K.J., Larsen N., Biering-Sørensen S., Andersen A., Eriksen H.B., Monteiro I., Hougaard D., Aaby P., Netea M.G., Flanagan K.L., Benn C.S. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: a randomized-controlled trial. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 211, no. 6, pp. 956-967.
27. Kaufmann E., Sanz J., Dunn J.L., Khan N., Mendonça L.E., Pacis A., Tzelepis F., Pernet E., Dumaine A., Grenier J.C., Mailhot-Léonard F., Ahmed E., Belle J., Besla R., Mazer B., King I.L., Nijnik A., Robbins C.S., Barreiro L.B., Divangahi M. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell*, 2018, Vol. 172, no. 1-2, pp. 176-190.e19.
28. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A., Jacobs C., Xavier R.J., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 155, no. 2, pp. 213-219.
29. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A., Ifrim D.C., Saeed S., Jacobs C., van Loenhout J., de Jong D., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 43, pp. 17537-17542.
30. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Benn C.S., Joosten L.A., Jacobs C., van Loenhout J., Xavier R.J., Aaby P., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J. Innate Immun.*, 2014, Vol. 6, no. 2, pp. 152-158.
31. Koeken V.A.C.M., Verrall A.J., Netea M.G., Hill P.C., van Crevel R. Trained innate immunity and resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, Vol. 25, no. 12, pp. 1468-1472.
32. Kawai K., Miyazaki J., Joraku A., Nishiyama H., Akaza H. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: Current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. *Cancer Sci.*, 2013, Vol. 104, no. 1, pp. 22-27.
33. Ke X., Huang J., Chen Q., Hong S., Zhu D. Protective effects of combined *Mycobacterium bovis* BCG and interleukin-12 vaccination on airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Clin. Invest. Med.*, 2010, Vol. 33, no. 3, pp. E196-202.
34. Levy O., Wynn J.L. A prime time for trained immunity: innate immune memory in newborns and infants. *Neonatology*, 2014, Vol. 105, no. 2, pp. 136-141.
35. Mangtani P., Nguipod-Djomo P., Keogh R.H., Trinder L., Smith P.G., Fine P.E., Sterne J., Abubakar I., Vynnycky E., Watson J., Elliman D., Lipman M., Rodrigues L.C. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK. *Health Technol. Assess.*, 2017, Vol. 21, no. 39, pp. 1-54.
36. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B., Chen L.S., Grzybek M., Grinenko T., Eugster A., Troullinaki M., Palladini A., Kourtzelis I., Chatzigeorgiou A., Schlitzer A., Beyer M., Joosten L.A.B., Isermann B., Lesche M., Petzold A., Simons K., Henry I., Dahl A., Schultze J.L., Wielockx B., Zamboni N., Mirschink P., Coskun Ü., Hajishengallis G., Netea M.G., Chavakis T. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell*, 2018, Vol. 172, no. 1-2, pp. 147-161.e12.
37. Moliva J.I., Turner J., Torrelles J.B. Immune responses to bacillus Calmette-Guérin vaccination: why do they fail to protect against *Mycobacterium tuberculosis*? *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, p. 407.
38. Moulton L.H., Rahmathullah L., Halsey N.A., Thulasiraj R.D., Katz J., Tielsch J.M. Evaluation of non-specific effects of infant immunizations on early infant mortality in a southern Indian population. *Trop. Med. Int. Health*, 2005, Vol. 10, no. 10, pp. 947-955.
39. Nemes E., Geldenhuys H., Rozot V., Rutkowski K.T., Ratangee F., Bilek N., Mabwe S., Makhetha L., Erasmus M., Toefy A., Mulenga H., Hanekom W.A., Self S.G., Bekker L.G., Ryall R., Gurunathan S., DiazGranados C.A., Andersen P., Kromann I., Evans T., Ellis R.D., Landry B., Hokey D.A., Hopkins R., Ginsberg A.M., Scriba T.J., Hatherill M.; C-040-404 Study Team. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2018, Vol. 379, no. 2, pp. 138-149.
40. Nicolle D., Fremont C., Pichon X., Bouchot A., Maillot I., Ryffel B., Quesniaux V.J. Long-term control of *Mycobacterium bovis* BCG infection in the absence of Toll-like receptors (TLRs): Investigation of TLR2-, TLR6-, or TLR2-TLR4-deficient mice. *Infect. Immun.*, 2004, Vol. 72, no. 12, pp. 6994-7004.
41. Omenaas E., Jentoft H.F., Vollmer W.M., Buist A.S., Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax*, 2000, Vol. 55, no. 6, pp. 454-458.
42. Ota M.O.C., Vekemans J., Schlegel-Haueter S.E., Fielding K., Sanneh M., Kidd M., Newport M.J., Aaby P., Whittle H., Lambert P.H., McAdam K.P., Siegrist C.A., Marchant A. Influence of *Mycobacterium bovis* bacillus

Calmette-Guérin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 2, pp. 919-925.

43. Pieraerts C., Martin V., Jichlinski P., Nardelli-Haefliger D., Derre L. Detection of functional antigen-specific T cells from urine of non-muscle invasive bladder cancer patients. *Oncoimmunology*, 2012, Vol. 1, no. 5, pp. 694-698.

44. Ritz N., Mui M., Balloch A., Curtis N. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on the immune response to routine immunisations. *Vaccine*, 2013, Vol. 31, no. 30, pp. 3098-3103.

45. Rodrigues A., Fischer T.K., Valentiner-Branth P., Nielsen J., Steinsland H., Perch M., Garly M.L., Mølbak K., Aaby P. Community cohort study of rotavirus and other enteropathogens: are routine vaccinations associated with sex-differential incidence rates? *Vaccine*, 2006, Vol. 24, no. 22, pp. 4737-4746.

46. Rousseau M.-C., Parent M.-E., St-Pierre Y. Potential health effects from non-specific stimulation of the immune function in early age: the example of BCG vaccination. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2008, Vol. 19, no. 5, pp. 438-448.

47. Shirakawa T., Enomoto T., Shimazu S., Hopkin J.M. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 1997, Vol. 275, no. 5296, pp. 77-79.

48. Smith S.G., Kleinnijenhuis J., Netea M.G., Dockrell H.M. Whole blood profiling of bacillus Calmette-Guérin-induced trained innate immunity in infants identifies epidermal growth factor, IL-6, platelet-derived growth factor-AB/BB, and natural killer cell activation. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, p. 644.

49. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*, 2000, Vol. 55, Suppl. 1, pp. S2-10.

50. Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol.*, 2002, Vol. 168, no. 5, pp. 1964-1970.

51. Trunz B.B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, Vol. 367, no. 9517, pp. 1173-1180.

52. Verma D., Parasa V.R., Raffetseder J., Martis M., Mehta R.B., Netea M., Lerm M. Anti-mycobacterial activity correlates with altered DNA methylation pattern in immune cells from BCG-vaccinated subjects. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 12305. doi: 10.1038/s41598-017-12110-2.

53. Walk J., de Bree L.C.J., Graumans W., Stoter R., van Gemert G.J., van de Vegte-Bolmer M., Teelen K., Hermsen C.C., Arts R.J.W., Behet M.C., Keramati F., Moorlag S.J.C.F.M., Yang A.S.P., van Crevel R., Aaby P., de Mast Q., van der Ven A.J.A.M., Stabell Benn C., Netea M.G., Sauerwein R.W. Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination. *Nat. Commun.*, 2019, Vol. 10, no. 1, p. 874.

54. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations. *Vaccine*, 2018, Vol. 36, no. 24, pp. 3408-3410.

55. Yoneyama H., Suzuki M., Fujii K., Odajima Y. The effect of DPT and BCG vaccinations on atopic disorders. *Arerugi*, 2000, Vol. 49, no. 7, pp. 585-592.

Авторы:

Еремеев В.В. — д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Шепелькова Г.С. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики и клеточных технологий ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Эргешов А.Э. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Authors:

Yeremeev V.V., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Research, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Shepelkova G.S., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory for Clinical Immunogenetics and Cell Technologies, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Ergeshov A.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Поступила 07.10.2019

Отправлена на доработку 20.11.2019

Принята к печати 28.11.2019

Received 07.10.2019

Revision received 20.11.2019

Accepted 28.11.2019