

БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях 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

В условиях пандемии COVID-19 помимо специфической иммунизации актуализируется неспецифическая иммунопрофилактика SARS-CoV-2-инфекции и других острых респираторных инфекций, которые могут усугубить течение COVID-19. Вакцина БЦЖ представляется одним из иммуностимуляторов-кандидатов в этом отношении. Вместе с тем внимания заслуживают и другие препараты микробного происхождения, индуцирующие состояние тренированного иммунитета. БЦЖ и иные бактериальные иммуностимулирующие агенты, содержащие большое количество биологически активных субъединиц, давно рассматриваются как объекты поиска перспективных фармакологических веществ. В обзоре проанализированы взаимосвязи БЦЖ, микобактериальных адъювантов, бактериальных лизатов, тренированного иммунитета, мурамилпептидов (МП) и рецепторов NOD2 в свете выбора низкомолекулярной альтернативы многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики острых респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. Поиски ключевых молекул, за счет которых бактерии стимулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции, идут по спирали. На разных витках этой спирали МП неоднократно воспроизводили неспецифические эффекты многокомпонентных бактериальных адъювантов, вакцин и иммуностимуляторов. МП и содержащие их пептидогликаны определяют адъювантные свойства клеточных стенок микобактерий и их пептидо-гликолипидной фракции (воска D). МП смогли заменить *Mycobacterium tuberculosis* в полном адъюванте Фрейнда. МП обуславливают NOD2-зависимую способность БЦЖ индуцировать тренированный иммунитет. Вероятно, МП обеспечивают NOD2-опосредованное стойкое профилактическое действие бактериальных лизатов. Вышесказанное побудило переосмыслить полученные ранее доказательства эффективности глюкозаминилмурамилдипептида как агониста NOD2 в лечении/профилактике респираторных инфекций. Мы полагаем, что МП, в частности глюкозаминилмурамилдипептид, при рационально подобранной схеме применения смогут во многих аспектах воспроизвести неспецифические эффекты БЦЖ и многокомпонентных бактериальных иммуностимуляторов в предотвращении респираторных инфекций во время пандемии COVID-19 и в постпандемический период.

Ключевые слова: БЦЖ, мурамилпептиды, глюкозаминилмурамилдипептид, NOD2, тренированный иммунитет, адъювант Фрейнда, бактериальные лизаты, COVID-19, SARS-CoV-2, респираторные инфекции

Для цитирования: Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 108–113. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200554

BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic

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

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

²Peptek, Moscow, Russia

During a pandemic, nonspecific immunoprophylaxis of SARS-CoV-2 infection and other acute respiratory infections (ARI), which can worsen the course of COVID-19, is increasingly in demand in addition to specific immunization. BCG vaccine appears to be one of the candidate immunostimulants in this regard. At the same time, other microbe-derived preparations capable of inducing a state of trained immunity deserve attention. BCG and other bacterial immunostimulatory agents containing a large number of biologically active subunits have long been considered as objects of search for promising pharmacological substances. The review analyzes the linkages between BCG, mycobacterial adjuvants, bacterial lysates, trained immunity, muramylpeptides (MPs) and NOD2 receptors in light of the choice of a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for ARI prevention during the COVID-19 pandemic. The search for key molecules by which bacteria stimulate innate and adaptive immune responses proceeds in a spiral. On different loops of this spiral, MPs have repeatedly reproduced the nonspecific effects of multicomponent bacterial adjuvants, vaccines and immunostimulants. MPs and peptidoglycans containing MPs determine the adjuvant properties of the cell walls of mycobacteria and their peptide-glycolipid fraction (wax D). MPs were able to replace *Mycobacterium tuberculosis* in complete Freund's adjuvant. MPs determine the NOD2-dependent ability of BCG to induce trained immunity. Probably, MPs provide NOD2-mediated long-term prophylactic action of bacterial lysates. All of the above has prompted revisiting the previously obtained evidence of the efficacy of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) as a NOD2 agonist in treatment/prevention of respiratory infections. We speculate here that MPs, in particular GMDP, at rational dosing regimens will be able to reproduce many aspects of the nonspecific effects of BCG and multicomponent bacterial immunostimulants in preventing ARI during the COVID-19 pandemic and in the post-pandemic period.

Keywords: BCG, muramyl peptides, glucosaminylmuramyl dipeptide, NOD2, trained immunity, Freund's adjuvant, bacterial lysates, COVID-19, SARS-CoV-2, respiratory infections

For citation: Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 108–113. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200554

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
МДП – мурамилдипептид
МП – мурамилпептид

ОРИ – острая респираторная инфекция
РКИ – рандомизированные клинические исследования
NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2) – цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета
NLR – NOD-подобные рецепторы

На фоне дефицита противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), а также многогранности и неполной изученности патогенеза COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), постоянно обновляемые руководства по этиотропному и патогенетическому лечению этого заболевания в России и за рубежом по-прежнему далеки от статуса «золотых стандартов» [1]. В этих условиях тяжело переоценить значение противозидемических и профилактических мероприятий по недопущению распространения COVID-19, а также предотвращению других острых респираторных инфекций (ОРИ), которые могут усугубить течение SARS-CoV-2-инфекции. Помимо разработки и внедрения средств специфической иммунопрофилактики COVID-19 и иммунизации групп риска против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии актуализируются поиск и рациональное применение эффективных и безопасных неспецифических иммуностимуляторов.

Важнейшими критериями выбора иммуностимулирующих препаратов для повышения сопротивляемости респираторным патогенам являются стойкость защитного действия и пригодность для использования на этапах сезонной профилактики. Особого внимания заслуживают иммуностимуляторы микробного происхождения, которые обладают способностью индуцировать тренированный иммунитет – длительное состояние повышенной резистентности к различным инфекционным агентам, связанное с репрограммированием клеток врожденного иммунитета и их костномозговых предшественников [2–5].

Одним из первых и наиболее изученных индукторов тренированного иммунитета является вакцина БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin), оказывающая неспецифические защитные эффекты далеко за рамками профилактики туберкулеза. Сейчас потенциал БЦЖ как средства профилактики COVID-19 оценивается в целой серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), инспирированных, с одной стороны, концепцией тренированного иммунитета, а с другой – эпидемиологическими данными о негативной связи между охватом населения БЦЖ-иммунизацией и бременем SARS-CoV-2-инфекции [6]. Аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* в составе этой вакцины и многие другие виды микобактерий давно рассматриваются в качестве объектов поиска перспективных фармакологических веществ. В последнее десятилетие раскрыты механизмы БЦЖ-индуцированного тренированного иммунитета, включающие агонизм рецепторов NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2). NOD2-опосредованные сигналы

предположительно обеспечивают стойкость неспецифического профилактического действия бактериальных лизатов в отношении ОРИ. Низкомолекулярный агонист NOD2 – глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП (Ликопид®) зарегистрирован как лекарственный препарат в России и ряде постсоветских стран и с 1990-х годов применяется в лечении/профилактике респираторных инфекций, проявляя при этом устойчивые фармакологические эффекты. Вышеописанное с разных сторон привлекает внимание к мурамилпептидам (МП) как перспективным средствам предотвращения инфекций дыхательных путей в период активной циркуляции SARS-CoV-2.

Цель обзора – проанализировать взаимосвязи БЦЖ, микобактериальных адьювантов, бактериальных лизатов, МП, NOD2 и тренированного иммунитета в свете поиска низкомолекулярной альтернативы многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики ОРИ в условиях пандемии COVID-19. Обзор является логическим продолжением ранее опубликованной работы [6].

Актуальность неспецифической иммунопрофилактики COVID-19 и других ОРИ в условиях пандемии

Не вызывает сомнения востребованность специфической иммунопрофилактики COVID-19. 3 ноября 2020 г. на разных этапах клинических испытаний/внедрения находилось 47 кандидатных вакцин против SARS-CoV-2, а 155 вакцин проходили доклинические исследования [7]. Очевидно, SARS-CoV-2 продолжит циркуляцию среди людей в течение ближайших лет, при этом эволюционируя в направлении множества квазивидов и подтипов. Мнения специалистов по поводу антигенной изменчивости SARS-CoV-2, в частности его Spike(S)-протеина (главной молекулярной мишени вакцин против нового коронавируса), существенно разнятся. Это отражается как оптимистичными [8], так и весьма сдержанными [9] прогнозами в отношении долгосрочной эффективности разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2. Остаются во многих аспектах открытым вопрос, в какой степени уже доказанная иммуногенность создаваемых вакцин обеспечит их клиническую действенность. Требуются дальнейшие исследования безопасности средств специфической иммунопрофилактики, экстренно разрабатываемых в условиях пандемии. До конца не ясна и поэтому не может четко прогнозироваться сезонность COVID-19, что затрудняет, с одной стороны, выбор оптимального времени для иммунизации, а с другой – своевременную модернизацию состава и/или конструкции вакцин.

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:

Калюжин 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

В этой связи выкристаллизовывается целесообразность неспецифической иммунопрофилактики SARS-CoV-2-инфекции в группах риска (у медицинских работников, лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими болезнями дыхательных путей и др.). Положительный опыт, полученный в предотвращении COVID-19, будет полезным и для оперативного реагирования на новые инфекционные, в том числе пандемические, вызовы, особенно тогда, когда эффективные и безопасные вакцины еще не доступны.

Этиологическое разнообразие инфекций дыхательных путей, высокая антигенная изменчивость их возбудителей, периодическая смена доминирующих видов, типов, подтипов и штаммов патогенов [10] *a priori* делают невозможной вакцинацию против большинства ОРИ. Пандемия COVID-19 словно «матовым стеклом» затмила многие «старые» проблемы инфекционных болезней и существенно изменила текущую иммунопрофилактическую повестку с переносом фокуса на SARS-CoV-2. Ограничительные и другие мероприятия, направленные на предотвращение распространения COVID-19, неминуемо отражаются на циркуляции других респираторных патогенов. Однако во время частичного или полного снятия ограничений сезонные ОРИ ярко напоминают о себе, что по крайней мере отчасти можно объяснить снижением напряженности популяционного, в том числе перекрестного, иммунитета к их возбудителям в периоды социального дистанцирования. Поэтому актуальность неспецифической профилактики ОРИ в группах риска в условиях пандемии COVID-19 не снижается и даже возрастает с учетом того, что коинфицирование некоторыми респираторными патогенами усугубляет течение SARS-CoV-2-инфекции [11]. Если заболевания, вызванные вирусами гриппа А/В и *Streptococcus pneumoniae*, поддаются частичному контролю с помощью вакцин, то респираторно-синцициальный вирус, аденовирус, риновирус, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и другие патогены, достаточно часто выявляемые у больных COVID-19 [11, 12], могут быть объектами неспецифической иммунопрофилактики.

Поиск ключевых молекул, обуславливающих биологическую активность микобактериальных адьювантов и вакцин

На рубеже 30–40-х годов XX в. разработан и до сих пор широко используется в экспериментальных исследованиях полный адьювант Фрейнда, включающий убитые нагреванием клетки *Mycobacterium tuberculosis*, суспендированные в водно-масляной эмульсии [13]. Однако вследствие высокой реактогенности этот адьювант не применяют ни у человека, ни в ветеринарной практике.

Микобактерии в составе вакцины БЦЖ и полного адьюванта Фрейнда представляют собой сложные комплексы с большим количеством биологически активных ингредиентов, по-разному влияющих на иммунную систему. В этой связи с 1930-х годов ведутся поиски ключевых структурных субъединиц микобактерий, отвечающих за неспецифическое иммуностимулирующее действие. Основными объектами исследований на ранних этапах развития этого научного направления стали микобактериальные клеточные стенки и их фракции [14].

В 1940-е годы охарактеризована воскоподобная пептидогликолипидная фракция клеточных стенок микобактерий (воск D), обладающая высокой адьювантной активностью [15]. Позже установлено, что ключевыми компонентами

воска D являются миколовые кислоты, арабиногалактан и пептидогликан [16, 17].

В 1964 г. в результате разделения воска D ультрацентрифугированием выделены пептидсодержащие компоненты, адьювантная активность которых зависела от наличия L- и D-аланина, D-глутаминовой и мезодиаминопимелиновой кислот [18]. На рубеже 60–70-х годов XX в. показано, что фракция микобактериальных клеточных стенок, лишенная липидов и арабиногалактана, воспроизводила существенную часть иммуностимулирующих эффектов неразделенных клеточных стенок [19, 20].

В 1972 г. А. Adam и соавт. выделили из клеточных стенок *Mycobacterium smegmatis* водорастворимую фракцию, обладающую большей адьювантной активностью, чем сходные количества целых бактерий, их клеточных стенок или воска D. Эта фракция представляла собой фрагменты пептидогликана с молекулярной массой около 20 кДа, включающие аланин, глутаминовую кислоту, мезодиаминопимелиновую кислоту, глюкозамин и мурамовую кислоту [21], и была способна потенцировать противовирусный антительный ответ [22].

Та же группа ученых в 1974 г. выделила и охарактеризовала глюкозаминилмурамилтетрапептид как биологически активную субъединицу пептидогликана, которую можно получить путем лизоцимного гидролиза клеточных стенок не только микобактерий, но и *Escherichia coli* [23]. А в 1975 г. выявлен минимальный мономер пептидогликана большинства бактерий, способный заменить *M. tuberculosis* в составе полного адьюванта Фрейнда без потери активности последнего, – N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (мурамилдипептид – МДП) [24].

В 2000-х годах расшифрованы молекулярные механизмы действия МДП, ГМДП и их аналогов. Основные биологические эффекты этих гликопептидов обусловлены способностью взаимодействовать с NOD-подобными рецепторами (NLR) [25, 26]. Наиболее изученным сенсором МП является цитозольный протеин NOD2. Связывая этот рецептор, МП запускают каскад биохимических событий, приводящий к активации транскрипционных факторов NF-κB (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (Activating Protein-1), IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5), IRF7 и экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли, интерферона (ИФН) α/β и некоторых других медиаторов противoinфекционного ответа. Синтетические и природные МП, имеющие в составе олигопептидной цепи остаток мезодиаминопимелиновой кислоты, взаимодействуют еще и с цитозольными рецепторами NOD1, индуцируя NF-κB- и AP-1-зависимую транскрипцию генов провоспалительных цитокинов. Описана способность NOD1- и NOD2-агонистов вызывать активацию аутофагии – опосредованного лизосомами процесса разрушения внутриклеточных микробов [27, 28].

Доказано участие и других рецепторно-сигнальных систем в реализации иммуотропных эффектов МДП и его аналогов, в частности NLRP1- (NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing) и NALP3-инфламмасом. Взаимодействие МП с этими системами ведет к активации каспазы-1, конвертирующей неактивные молекулы-предшественники – про-ИЛ-1β, про-ИЛ-18 и про-ИЛ-33 – в биологически зрелые цитокины [27, 28].

Однако именно NOD2-опосредованные эффекты МП вызывают наибольший интерес в контексте раскрытых в 2010-е годы механизмов БЦЖ-индуцированного тренированного иммунитета, а также данных о способности БЦЖ защищать от разнообразных, в том числе вирусных, инфекций, что детально освещено в недавнем обзоре [6].

Кроме того, следует отметить NOD2-зависимое противовоспалительное действие МП, обусловленное усилением экспрессии IRF4 [29], которое говорит о иммуногомеостатическом потенциале МП и имеет значение при выборе средств профилактики COVID-19, тяжелое течение которого ассоциировано с избыточным воспалением и «цитокиновым штормом».

Предполагаемая роль NOD2 как рецепторов, через которые бактериальные лизаты индуцируют стойкую сопротивляемость различным респираторным инфекциям

Бактериальные лизаты для перорального и сублингвального применения характеризуются высокими уровнями достоверности доказательств и убедительности рекомендаций по использованию в профилактике ОРВИ. Такое заключение основывается на данных большого количества качественных РКИ, положительные результаты которых подтверждены в нескольких систематических, в том числе кокрейновских, обзорах с метаанализами [30–32].

Бактериальные лизаты индуцируют стойкую адаптивную защиту от микробов, антигены которых входят в состав этих препаратов, однако в результате их курсового применения повышается сопротивляемость и против других респираторных патогенов, в том числе вирусов. Раскрыт ряд механизмов, которые опосредуют неспецифические иммуномодулирующие эффекты этих препаратов. Так, описана их способность стимулировать дендритные и некоторые другие клетки врожденного иммунитета через TLR2 и TLR4. Противовирусное действие лизатов бактерий во время их курсового приема можно объяснить активацией выработки ИФН 1-го типа, антигенового и Т-клеточного адаптивного ответа [33].

Вместе с тем до конца не ясно, с какими молекулами связана защита от новых вирусных атак через несколько недель и месяцев после завершения приема бактериальных лизатов. Данные о наличии у этих препаратов NOD1/NOD2-стимулирующих свойств [34, 35] позволяют предположить в этом отношении существенную роль сигналов, опосредованных NLR. Это является еще одним мотивом для того, чтобы уделить большее внимание МП как NOD2-агонистам и индукторам тренированного иммунитета в контексте профилактики респираторных инфекций.

ГМДП как средство профилактики и комплексного лечения респираторных инфекций

За четверть века широкого клинического применения ГМДП зарекомендовал себя как эффективное и при этом безопасное средство комплексного лечения и профилактики различных заболеваний, ассоциированных со вторичной недостаточностью противоинфекционной защиты, у взрослых и детей [36]. Доказано, что ГМДП является агонистом цитозольных рецепторов NOD2 [26], в связи с чем вызывает интерес как потенциальный триггер тренированного иммунитета.

Клинические испытания ГМДП в лечении и профилактике респираторных инфекций были предметом недавнего систематического обзора. А.В. Буркин и соавт. проанализировали 17 тщательно селекционированных публикаций в рецензируемых изданиях, в которых представлены результаты 13 проспективных клинических исследований с удовлетворительным методологическим качеством. Шесть из этих ис-

следований выполнены у детей, 3 – взрослых, 4 – детей и взрослых. В этих работах продемонстрирована эффективность ГМДП при острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе, рецидивирующих инфекциях респираторного тракта, риносинусите и хроническом тонзиллите. ГМДП в комплексной терапии указанных заболеваний ускорял достижение клинического эффекта, уменьшал количество рецидивов, пролонгировал безрецидивный период, потенцировал действие антибактериальной терапии и снижал потребность в антимикробных препаратах [37].

Среди включенных в обзор исследований выделяется двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ГМДП как средства снижения сезонной заболеваемости инфекциями дыхательных путей. Исследование проведено с участием 150 работников вредного коксохимического производства, перенесших не менее 4 эпизодов ОРВИ или обострений хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в течение 1 года до включения в исследование. Применение ГМДП по 1 мг 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней приводило к снижению заболеваемости у 94% пациентов, при этом у 63% не зарегистрировано ни одного случая ОРВИ в течение 1 года наблюдения. В плацебо-группе снижение заболеваемости отмечено у 36% пациентов, отсутствие эпизодов ОРВИ – у 8% [38].

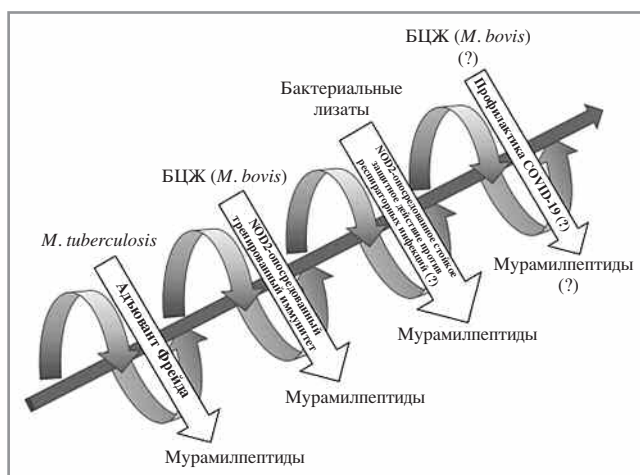
Помимо этого РКИ еще в 3 работах, проанализированных в систематическом обзоре, за большими, получившими курс ГМДП, осуществляли 12-месячное наблюдение, в ходе которого установлена способность препарата сокращать частоту инфекций дыхательных путей [39–41]. В одном из указанных исследований обнаружены клинические преимущества этого препарата над некоторыми другими средствами неспецифической иммунопрофилактики, а также стойкие изменения ряда иммунологических показателей, вызванные ГМДП, в частности экспансия популяции NK-клеток [40], которая рассматривается как один из фенотипических маркеров тренированного иммунитета [42]. В другой работе установлена возможность эффективного применения ГМДП в комбинации с топическими и ректальными формами ИФН- α 2b (с антиоксидантами) [41], рекомендуемыми сегодня как средства экстренной профилактики и лечения COVID-19 [1].

Используя методологию, предложенную Минздравом России, авторы систематического обзора оценили как «сильная» рекомендацию по включению ГМДП в состав комбинированной терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2) [37].

Обсуждение

Концепция тренированного иммунитета проливает свет на важные для практикующих врачей вопросы, оставшиеся открытыми до недавнего времени [4]:

1. С чем связана стойкость протективных эффектов некоторых иммуностропных препаратов микробного происхождения, которые не содержат антигены возбудителей предотвращаемых инфекций и поэтому не являются непосредственными индукторами адаптивной иммунной памяти, защищающей от этих патогенов?
2. Можно ли рассчитывать на длительное фармакологическое действие стимуляторов врожденного иммунитета (например, МП), т.е. целесообразно ли применять такие препараты для предотвращения инфекций за несколько недель или месяцев до вероятной встречи с патогенами, например на этапе сезонной профилактики ОРВИ?



Спираль научной эволюции: мурамилпептиды как низкомолекулярная альтернатива БЦЖ, микобактериальным адьювантам и другим многокомпонентным бактериальным иммуностимулирующим агентам.

Пришествие SARS-CoV-2 актуализировало новые вопросы, связанные с востребованностью неспецифической иммунопрофилактики COVID-19 и других респираторных инфекций в условиях пандемии. В этом отношении представляется рациональным поиск эффективных и безопасных иммуностимуляторов среди индукторов тренированного иммунитета.

БЦЖ, как потенциальное средство профилактики COVID-19, сегодня является объектом пристального внимания ученых. 6 ноября 2020 г. запрос в англоязычной базе медико-биологической литературы PubMed по ключевым словам «BCG» + «COVID-19» выявил почти 157 публикаций, а по комбинации «BCG» + «trained immunity» – 705 научных работ, некоторые из них более сотни раз цитируются в авторитетных рецензируемых изданиях. На сайте ClinicalTrials.gov размещена информация о 22 РКИ БЦЖ в контексте предотвращения SARS-CoV-2-инфекции и других ОРВИ в условиях пандемии COVID-19, лишь одно из них отозвано.

Исследования механизмов действия и поиски ключевых эффекторных молекул иммуноактивных препаратов, вакцин

и адьювантов бактериального происхождения идут по спирали. На разных витках развития этих научных направлений МП неоднократно воспроизводили неспецифические биологические эффекты многокомпонентных бактериальных адьювантов, вакцин и иммуностимуляторов (см. рисунок). МП и включающие их пептидогликаны оказались ключевыми веществами, определяющими адьювантные свойства клеточных стенок микобактерий и их пептидогликолипидной фракции (воска D). МП смогли заменить *M. tuberculosis* в полном адьюванте Фрейнда без потери иммуностимулирующей активности последнего. МП явились критически важными молекулами клеточной стенки *M. bovis*, которые обуславливают NOD2-зависимую способность БЦЖ индуцировать тренированный иммунитет. Вероятно, МП обеспечивают NOD2-опосредованное стойкое профилактическое действие бактериальных лизатов.

Заключение

Мы полагаем, что МП как NOD2-агонисты и индукторы тренированного иммунитета при рационально подобранной схеме применения смогут во многих аспектах воспроизвести неспецифические эффекты БЦЖ и других многокомпонентных бактериальных иммуностимуляторов по предотвращению респираторных инфекций как в условиях пандемии COVID-19, так и в постпандемический период.

Это должно быть предметом тщательного спланированных РКИ, явным кандидатом для которых представляется ГМДП как лекарственный препарат с раскрытыми молекулярными механизмами фармакологического действия, уже зарекомендовавший себя в качестве действенного и безопасного средства лечения/профилактики инфекций дыхательных путей. В ходе предполагаемых РКИ целесообразно уделить внимание не только показателям клинической эффективности, но и лабораторным маркерам тренированного иммунитета, отражающим эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета и их предшественников.

Конфликт интересов. О.В. Калужин и А.В. Караулов заявляют об отсутствии конфликта интересов. Т.М. Андронова является президентом АО «Пептек» – компании-производителя лекарственного препарата ГМДП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеев С.И., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020) [Avdeev SI, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 9 (10.26.2020) (In Russ.)]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>
2. 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
3. Калужин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Рос. аллергологический 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
4. Калужин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов. *Аллергология и*

5. *иммунология*. 2016;17(3):186-8 [Kalyuzhin OV. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunostimulants. *Allergologiya i immunologiya*. 2016;17(3):186-8 (In Russ.)]. Available at: http://isir.ru/files/uploaded/AI_2016_N3_161-22023022017.pdf
5. 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.
6. Калужин О.В., Андронова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):100-5 [Kalyuzhin OV, Andronova TM, Karaulov AV. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):100-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200464
7. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 3 November 2020. Accessed November 6, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

8. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(38):23652-62. doi: 10.1073/pnas.2008281117
9. Singh PK, Kulsum U, Rufai SB, et al. Mutations in SARS-CoV-2 Leading to Antigenic Variations in Spike Protein: A Challenge in Vaccine Development. *J Lab Physicians*. 2020;12(2):154-60. doi: 10.1055/s-0040-1715790
10. Селькова Е.П., Каложин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: Медицинское информационное агентство, 2015 [Selkova EP, Kalyuzhin OV. Acute respiratory viral infections and influenza. Helping the practicing doctor. Moscow: Medical News Agency, 2015 (In Russ.)].
11. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(18):7777-85. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6
12. Ma L, Wang W, Le Grange JM, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3045-53. doi: 10.2147/IDR.S267238
13. Freund J. The mode of action of immunologic adjuvants. *Bibl Tuberc*. 1956;10:130-48.
14. Sabin FR, Smithburn KC, Thomas RM. Cellular reactions to wax-like materials from acid-fast bacteria: the unsaponifiable fraction from the tubercle bacillus, strain H-37. *J Exp Med*. 1935;62(6):751-69. doi: 10.1084/jem.62.6.751
15. Raffel S, Forney JE. The role of the wax of the tubercle bacillus in establishing delayed hypersensitivity; hypersensitivity to a simple chemical substance, picryl chloride. *J Exp Med*. 1948;88(4):485-502. doi: 10.1084/jem.88.4.485
16. Azuma I, Kimura H, Yamamura Y. Isolation of arabinose mycolate from Wax D fraction of human type tubercle bacillus Aoyama B strain. *J Biochem*. 1965;57:571-2. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128116
17. Kanetsuna F. Chemical analysis of mycobacterial cell walls. *Biochim Biophys Acta* 1968;158:130-43.
18. White RG, Jolles P, Samour D, Lederer E. Correlation of adjuvant activity and chemical structure of Wax D fractions of mycobacteria. *Immunology*. 1964;7(2):158-71.
19. Azuma I, Kishimoto S, Yamamura Y, Petit JF. Adjuvant activity of mycobacterial cell walls. *Jpn J Microbiol*. 1971;15(2):193-97. doi: 10.1111/j.1348-0421.1971.tb00569.x
20. Lederer E. The mycobacterial cell wall. *Pure Appl Chem*. 1971;25(1):135-65. doi: 10.1351/pac197125010135
21. Adam A, Ciorbaru R, Petit JF, Lederer E. Isolation and properties of a macromolecular, water-soluble, immuno-adjuvant fraction from the cell wall of *Mycobacterium smegmatis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(4):851-4. doi: 10.1073/pnas.69.4.851
22. Chedid L, Parant M, Parant F, et al. Biological study of a nontoxic, water-soluble immunoadjuvant from mycobacterial cell walls. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(4):855-8. doi: 10.1073/pnas.69.4.855
23. Adam A, Ciorbaru R, Ellouz F, et al. Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;56(3):561-67. doi: 10.1016/0006-291x(74)90640-8. PMID: 4597063
24. Adam A, Ellouz F, Ciorbaru R, et al. Peptidoglycan adjuvants: minimal structure required for activity. *Z. Immunitätsforsch. Exp Klin Immunol*. 1975;149:341-48.
25. 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
26. 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
27. Караулов А.В., Каложин 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 immunoj sistemy. *Immunofarmakogenomika*. 2013;17(5):3-15 (In Russ.)].
28. Караулов А.В., Каложин 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(11):100-8 (In Russ.)]. Available at: <https://terarkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>
29. Watanabe T, Asano N, Meng G, et al. NOD2 downregulates colonic inflammation by IRF4-mediated inhibition of K63-linked polyubiquitination of RICK and TRAF6. *Mucosal Immunol*. 2014;7(6):1312-25. doi: 10.1038/mi.2014.19
30. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62-8. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002
31. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database System Rev*. 2006;2:CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2
32. Yin J, Xu B, Zeng X, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory-tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
33. Каложин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательств. *Лечащий врач*. 2018;3:77-82 [Kalyuzhin OV. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechaschi Vrach*. 2018;3:77-82 (In Russ.)]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933>
34. Bosio D, Salogni L, Nowak N, et al. OM-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl. 55):3872.
35. Parola C, Salogni L, Vaira X, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867
36. Пинегин Б.В., Пащенко М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Имунология*. 2019;40(3):65-71 [Pinegin BV, Pashchenko 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
37. Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилпептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):118-31 [Burkin AV, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dukhanin AS. Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of respiratory tract diseases. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(6):118-31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino201984061118
38. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования). *Практическая медицина*. 2011;3(51):2-4 [Voronina EV. GMDP (Lycopid) in reducing seasonal incidence in adults (data from a blind placebo-controlled study). *Practical Medicine*. 2011;3(51):2-4 (In Russ.)]. Available at: <http://pmarchive.ru/gmdp-likopid-v-snizhenii-sezonoj-zabolevaemosti-u-vzroslyx-dannye-sleporo-placebo-kontroliruemogo-issledovaniya/>
39. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликопидом. *Рос. педиатрический журн*. 2001;5:27-9 [Kiriukhin AV, Parfenova NA, Maximova TA, et al. Optimization of treatment of frequently and for a long period of time ill children: immunocorrection with lycopid. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2001;5:27-29 (In Russ.)].
40. Майоров Р.В., Черешнева М.В., Верзилин С.Д., Черешнев В.А. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. *Медицинская иммунология*. 2013;15(3):255-62 [Maiorov RV, Cheresheva MV, Verzilin SD, Chereshev VA. Efficiency of some immunomodulatory drugs for prevention of respiratory infections and their complications in young schoolchildren with recurrent respiratory infections. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(3):255-62 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-3-255-262
41. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;27:26-32 [Nesterova IV, Kovaleva SV, Kleshchenko EI, et al. Modified program of combined interferon-and immunotherapy in associated respiratory and herpetic viral infections in immunocompromised children. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2013;27:26-32 (In Russ.)].
42. Soleimanian S, Yaghobi R. Harnessing Memory NK Cell to Protect Against COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020;11:1309. doi: 10.3389/fphar.2020.01309

Поступила 09.10.2020