

**КЛЕТОЧНЫЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОГРАММИРОВАНИЯ ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА
И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ УНИВЕРСАЛЬНЫХ ВАКЦИН
В ПРЕДДВЕРИИ УЧАЩАЮЩИХСЯ ПАНДЕМИЙ**

© 2023 г. И. В. Алексеев^{1, 2}, Р. Г. Васильев¹, Л. Г. Кондратьева^{1, 2, *}, С. В. Костров¹,
И. П. Чернов², Е. Д. Свердлов^{1, **}

¹Национальный исследовательский центр Курчатовский институт, Москва, 123182 Россия

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

*e-mail: liakondratyeva@yandex.ru

**e-mail: edsverd@gmail.com

Поступила в редакцию 14.04.2023 г.

После доработки 19.04.2023 г.

Принята к публикации 20.04.2023 г.

Неизбежность вспышек пандемических болезней вызывает острую необходимость чрезвычайных мер, направленных на создание эффективных технологий снижения их вреда для человеческой популяции в промежутки времени от появления эпидемии до разработки соответствующих вакцин и организации их производства. В данном обзоре мы обсуждаем возможность создания универсальных вакцин, которые, используя неспецифический антипатогенный потенциал врожденного иммунитета, позволяли бы при появлении неидентифицированного патогена вакцинировать популяцию, в которой произошла вспышка болезни, и снижать ее остроту до появления специфических к данному патогену вакцин. В целом имеются убедительные доказательства того, что живые бактериальные или вирусные вакцины, например, от туберкулеза (БЦЖ), кори и полиомиелита, оказывают гетерологичное защитное воздействие против неродственных патогенов. Это связано со способностью врожденной иммунной системы хранить память о прошлых инфекциях и использовать ее для выработки иммунной защиты против новых. Этот эффект получил название “обученного” или “тренированного” иммунитета. Использование тренированного иммунитета также может представлять собой важный новый подход к улучшению существующих вакцин или к разработке новых вакцин, которые сочетают в себе индукцию классической адаптивной иммунной памяти и врожденной иммунной памяти. Такие подходы могут быть усилены с помощью генетических технологий и могут оказаться чрезвычайно полезными в борьбе с будущими пандемиями.

Ключевые слова: БЦЖ, врожденная иммунная система, мостовые вакцины, тренированный иммунитет, TLR.

DOI: 10.31857/S0016675823090023, EDN: WROKEZ

Некоторые из самых опасных пандемий в истории, такие как холера, чума, ВИЧ/СПИД и грипп, привели к увеличению показателей смертности, а испанский грипп, возникший всего столетие назад, стал одним из самых смертоносных, унеся жизни около 50 млн человек. Столетие спустя человечество столкнулось с пандемией COVID-19, инфекционным заболеванием дыхательных путей, вызванным ранее неизвестным вирусным патогеном человека, SARS-CoV-2, которое на момент написания этой статьи унесло почти семь миллионов жизней во всем мире.

“Перенаправить военные бюджеты на борьбу с изменением климата и пандемиями” — так назва-

ла свой комментарий Дениз Гарсия из Северо-Восточного университета в Бостоне [1]. “Правительства должны прекратить тратить миллиарды долларов на оружие и защитить граждан от реальных угроз, с которыми они сталкиваются” — вот призыв, который она обращает к мировым лидерам под влиянием пандемии COVID-19 [1]. Такие призывы не новы: после вспышек тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) и вируса Зика обсуждались расходы бюджета безопасности на обеспечение готовности к пандемиям. В XXI в. произошли также вспышки вызванного коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 г., пандемия свиного гриппа в

2009 г., вспышка коронавирусного ближневосточного респираторного синдрома в 2012 г., эпидемия болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке, очаги которой были зафиксированы в США и Испании в 2013–2016 гг. Начавшаяся в 2019 г. и продолжающаяся донныне пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), нанесла совершенно беспрецедентный урон мировой системе здравоохранения и экономике. В то же время последние несколько десятилетий ознаменовались столь же беспрецедентной эрой технологических, демографических и климатических изменений: с 2000 г. число авиарейсов удвоилось, с 2007 г. в городах проживает больше людей, чем в сельской местности, численность населения продолжает расти, а изменение климата представляет нарастающую угрозу обществу. Ученые определили девять границ, превышение которых ставит под угрозу целостность нашего существования. К сожалению, человечество их не соблюдает и уже преодолело четыре из девяти границ, которые позволяли удерживать Планету на комфортном для современной жизни уровне. Мы медленно приближаемся к пересечению последних пяти границ [2, 3]. В ноябре 2021 в Глазго состоялась Конференция сторон Рамочной конвенции ООН об изменении климата (COP26), в которой принимали участие почти 196 государств. Ее итоговый документ – Климатический пакт Глазго [4]. Государства, присоединившиеся к конвенции, согласились сократить к 2030 г. глобальные выбросы углекислого газа на 45% по сравнению с уровнем 2010 г. Тем не менее эксперты говорят, что предпринимаемые сейчас усилия недостаточны, чтобы не допустить повышения среднегодовой температуры на Земле более чем на 2°C [5]. Каждый градус потепления имеет значение для ледников. Половина всех ледников исчезнет к 2100 г., даже если глобальное потепление будет ограничено целью Парижского соглашения – на 1.5°C выше доиндустриального уровня. Если нынешняя тенденция сохранится, это приведет к потеплению на 2.7°C и вызовет широкомасштабное таяние ледников в большинстве регионов к 2100 г. [6].

Если усилия по контролю за изменением климата подкрепляются сетью международных договоров и юридических соглашений, то в применении к глобальному здравоохранению такие инструменты не были полностью развиты [7, 8], хотя еще в 2000 г. была организована Глобальная сеть оповещения и реагирования на вспышки эпидемий (Global Outbreak Alert and Response Network, GOARN), состоящая из многочисленных медицинских учреждений, лабораторий, производственных организаций и других структур, которые наблюдают за угрожающими эпидемиями и реагируют на них, сотрудничая с Все-

мирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Пандемия COVID-19 показала, что безотлагательно нужны дополнительные шаги, которые позволят эффективнее смягчать последствия следующих пандемий [9, 10].

В последние десятилетия появилось несколько многообещающих иммунотерапевтических подходов, которые в основном воздействуют на клетки адаптивной иммунной системы. Однако в последние годы внимание исследователей все чаще обращается на потенциал врожденной иммунной системы [11].

В 1959 г. Ллойд Олд и его коллеги сообщили об использовании вакцины против туберкулеза БЦЖ (*Bacillus Calmette Guerin*, BCG) в качестве иммунотерапевтического средства для лечения рака [12]. Сегодня вакцина БЦЖ является одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США методом лечения рака мочевого пузыря, и, как сообщается, другие злокачественные новообразования, такие как лимфома и меланома, также реагируют на вакцину БЦЖ [11].

Во многих последующих исследованиях сообщалось о защитном действии вакцины БЦЖ в отношении заболеваний, не связанных с туберкулезом. Иммунный ответ на неродственный патоген называют гетерологичной защитой (*heterologous protection*). Этот гетерологичный эффект можно частично объяснить памятью врожденной иммунной системы, которую называют тренированным иммунитетом, и использовать БЦЖ для вакцинации от различных инфекционных заболеваний. В ситуациях, когда другие конкретные профилактические средства недоступны, как это было в начальной стадии инфекции SARS-CoV-2, такая вакцина может использоваться в качестве мостовой (*bridging*) для снижения заболеваемости и/или для смягчения остроты болезни [13, 14].

Однако эффективность такого подхода остается спорной из-за ограниченного числа опубликованных данных клинических испытаний. В отсутствие доказательств Всемирная организация здравоохранения 12 апреля 2020 г. выпустила научную записку против вакцинации БЦЖ для предотвращения COVID-19, и эта рекомендация остается неизменной до настоящего времени [13].

Отсылая читателя, желающего ознакомиться с проблемами, связанными с организацией подготовки к грядущим пандемиям, к соответствующим обзорам [3, 15–23], в настоящем обзоре мы пытаемся обсудить возможность создания универсальных вакцин, которые, используя неспецифический антипатогенный потенциал врожденного иммунитета, позволяли бы при появлении неидентифицированного патогена вакцинировать инфицированную популяцию и снижать остроту пато-



Рис. 1. Схематическое представление иммунной системы (модифицировано по [29]).

логии до появления специфических к данному патогену вакцин.

ОБЩАЯ СХЕМА ОТКЛИКА ОРГАНИЗМА НА ПАТОГЕНЫ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ

Общая схема строения иммунной системы человека представлена на рис. 1. В организме человека существуют две основные системы защиты от инфекций: врожденный (ВИ) и приобретенный (ПИ) иммунитет [24]. Первый выступает в качестве первой линии защиты, которая должна выиграть время, чтобы второй тип успел активироваться. В настоящем обзоре мы будем рассматривать только клеточный компонент ВИ. Эта часть ВИ представляет собой быстрый (от минут до часов и дней) иммунный ответ хозяина, характеризующийся неспецифическим распознаванием различных высококонсервативных микробных молекулярных структур клеточными рецепторами распознавания образов (pattern-recognition receptors, PRR, см. ниже). В систему врожденного иммунитета включают также так называемый собственный (intrinsic) иммунитет. Собственный противовирусный иммунитет относится к форме врожденного иммунитета, который напрямую ограничивает репликацию и сборку вируса, тем самым делая клетку непермиссивной для определенного класса или вида вирусов. Он обеспечивается факторами рестрикции, которые в значительной степени уже существуют в определенных типах клеток, хотя они также могут в дальнейшем индуцироваться вирусной инфекцией. Внутренние противовирусные факторы рестрикции распознают определен-

ные вирусные компоненты, но в отличие от распознавания PRR, которые ингибируют вирусную инфекцию косвенно, индуцируя интерфероны и другие противовирусные молекулы, внутренние противовирусные факторы блокируют репликацию вируса немедленно и напрямую [25, 26]. Напротив, адаптивный иммунитет характеризуется высокой специфичностью к определенным микробным инфекциям и требует от нескольких дней до двух недель для эффективного гуморального и клеточного ответа. Приобретенный иммунитет узнает и атакует патогены по специфическим антигенам, формирует иммунологическую память о прошлых инфекциях, что позволяет в следующий раз вызывать иммунный ответ на данный антиген быстрее [27, 28]. Основными характеристиками, различающими эти две ветви иммунитета, являются, среди прочего, антиген-зависимая специфичность и время ответа на конкретный патоген, а также продолжительность долговременной памяти.

Врожденная иммунная система как первая линия защиты необходима для обнаружения патогена и последующей активации приобретенного иммунитета. Врожденный клеточный иммунный ответ осуществляется с помощью рецепторов PRR иммунными клетками, такими как моноциты/макрофаги и дендритные клетки [30–33], а также неиммунными клетками, такими как эпителий.

Клетки врожденного иммунитета запрограммированы на узнавание и отклик на разнообразные стимулы, от патогенных инфекций до поврежденных тканей. Ключевым принципом успешной

иммунной защиты от патогенов системой первой линии является индукция программы экспрессии генов 1) специфичной для поступающих сигналов и 2) специфичной для клеточных линий. После распознавания клеточными PRR консервативных признаков микроорганизмов, отсутствующих у хозяина (патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, pathogen-associated molecular patterns, PAMP), или молекул, происходящих от хозяина, но появляющихся только в условиях гибели клеток и повреждения тканей (связанные с повреждением молекулярные паттерны, damage-associated molecular patterns, DAMP), последующая передача сигнала и сдвиги клеточного метаболизма в клетках врожденного иммунитета (см. следующий раздел) приводят к активации определенной группы факторов транскрипции. Эти факторы связываются с регуляторными участками индуцируемых генов, кодирующими цитокины, факторы транскрипции, эффекторные белки и регуляторы метаболизма, которые, в конечном счете, обеспечивают элиминацию патогенов, способствуют возникновению адаптивного иммунитета и восстанавливают поврежденные ткани. Хотя эти процессы интенсивно изучаются, многие проблемы еще далеки от расшифровки [31].

PRR могут распознавать различные компоненты патогенов – PAMP, например, элементы бактериальной клеточной стенки, такие как липополисахариды (LPS), или двуцепочечные рибонуклеиновые кислоты, образующиеся в процессе экспрессии некоторых вирусов в клетках [34]. Взаимодействия клеточных PRR с PAMP могут запускать воспалительную реакцию, которая является началом неспецифического иммунного ответа. Разрушенные клетки, высвобождая DAMP, могут рекрутировать врожденные иммунные клетки и в отсутствие патогенов [32, 35, 36].

В результате всех этих взаимодействий клетки секретируют воспалительные цитокины и активные формы кислорода. Процессы, вызывающие воспалительную реакцию, зависят от природы первоначального раздражителя и его локализации в организме. При всех их различиях они имеют общие механизмы: 1) PRR распознают PAMP и DAMP; 2) в результате активируются воспалительные сигнальные пути (inflammatory pathways); 3) высвобождаются воспалительные цитокины, сигнальные белки, экспрессирующиеся в ряде тканей, особенно в моноцитах/макрофагах, эндотелиальных клетках сосудов, жировой ткани и нейронах, которые реагируют на повреждение; 4) рекрутируются другие иммунные клетки и активируют адаптивный иммунный ответ, в конечном счете подавляя распространение патогена [37–41].

Воспалительные стимулы активируют внутриклеточные сигнальные пути, которые, в свою

очередь, активируют выработку медиаторов воспаления. Первичные воспалительные процессы включают цитокины, такие как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , факторы транскрипции (NF- κ B или MAPK), факторы роста, DAMP, PAMP, TLR, Nod-подобные рецепторы (NLR), а также метаболические (высокий уровень глюкозы, продвинутое конечные продукты гликозилирования) и иммунные медиаторы [35].

На стадиях воспаления во врожденных и адаптивных иммунных клетках происходят (рис. 2): 1) перепрограммирование выработки энергии и биосинтеза, включая усиление гликолиза и снижение окислительного фосфорилирования, для обеспечения более быстрого производства АТФ для защитного ответа и восстановления повреждений; 2) эпигенетическое перепрограммирование, включая усиленное ацетилирование гистонов и подавление метилирования ДНК, за счет изменения доступности донора ацетильной/метильной группы и ферментативной активности, модулируемой метаболитами [45, 46].

Тренированный иммунитет (ТИ)

Традиционно иммунная память считалась исключительным свойством адаптивного иммунитета. Появление ТИ в ответ на неспецифические стимулы, сохраняемого клетками врожденной иммунной системы, было осознано в последнее десятилетие [11, 27, 28, 43, 47–62].

ТИ – это программирование клеток при первом воздействии патогена, которое позволит им отвечать аналогичными, но более сильными эффектами на последующий вызов, связанный с последующими воздействиями этого и, возможно, других патогенов (рис. 2 и 3). Механизмы, которые позволяют клеткам врожденной иммунной системы приобрести долговременную память, являются предметом обширных исследований, но уже ясно, что они связаны с перепрограммированием на метаболическом, эпигенетическом и транскрипционном уровнях [51]. Это приводит к изменениям в их фенотипическом поведении, что обеспечивает более сильный иммунный ответ на вторичные стимулы. В частности, выше уже упоминалось, что тренированный иммунитет может быть механизмом, с помощью которого БЦЖ оказывает терапевтическое действие при раке мочевого пузыря [11]. Существуют серьезные основания полагать, что БЦЖ может быть эффективна при терапии и других типов опухолей [63].

Индукция ТИ была продемонстрирована как в миелоидных клетках, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, так и в лимфоидных клетках, таких как естественные клетки-киллеры (natural killer, NK) и врожденные

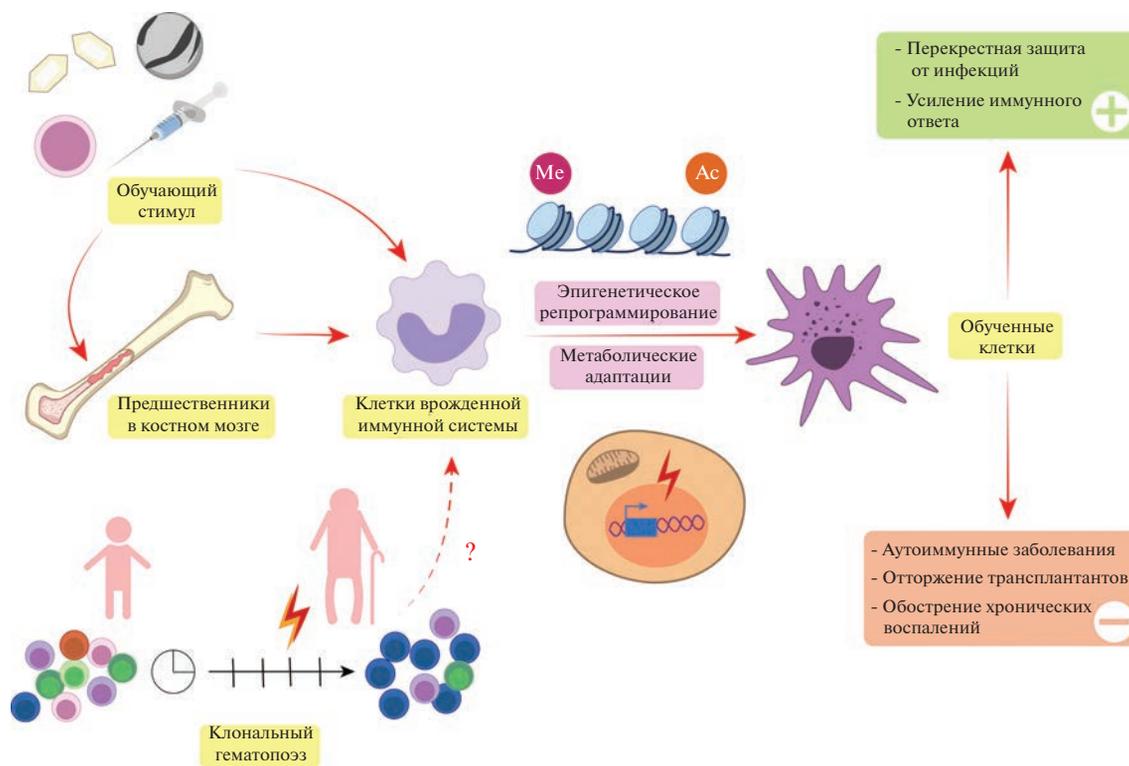


Рис. 2. Схематическое представление процессов, ведущих к возникновению тренированного иммунитета. Тренированный иммунитет может обеспечить защиту от гетерологичных инфекций и усиленный иммунный ответ, но может вызвать и неблагоприятные последствия, например аутоиммунные заболевания [42–44].

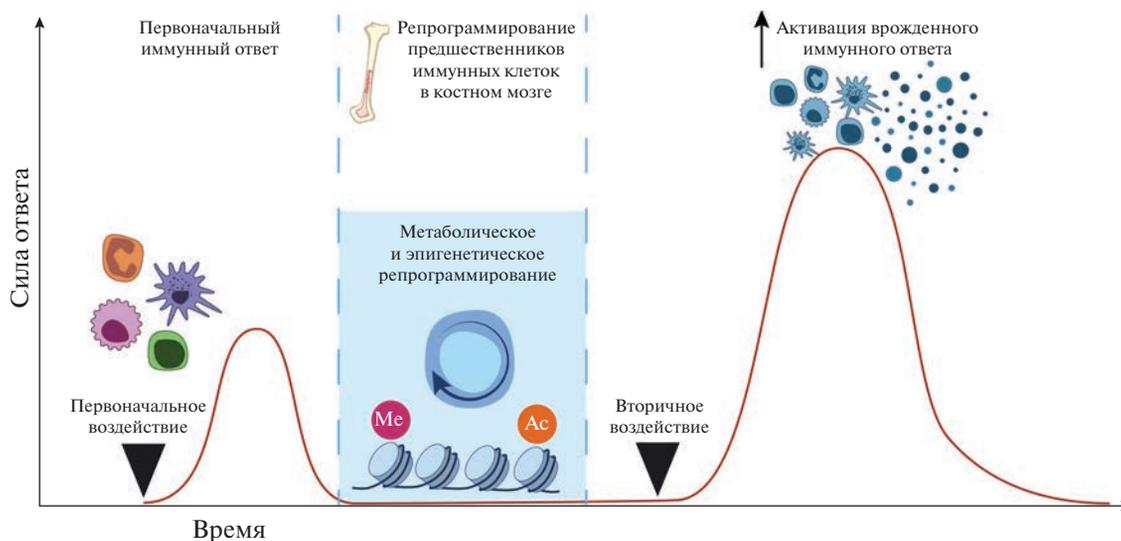


Рис. 3. Тренированный иммунитет – это усиление врожденных иммунных ответов после первоначального воздействия, так что последующие ответы усиливаются, представляя форму врожденной иммунологической памяти [43, 53, 64] (модифицировано по [50]).

лимфоидные клетки (innate lymphoid cell, ILC). Для объяснения долговременной защиты, вызванной ТИ, рассматриваются два механизма: 1) перепрограммирование клеток-предшествен-

ников костного мозга (центральный тренированный иммунитет); 2) функциональные изменения популяций тканевых клеток (периферический тренированный иммунитет) [50].

ТИ включает изменения в зрелых клетках врожденной иммунной системы (см. ниже), а также более длительные изменения в гемопоэтических клетках-предшественниках в костном мозге. В неактивном состоянии их незначительные метаболические потребности удовлетворяются окислением глюкозы посредством окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот для выработки энергии. Это относится к моноцитам, дендритным клеткам (ДК), НК-клеткам, макрофагам, когда они находятся в состоянии покоя или “патрулирования”. Однако как только их PRR встречаются с патогенами или вакцинами, происходит сдвиг к гликолизу.

Исключением являются нейтрофилы – короткоживущие клетки, основная функция которых заключается в фагоцитозе и уничтожении патогенов, поэтому они содержат митохондрии с высоким уровнем гликолитического метаболизма [46]. Индукция долговременного ответа на вакцинацию зависит от эпигенетического ремоделирования в моноцитах/макрофагах и НК-клетках. В этих клетках промоторы и/или энхансеры провоспалительных генов находятся в открытой конформации, что способствует повышенной реактивности после повторной стимуляции теми же или другими стимулами. Эти изменения могут поддерживаться в течение месяцев или даже лет (см. ниже) за счет стабильных и длительных эпигенетических модификаций клеток, происходящих из ниши гемопоэтических предшественников в костном мозге.

Способность врожденной и адаптивной иммунных систем взаимодействовать (см. следующий раздел) играет основную роль в защитных иммунных реакциях. Миелоидные клетки врожденной иммунной системы способны воспринимать микробные лиганды, нарушения клеточного гомеостаза и факторы вирулентности, передавая различную патоген-специфическую информацию наивным Т-клеткам в форме продуктов патогенного происхождения и цитокинов (детальный обзор цитокинов и их функций в иммунной системе на русском языке можно найти онлайн, например: <http://proprionix.ru/citokiny>).

Было показано, что живые аттенуированные вакцины, такие как БЦЖ, вакцины против кори и пероральная вакцина против полиомиелита, снижают смертность не только при заболеваниях, против которых была направлена иммунизация, но и при других, гетерологичных, инфекциях. Это может быть связано с неспецифическим врожденным иммунитетом [65] (также см. ниже). Этот эффект позволяет рассчитывать на то, что уже известные вакцины против различных патогенов могут оказаться полезными против новых инфекций, в том числе против COVID-19 [42, 66, 67].

Функциональные изменения, связанные с индукцией ТИ, сохраняются не менее года, хотя эпидемиологические исследования показали и более долгосрочные эффекты (до пяти лет) в случае неспецифической защиты, вызванной вакцинацией [25, 27, 50, 68].

Вакцины, основанные на тренированном иммунитете, могли бы служить мощными иммунными стимуляторами, способствовать уничтожению патогенов в организме за счет гетерологичных эффектов и обеспечивать защиту как от специфических, так и от неспецифических патогенов [69–71].

Тренированный иммунитет можно считать противоположностью *иммунной толерантности*. Тренированный иммунитет включает увеличение метаболической и эпигенетической активности клетки, что приводит к усилению ответа на вторичную стимуляцию (рис. 2). Толерантность сопровождается снижением общей метаболической активности клетки и отсутствием накопления активных эпигенетических модификаций гистонов на промоторах и энхансерах генов, связанных с иммунными функциями. В ситуациях с чрезмерным воспалением толерантность действует как механизм, ослабляющий воспалительную реакцию хозяина для поддержания гомеостаза и предотвращения повреждения тканей. Однако продолжительная активация иммунной толерантности может, в конечном счете, привести к повышенной восприимчивости к инфекциям. Таким образом, тренированный иммунитет и толерантность являются чашами весов, которые должны быть в равновесии [51].

В природе соблюдается баланс между активацией и толерантностью, как Инь и Янь в традиционной китайской философии, в которой Янь представляет активные, позитивные и агрессивные факторы, тогда как Инь представляет пассивные, негативные и тормозящие факторы. Для использования тренированного иммунитета для практических медицинских целей необходимо добиваться преимуществ его Янь-стороны и минимизации Инь [43, 72].

В заключение этого раздела следует заметить, что тренированному иммунитету в мире уделяется чрезвычайно большое внимание. В частности, создан международный консорциум по изучению тренированного иммунитета (The International Trained Immunity (INTRIM) consortium): (<https://www.trainedimmunity.org>) с целью “улучшения понимания иммунного ответа и выявления новых стратегий для улучшения вакцинации, диагностики и лечения болезней”.

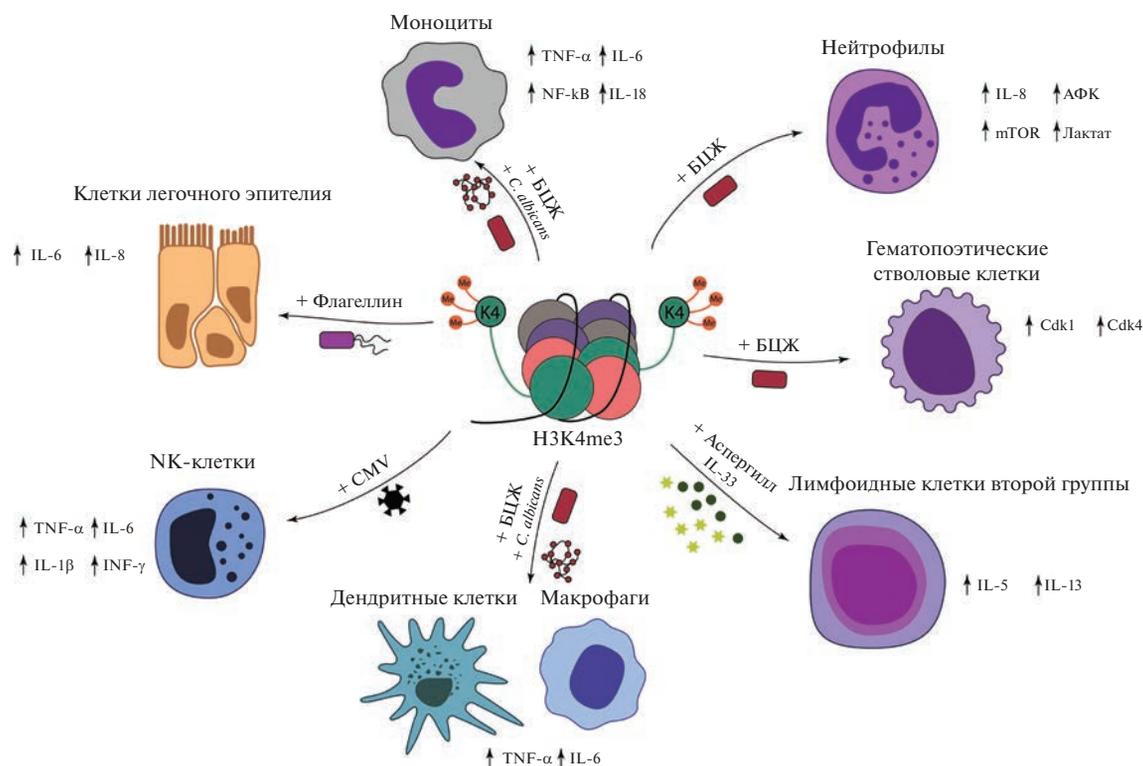


Рис. 4. Подмножества клеток, в которых описан тренированный иммунитет. Различные стимулы, включая БЦЖ, β-глюкан, цитокины, CMV и бактериальные компоненты, могут индуцировать тренированный иммунитет. Общим признаком тренированного иммунитета в этих случаях является присутствие H3K4me3 в хроматине в области промоторов генов, кодирующих различные цитокины, показанные на рисунке [74–76] (модифицировано по [77]).

КЛЕТКИ, ЛИГАНДЫ И РЕЦЕПТОРЫ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Клетки врожденной иммунной системы. Первый взгляд на взаимосвязь тренированного и адаптивного иммунитета

Во всех процессах, описанных выше, участвуют клетки врожденной иммунной системы, в частности фагоциты, включающие в себя моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки (см. рис. 1, 4), гранулоциты, NK-клетки, врожденные лимфоидные клетки (ILC), а также неиммунные клетки, такие как эпителий [73].

Макрофаги и дендритные клетки распознают патогены с помощью PRR, поглощают и уничтожают большинство из них, выставляя на свою поверхность фрагменты патогенов — антигены, которые затем распознаются клетками адаптивной иммунной системы. Эти два типа клеток называют профессиональными антиген-представляющими клетками (АПК) [78] (профессиональными АПК являются также В-клетки, но их рассмотрение лежит за рамками данного обзора). Профессиональные клетки способны представлять антигены расщепленного патогена на своей поверхности в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости типа II (major histocompati-

bility complex, МНСII) и с ко-стимулирующими молекулами CD40 и CD40L (рис. 5). Это наряду со способностью секретировать требуемые цитокины дает им возможность связываться с рецепторами CD4⁺ хелперных клеток (CD4⁺Th) адаптивной иммунной системы и активировать их для узнавания и уничтожения патогенов носителей данного антигена и создавать память иммунной системы. АПК, поглотившие патоген, секретируют цитокины, которые связываются со своими рецепторами на поверхности других АПК, привлекая их к месту нахождения патогена [79–82]. АПК продвигаются в лимфатические узлы организма. Там они передают информацию лимфоцитам: Т-клеткам и В-клеткам. Наряду с МНСII профессиональные клетки содержат также и молекулы МНСI, способные связываться в комплексе с этим же антигеном с помощью ко-стимулирующих молекул CD80/CD86 и CD28 (рис. 5) (МНСI в комплексе с фрагментами эндогенных белков способны экспонировать на поверхность все ядерные клетки с последующим связыванием с цитотоксическими лимфоцитами).

После праймирования (праймирование — это первый контакт предшественников антиген-специфических Т-хелперных клеток с антигеном на поверхности АПК, необходимый для последую-

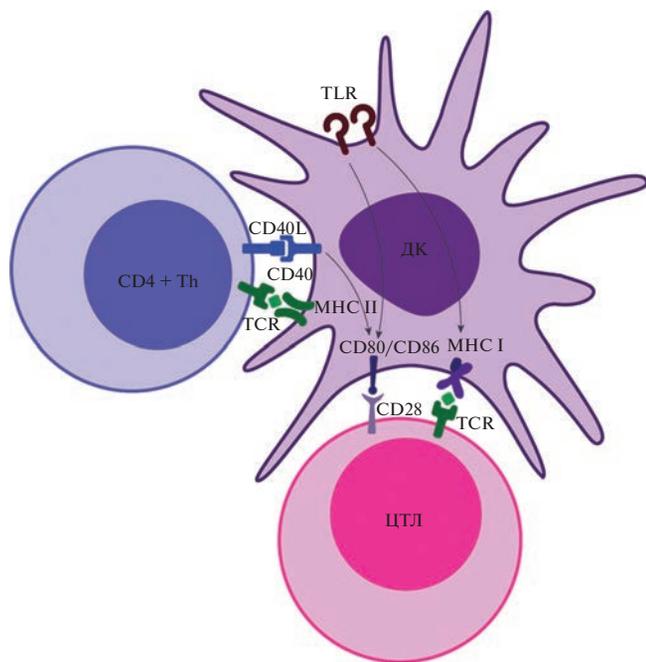


Рис. 5. Лицензирование дендритных клеток (ДК) для перекрестного праймирования, опосредуемое Т-хелперами ($CD4^+$ Th), усиливается лигандами Т-клеточных рецепторов (T-cell receptors, TCR). Подробнее см. в тексте. МНСI/МНСII – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex) класса I и II; TLR – Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors); ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T-lymphocyte) (модифицировано по [85]).

шего их взаимодействия с В-клетками для выработки антител) эффекторные Т-хелперы продуцируют цитокины, помогающие бороться с данным патогеном. Часть этих клеток сохраняется в виде популяций клеток памяти или эффекторной памяти. Затем эти Т-клетки памяти играют двойную роль в защите хозяина, быстро реагируя на повторное заражение этим же патогеном и индуцируя врожденные миелоидные клетки экспрессировать определенные цитокины. Таким образом, осуществляется двунаправленный поток информации сначала от врожденной к адаптивной иммунной системе, а затем от адаптивной обратно к врожденной иммунной системе [39, 77].

Различные про- и противовоспалительные цитокины, включая $TGF-\beta$, IL-10, BAFF, IL-6, IFN- α , IFN- γ , IL-17 и IL-23, играют важную регуляторную роль в этих взаимодействиях. Они могут генерироваться клетками врожденного и адаптивного иммунитета. Их действие зависит от конкретного микроокружения. Они образуют сложную сеть, связывающую различные клетки иммунной системы и таким образом поддерживают иммунный гомеостаз [83].

При этом клетки врожденной иммунной системы передают информацию клеткам адаптивной

при условии “лицензирования” – “разрешения”, получаемого от *третьего* компонента (рис. 5). Перенос антигенов в ДК и их презентация на молекулах главного комплекса гистосовместимости класса I и II вместе с ко-стимулирующими сигналами имеют первостепенное значение для индукции противовирусного и противоракового иммунитета [84]. Классическое лицензирование ДК для перекрестного праймирования опосредуется Т-хелперами ($CD4^+$ Th) и усиливается лигандами Т-клеточных рецепторов (T-cell receptors, TCR). Сигналы, посылаемые TCR и ко-стимуляторами, приводят к усилению экспрессии МНС класса I и ко-стимуляторов, что позволяет ДК взаимодействовать с цитотоксическими Т-клетками (cytotoxic lymphocytes, CTL) [85]. Таким образом индукция CTL зависит от предварительной активации ДК Т-хелперными клетками (“второе мнение”). При этом ДК представляют один и тот же антиген с помощью МНСII $CD4^+$ Th-клеткам и с помощью МНСI – $CD8^+$ T-клеткам. Те CTL, которые не получают “помощи” Th при праймировании, называют беспомощными (“helpless”), и они неспособны поддерживать стабильный $CD8^+$ T-клеточный ответ и память. Эта концепция получила название “родственное лицензирование”. Функционируя как “второе мнение”, это дополнительное взаимодействие снижает риск неадекватных ответов против безвредных антигенов или собственных пептидов [85, 86].

На протяжении многих лет НК-клетки считались единственным представителем врожденной ветви лимфоцитов, в отличие от адаптивных В- и Т-клеток. Совсем недавно к ним присоединились врожденные лимфоидные клетки (ILC), представляющие собой сложную смесь преимущественно тканевых цитокин-продуцирующих врожденных лимфоцитов [87–91]. Хотя в последние годы в понимании развития и биологии ILC был достигнут существенный прогресс, тем не менее остается множество проблем, которые в настоящее время ограничивают наше понимание функции ILC при заболеваниях. Функции ILC могут различаться в зависимости от ткани. ILC могут играть противоположные роли, как вызывая заболевания, так и способствуя их лечению. Первоначально они были разделены на три группы: НК-клетки и ILC1, составляющие группу 1; ILC2, представляющую группу 2; ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани (Lymphoid tissue inducer, LTi) – группа 3. Совсем недавно на основании дополнительных данных пять подмножеств, т. е. НК-клетки, LTi, ILC1, ILC2 и ILC3, были установлены как отдельные линии. Происхождение человеческих ILC и то, насколько тесно человеческие ILC и НК-клетки связаны в развитии, до сих пор неизвестны, несмотря на идентификацию общих и подтип-специфических предшественников.

Сложные взаимоотношения с различными органами позволяют ИС быстро реагировать на нарушения условий окружающей среды и гомеостаза органов, например при инфекциях и повреждениях тканей. Постепенно появляются данные, свидетельствующие о том, что ИС также играют сложные и разнообразные роли в развитии макрофагов, в гомеостазе, поляризации, воспалении и вирусной инфекции. В свою очередь, макрофаги также влияют на судьбу ИС [92]. Ожидаемые клинические последствия терапии, направленной на ИС, кажутся весьма перспективными [88, 91, 93].

Процессы, контролируемые тренированным иммунитетом на эпигенетическом, клеточном и системном уровнях. Более детальное рассмотрение взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитетов

ТИ может быть вызван широким спектром стимулов, включая микобактерии БЦЖ, β -глюкан (компонент клеточной стенки грибов), половые гормоны, такие как β -эстрадиол, и другие эндогенные лиганды, такие как окисленные липопротеины низкой плотности (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) [48, 94, 95].

Важно выяснить механизмы, регулирующие ТИ, чтобы обеспечить усиленную защиту хозяина, предотвращая вредное воспаление в различных тканях [77]. ТИ связан с функциональным перепрограммированием клеток врожденной иммунной системы, вызываемым эндогенными или экзогенными воздействиями, сохраняющимся достаточно долго (см. выше). При этом через какое-то время клетки возвращаются в неактивированное состояние, но при последующих воздействиях тем же или другим неродственным патогеном проявляют усиленный ответ [43]. Точные модификации гистонов, которые происходят при эпигенетических реорганизациях, до конца неизвестны. Однако в случае индуцированного тренированного иммунитета бациллами БЦЖ и β -глюканом показана корреляция “обученности” с триметилированием гистоновых меток H3K4 (H3K4me3) (рис. 4).

Молекулярные механизмы, опосредующие иммунную память при ТИ или адаптивном иммунитете, различны: эпигенетическое репрограммирование в случае ТИ [96, 97] по сравнению с рекомбинацией генов и клональной экспансией клеток в случае адаптивной иммунной памяти [60].

Отличительной чертой врожденной иммунной системы является ее способность быстро инициировать короткоживущие или устойчивые клеточно-специфические и патоген-специфические программы транскрипции, динамически варьи-

руя состояния хроматина. В основном эпигенетический ландшафт устанавливается во время клеточной дифференцировки; однако патогены и другие сигналы окружающей среды вызывают дополнительные изменения в хроматине, которые могут либо “тренировать” врожденные иммунные клетки для усиленных вторичных ответов, либо способствовать толерантности [31, 50, 68]. Как уже отмечалось выше, важными эпигенетическими маркерами открытого хроматина, коррелирующими с ТИ, является триметилирование гистонов в области активных промоторов генов провоспалительных цитокинов (H3K4me3). Кроме того, наблюдается монометилирование гистонов (H3K4me), маркирующее дистальные энхансеры; и ацетилирование гистонов (H3K27ac), маркирующее активные энхансеры и промоторы генов, связанных с гликолизом и синтезом цитокинов [27].

С метаболическими следствиями изменений в регуляции генов читатель может ознакомиться в обзорах [45, 46, 50, 51, 77, 96, 98–100]. В частности, в случае макрофагов метаболическое перепрограммирование во время их активации в инфекционном процессе затрагивает пять основных метаболических путей, включая гликолиз, пентозофосфатный путь, окисление и синтез жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот и метаболизм аминокислот, которые реагируют в ответ на паразитарные, бактериальные и вирусные инфекции [101]. При этом решающую роль играют перестройки ген-регуляторных систем, в частности эффекторных генов, использующие разные комплекты факторов транскрипции и энхансеров, в зависимости от сигналов, которые каждый тип клеток получает во время инфекции [102].

Метаболическое и эпигенетическое перепрограммирование как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа стало краеугольным камнем для разработки вакцин. Процесс вакцинации запускает сложное взаимодействие между АПК и наивными Т- и В-клетками. Для целей данного обзора мы даем весьма упрощенную картину этих процессов. После вакцинации активированные АПК мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, активируя Т- и В-клетки. При активации лимфоцитам необходимо быстро пролиферировать, продуцировать и высвободить различные белки (антитела в случае В-клеток, цитокины в случае Т-клеток). Это требует быстрой доступности больших количеств АТФ и наличия липидов для синтеза мембран и нуклеиновых кислот новых клеток, а также индукции синтеза белка. Как уже говорилось выше, происходят перестройка энергетического метаболизма от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу и уве-

личение синтеза холестерина и глутаминолиза. Также наблюдаются модификации гистонов, ведущие к изменениям в экспрессии генов. Эти изменения приводят к увеличению продукции цитокинов миелоидными клетками при повторной стимуляции [46]. Увеличиваются также активность синтеза белка, метаболизм инозитолфосфатов, глицерофосфолипидов и стероидов, которые могут выступать в качестве альтернативных источников энергии.

Активированные В-клетки также пролиферируют и подвергаются соматическим гипермутациям и изотипическим изменениям иммуноглобулинов на своей поверхности, что позволяет отбирать В-клетки, которые распознают вакцинные антигены с наибольшей аффинностью.

Раннее распознавание PAMP патогенов PRR клеток врожденного иммунитета активирует в них серию внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к инициации иммунных ответов, включая фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода (АФК) и секрецию иммуномодулирующих хемокинов и цитокинов. Образующиеся в результате этих процессов антигены презентуются лимфоцитам через главный комплекс гистосовместимости, способствуя образованию иммунного синапса с Т- и В-клетками, запуская активацию адаптивных иммунных ответов.

Основными механизмами, задействованными в тренированной иммунной памяти, являются: 1) измененная экспрессия PRR: фенотипические изменения клеток врожденного иммунитета со свойствами памяти включают повышенную экспрессию PRR на поверхности клетки и улучшенное распознавание патогенов; 2) метаболическое перепрограммирование; 3) эпигенетическое репрограммирование: триметилирование гистона H3 по лизину 4 (H3K4me3) является маркером активации промотора провоспалительных генов, специфически индуцируемых зависимой от β -глюкана памятью; 4) измененная секреция цитокинов [103].

Рецепторы, принимающие сигнал о патогене или повреждении, акцент на TLR

Выше уже упоминалось о рецепторах распознавания образов PRR. Классы семейств PRR включают, в частности, Толл-подобные рецепторы (TLR), лектиновые рецепторы С-типа (CLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [104]. Из известных PRR наиболее хорошо изучены члены семейства TLR млекопитающих [105–107]. Мы здесь рассмотрим на их примере общие принципы распознавания сигналов опасности клетками врожденного иммунитета.

Семейство TLR включает рецепторы, находящиеся как на клеточной поверхности, так и внутриклеточно, что обеспечивает специализацию подмножеств рецепторов для решения конкретных задач [108–113]. TLR представляют собой класс рецепторов распознавания образов, которые играют критическую роль во врожденном и адаптивном иммунитете. Агонисты Толл-подобных рецепторов (TLRa) в качестве кандидатов в адьюванты вакцин стали одной из недавних горячих точек исследований в этой области (см. ниже). Тем не менее многочисленные существующие системы доставки TLRa не идеальны для клинического применения из-за их низкой эффективности и системных побочных реакций [112].

Лиганды TLR индуцируют гомодимеризацию и в некоторых случаях гетеродимеризацию TLR и привлечение адаптерных белков к внутриклеточным доменам рецептора Толл/интерлейкин 1 (Toll/interleukin-1, TIR) для инициации передачи сигналов [113]. Сигнальные каскады, запускаемые посредством этих TIR-доменов, опосредуются специфическими адаптерными молекулами: первичный ответ миелоидной дифференцировки 88 (MyD88); MyD88-адаптер-подобный (MAL), также известный как адаптерный белок, содержащий домен TIR (TIRAP); IFN, индуцирующий адаптер, содержащий домен TIR (TRIF); и адаптер, родственник TRIF (TRAM). В конечном счете активируются внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к транслокации в ядро факторов транскрипции, например активаторного белка-1 (AP-1), NF- κ B или регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3). Молекулы DAMP и PAMP имеют общие рецепторы, такие как TLR4, что указывает на сходство между инфекционными и неинфекционными воспалительными реакциями [35, 113].

Важно заметить, что наряду с другими DAMP и PAMP внутриклеточные TLR распознают также различные типы нуклеиновых кислот (рис. 6). Так, например, TLR3 распознает двуцепочечную РНК (дцРНК), не требуя специфических последовательностей для связывания. Для индукции TLR3 требуется участок с минимальной длиной 40 пар оснований. Рецептор TLR3 также распознает полиинозин-полицитидиловую кислоту [поли(I:C)] – вариант синтетической РНК. После распознавания нуклеиновой кислоты начинается сигнальный каскад, который будет продуцировать провоспалительные цитокины, важные для рекрутирования и активации иммунных клеток [107, 114].

Обычные PRR оказывают активирующее действие, однако недавно обсуждалась возможность существования также ингибирующих рецепторов, которые могли бы уравновешивать действие активирующих [115].

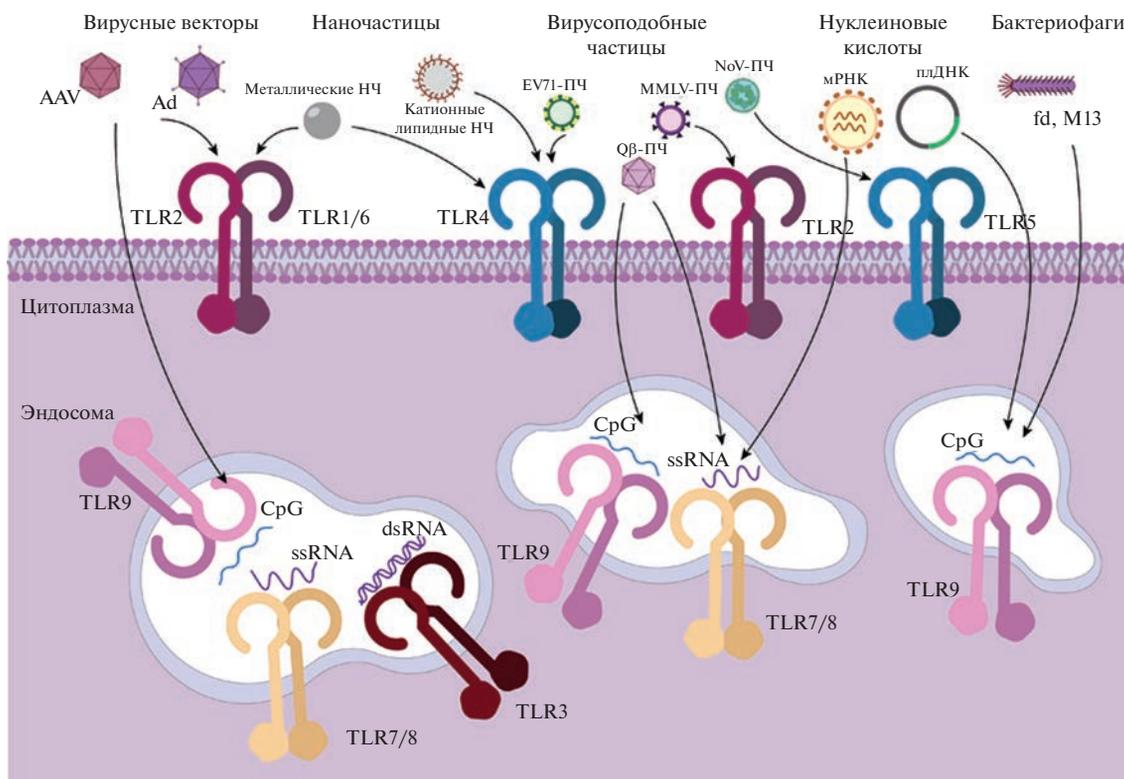


Рис. 6. TLR-распознавание вирусных паттернов в вакцинах. Вирусные мотивы, такие как белки E1v, РНК или ДНК вирусных векторов AAV, Ad и коревой оспы, могут связываться и активировать TLR2 клеточной поверхности и эндосомальные TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, в то время как специфические структуры капсидов VLP (virus-like particles, вирусоподобных частиц) могут быть обнаружены с помощью TLR2, TLR4 и TLR5, как описано для NoV (Norovirus), MLV (murine leukemia virus) и энтеровирусов. В некоторых случаях самоупаковка нуклеиновых кислот во время сборки VLP может привести к активации TLR7/8 и TLR9. Металлические НЧ (наночастицы) могут быть обнаружены TLR3, TLR4, TLR6 и TLR7, в зависимости от их состава, в то время как НЧ на основе липидов могут быть распознаны через гетеродимеры TLR2. Вакцины на основе нуклеиновых кислот (например, вакцины с голой плазмидной ДНК или мРНК, инкапсулированные в липосомы) запускают пути TLR7/8 или TLR9. Как и природные наночастицы бактериофаги интернализируются иммунными клетками и могут достигать эндосомальных компартментов, где их нуклеиновые кислоты обнаруживаются внутриклеточными TLR. Нитевидные фаги, такие как M13 и fd, могут активировать TLR9 через последовательности ДНК, богатые CpG [32, 113, 114]. Модифицировано по [114].

Своевременная и точная доставка эндосомальных TLR к месту узнавания лиганда имеет большое значение для эффективного иммунного ответа, при этом TLR должны избегать реакции на собственные нуклеиновые кислоты. Это, по-видимому, достигается благодаря дифференциальной экспрессии и пространственному распределению (на клеточной поверхности или в эндосомах) TLR. После пребывания в эндоплазматическом ретикулуме рецепторы направляются в аппарат Гольджи для добавления N-связанных гликанов, однако они также могут достигать эндосом, минуя эту органеллу [107, 116].

Различные формы эндосомальных TLR могут транспортироваться к клеточной мембране. TLR9 является исключением в этом маршруте внутриклеточного транспорта. После гликозилирования рецептор транспортируется на клеточную по-

верхность и рекрутирует комплекс AP-2 (адаптерный комплекс AP2 представляет мультимерный белок, который работает на клеточной мембране для интернализации груза при клатрин-опосредованном эндоцитозе).

Эндосомальные TLR содержат отличительные последовательности-мишени, которые направляют рецепторы к их внутриклеточному местоположению. Сворачивание адекватной структуры белка TLR также может определять его локализацию в клетке [116].

В конечном счете TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6 экспонируются на поверхности АПК, тогда как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 находятся в эндосомах. Посредством своих эктодоменов TLR распознают большое разнообразие патогенов. Большинство TLR-связывающих белковых бактери-

альных агонистов активируют TLR2, TLR4 и TLR5 врожденных иммунных клеток [113].

Агонисты TLR и агонист-адъювант дихотомия

Адъюванты представляют собой широкий спектр молекул и материалов, которые могут увеличить действенность, широту и устойчивость иммунных реакций. Несмотря на множество соединений с адъювантными свойствами, менее десятка находятся в клиническом применении в вакцинах против инфекционных заболеваний. Причиной этого являются высокие стандарты безопасности и эффективности, установленные для современных адъювантов в вакцинах, используемых в здравоохранении. Механизм их действия сложен и не все аспекты его достаточно хорошо поняты. Более полное понимание действия адъювантов, передачи их сигналов и дальнейших процессов будет способствовать разработке вакцин, вызывающих устойчивый защитный иммунитет против сложных бактериальных и вирусных патогенов [117, 118].

Адъюванты можно классифицировать по разным категориям [113]. Некоторые из них представлены на рис. 6. Особый интерес представляют белковые адъюванты, детальное описание которых читатель найдет в обзоре [113, 119–121]. В принципе эти адъюванты можно производить методами генной инженерии.

Используемые в настоящее время вакцины, как правило, вызывают сильный ответ антител, но довольно плохо стимулируют ответы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) CD8⁺. Чтобы вызвать сильную СТЛ-память, вакцины должны использовать механизмы перекрестной презентации антигенов (см. выше, рис. 5). Это требование было определяющим в разработке субъединичных вакцин, которые вызывают эффективный Т-клеточный иммунитет. Авторы обзора [122] описали недавние исследования эффективности используемых в клинике адъювантов вакцин, включая адъюванты на основе лигандов TLR как шаг к пониманию молекулярного механизма действия адъювантов при перекрестной презентации ДК для достижения сбалансированного иммунитета [122].

С момента открытия TLR были идентифицированы и охарактеризованы как адъюванты вакцин сотни лигандов, нацеленных на различные TLR. Это важно не только для разработки вакцин против инфекционных заболеваний, но и для иммунотерапии рака, аллергии, болезни Альцгеймера, наркомании и других заболеваний. Каждый TLR имеет свою собственную специфическую локализацию в тканях и нижележащие сигнальные пути генов, что дает исследователям возможность подбирать адъюванты для получения спе-

цифических иммунных эффектов. Агонисты разных TLR можно комбинировать друг с другом или с агонистами других рецепторов для создания комбинированных адъювантов с синергетическим или модулирующим эффектом [123].

Предполагается, что компоненты клеточной стенки бактерий распознаются TLR клеточной поверхности, тогда как геномные компоненты распознаются эндосомальными TLR (рис. 6). Активация TLR через лиганды бактериального или вирусного происхождения приводит к развитию антипатогенного ответа за счет активации продукции провоспалительных цитокинов, а также хемокинов [124].

Бактериальными лигандами у млекопитающих стимулируются TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9. Компоненты вирусной РНК распознаются TLR 3, 7 и 8, которые расположены во внутриклеточных компартментах и запускаются на поздних эндосомно-лизосомных стадиях, в отличие от других TLR, которые расположены в плазматической мембране. Вирусы с оболочкой проникают в клетки, взаимодействуя с рецепторами или факторами прикрепления, что помогает им интернализироваться в клетки посредством различных эндоцитарных процессов. TLR3 распознает двуцепочечную РНК, которая является геномом многих семейств вирусов или промежуточным звеном в цикле репликации ДНК-вирусов. Сообщалось также, что TLR3 активируется инфицированными вирусом апоптотическими клетками. TLR, распознающие вирусы, активируют иммунную систему посредством IFN- α или β -зависимого или независимого механизма [124].

Комбинация нескольких TLRa для терапии опухолей была изучена в нескольких работах (обзор [112]). Индукция сразу нескольких TLR имеет значительные преимущества в клиническом применении, если она вызывает синергизм между несколькими сигнальными путями TLR. Например, синергетическая иммунная активация двумя адъювантами (Poly(I:C), нацеленным на TLR3, и БЦЖ-индуктором TLR2/4) приводила к более эффективному подавлению опухоли высокой степени злокачественности и формированию длительного защитного иммунитета у мышей MBT-2 (модель рака мочевого пузыря). Связывание двух лигандов TLR, Poly(I:C) и синтетический триацетилированный липопептид Pam3CSK4 [114], эффективно активировало мышинные макрофаги, происходящие из костного мозга (BMDM). Однако бактериальный LPS, агонист TLR4, ингибировал продукцию TLR3-индуцированных провоспалительных цитокинов в ДК, которые опосредовались IL-10 [125]. При этом наблюдалось, что некоторые комбинации TLRa являются синергетическими, в то время как другие имеют антагонистический эффект. Поэтому выбор правильных комбинаций

имеет первостепенное значение и требует экспериментальной проверки. Детальное рассмотрение различных адъювант-TLR взаимодействий читатель может найти в обзорах [32, 105, 113, 114, 117, 119, 120, 122, 123].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ, ИСПОЛЪЗУЮЩИЕ ТРЕНИРОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ. БЦЖ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТРЕНИРОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ

Сообщалось, что живые аттенуированные вакцины защищают от гетерологичных инфекций и снижают общую смертность. Этот эффект наблюдали в странах с низким уровнем жизни для нескольких вакцин, например БЦЖ, вакцины против кори и полиомиелита, хотя исследования, проведенные в странах с высоким уровнем жизни, дают противоречивые результаты [126–128]. Тем не менее вакцинация БЦЖ была предложена для защиты от *Staphylococcus aureus* и инфекции области хирургического вмешательства, а также от инфекций *Leishmania*.

Живые, аттенуированные или инактивированные микроорганизмы часто обладают внутренней адъювантной активностью, активируя PRR, при этом БЦЖ является прототипом такой вакцины. БЦЖ широко используется на людях в течение 100 лет [63, 64, 129, 130]. Обширный обзор всех эпидемиологических исследований, проведенных в отношении гетерологичных эффектов детских вакцин, недавно был представлен Р. Аабу и С. Венн [131] (цит. по [50]). БЦЖ-вакцинация мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) снижает инфекционное бремя диссеминированного кандидоза, снижает вирусную нагрузку в случае вируса гриппа А и защищает от вируса простого герпеса 2 типа (HSV2) [64]. Однако необходимы дополнительные исследования для широкой и всесторонней оценки гетерологичных эффектов различных вакцин и влияния тренированного иммунитета на эти процессы [50]. В недавнем обзоре [132] с долей пессимизма говорится: “Несмотря на совместную эволюцию с человеком на протяжении веков и интенсивное изучение в течение десятилетий, иммунные компоненты защиты от *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) еще предстоит полностью определить”.

Надежный профиль безопасности и иммуногенности БЦЖ является основанием для использования ее в качестве вектора и разработки вакцин против других инфекционных заболеваний. Современный уровень иммунологии и молекулярной биологии позволяет получить рекомбинантные вакцины БЦЖ [133, 134], модифицированные генами, продукты которых способствуют лучшей активации клеток врожденного иммунитета. Рекомбинантные варианты БЦЖ, экспрессирующие различные антигены, могут оказаться

полезными для введения антигенов SARS-CoV-2 (rBCG-SARS-CoV-2) для индукции длительного иммунитета [64] и как мост к разработке конкретной вакцины.

Для задач противовирусного и противоопухолевого иммунитета особую роль играют макрофаги [57, 135], нейтрофилы [136] и NK-клетки [137]. Возможно, введение в *Mycobacterium bovis* генов, продукты которых способствуют лучшей активации и/или пролиферации этих клеток, позволит получить рекомбинантные формы БЦЖ более эффективные в качестве средства профилактики вирусного заболевания или в противоопухолевой терапии.

Функционируя как PAMP, некоторые индукторы обученного иммунитета, такие как β -глюкан, флагеллин или MDP (мурамилдипептид), также проявляют адъювантную активность, и их применение в качестве иммунных усилителей в вакцинах может поддерживать врожденную иммунную память и улучшать функциональность специфического адаптивного иммунитета. Параллельно с этим адъюванты обученного иммунитета могут обеспечивать неспецифическую защиту от различных вариантов одного и того же патогена, особенно в контексте вирусных инфекций.

Указывалось на существование фармакологических соединений, которые могут усиливать или подавлять активность определенных метаболических путей и эпигенетических механизмов. Использование таких модуляторов, возможно, позволит осуществить тонкую настройку специфических и неспецифических эффектов вакцин [46]. Для таких вакцинных добавок был предложен термин “амплификатор”.

Авторы [46] выражают надежду, что прогресс протеомики, метаболомики, транскриптомики и эпигеномики позволит идентифицировать потенциальные новые свойства тренированного иммунитета и привести к новым клиническим подходам.

Последние несколько лет БЦЖ рассматривалась как привлекательный вектор для разработки новых вакцин, сочетающих как специфическую, так и неспецифическую защиту. Еще одно возможное применение живых вакцин — это создание рекомбинантных векторов для введения иммуногенных вирусных антигенов [138]. Например, новые технологии, использующие рекомбинантные штаммы БЦЖ (рБЦЖ), сконструированные для экспрессии антигенов SARS-CoV-2, потенциально могут обеспечить защиту от COVID-19 и находятся в стадии изучения. Рекомбинантные штаммы БЦЖ, экспрессирующие антигены SARS-CoV-2, возможно могут обеспечить защиту от COVID-19 за счет активации как врожденного, так и специфического адаптивного иммунного ответа. Известные данные о безопасно-

сти БЦЖ для людей, ее адьювантная активность и низкая стоимость производства делают ее лидером в разработке вакцины для остановки пандемии COVID-19 [139]. Штамм БЦЖ, содержащий листериолизин (VPM-1002), проходит клинические испытания как для туберкулеза, так и для COVID-19 [43]. Было разработано несколько рекомбинантных штаммов БЦЖ, экспрессирующих другие гетерологичные вирусные антигены. Например, введение нуклеокапсидного белка вируса кори, экспрессируемого рБЦЖ-вакциной (гBCG-MV), значительно снизило вирусные титры в гомогенатах мозга и смертность на мышинной модели индуцированного корью энцефалита, а также увеличило пролиферацию антиген-специфических Т-клеток *in vitro*. Более того, введение гBCG-MV обезьянам макак уменьшало патологию легких [64]. В этом отношении БЦЖ имеет ряд преимуществ, включая безопасность использования, относительную простоту и низкую стоимость изготовления, температурную стабильность и активность адьювантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПАНДЕМИЯ COVID-19 ДЕМОНСТРИРУЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ МОСТОВЫХ ВАКЦИН, ТРЕНИРОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ МОЖЕТ СЛУЖИТЬ ОСНОВОЙ ДЛЯ ИХ СОЗДАНИЯ

Более 20 вакцин против SARS-CoV-2 получили экстренное одобрение для использования как минимум в одной стране. Почти все эти вакцины были получены либо из инактивированного цельного вируса, либо из его компонентов, вызывающих В- и Т-клеточный ответ [140]. Однако недавнее появление множества вариантов SARS-CoV-2 поставило под угрозу эффективность доступных в настоящее время вакцин. Для защиты от этих вариантов желательно применение вакцин, вызывающих тренированный иммунитет. Вакцины, использующие вирусные или бактериальные системы доставки, имеют несколько явных достоинств. Во-первых, поскольку вектор доставки сам по себе обладает различными PAMP, адьювантная терапия не требуется для активации врожденных клеток. Во-вторых, эти вакцины могут индуцировать как Т-клеточный, так и гуморальный иммунный ответ против инфекции SARS-CoV-2. В-третьих, они могут индуцировать широкий спектр гетерологичных вакцинных эффектов через сам вектор, опосредованный тренированным иммунитетом. Новые вакцины с использованием вирусных или бактериальных систем доставки находятся в стадии разработки и ожидается, что эти подходы расширят репертуар схем вакцинации против COVID-19 [96, 138]. Обсуждается возможность использования для предотвращения инфекций COVID-19 лицензированных живых вакцин против других инфекций, включая БЦЖ,

оральные вакцины против полиомиелита и MMR (measles-mumps-rubella, комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи, которая представляет собой смесь ослабленных (аттенуированных) вирусов трех заболеваний) [138] (база данных ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/>; см. также [49, 64, 130, 141–144]).

Авторы [145] показывают, что ранее существовавшие Т-клетки памяти, специфичные к антигенам ранее введенных MMR и Tdap (столбняк–дифтерия–коклюш), реактивируются антигенами коронавируса SARS-CoV-2 после вакцинации против коронавирусной болезни. Анализ большой и хорошо охарактеризованной когорты пациентов с COVID-19 показал, что предшествующая вакцинация MMR или Tdap связана с уменьшением тяжести заболевания и смертности. Индукция врожденной иммунной памяти кажется наиболее правдоподобным объяснением этого эффекта [14, 140, 146].

Как показывалось выше, TLR являются ключевыми сенсорами врожденного иммунитета, которые активируют передачу сигналов для продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Однако TLR также могут усиливать иммуно-опосредованную патологию, а не обеспечивать защиту. Правильное понимание взаимодействия между TLR и SARS-CoV-2 важно для разработки терапевтических и профилактических стратегий [147]. Использование агонистов TLR в качестве адьювантов вакцин можно было бы применить при конструировании вакцин против COVID-19 [148].

В настоящий момент по всему миру проходит не менее двух десятков клинических испытаний, позволяющих проверить эту гипотезу (база данных ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/>; [49, 64, 130, 141, 149]). Исследование на 30 участниках предоставило данные, что предварительная вакцинация БЦЖ медицинского персонала приводила к повышенным титрам нейтрализующих антител после последующей вакцинации COVID-19 вакциной Pfizer/BioNTech. Недавние эпидемиологические исследования также показали гетерологичное защитное действие вакцин против COVID-19, против гриппа (исследование с участием примерно 10000 человек) и Varicella zoster (исследование с участием более 400000 человек).

Если эти клинические испытания подтвердят эффективность вакцины БЦЖ против COVID-19, то по мнению авторов [13, 50] вакцины БЦЖ могут оказаться очень полезными во время пандемии, подобной COVID-19, когда появляются новые варианты патогена, что создает угрозу эффективности существующих вакцин [43].

Однако многое еще предстоит узнать о механизмах врожденной иммунной памяти, чтобы понять пока еще малоизученные факторы, влияю-

щие на ее эффекты. В частности, неясно, почему только примерно у половины людей, вакцинированных БЦЖ, проявляется отчетливый ТИ. Разработка усилителей эффектов тренированного иммунитета (см. выше) после вакцинации или новых более эффективных вакцин должна стать важной целью будущих исследований [46, 50]. Данные из последних обзоров см. также [43, 46, 50, 69, 72, 138, 150, 151].

Появление ранее неизвестных патогенов всегда будет представлять угрозу для человека. Во время нынешней пандемии COVID-19 несколько специфических вакцин против SARS-CoV-2 были разработаны и одобрены в ускоренные сроки, но процесс разработки, тестирования, производства и распространения новых вакцин по-прежнему требовал более года, на фоне высокого уровня заражения и смертности. При новой опасной инфекционной вспышке вакцины, связанные с тренированным иммунитетом, можно было бы немедленно протестировать в клинических испытаниях и в идеале использовать для частичной защиты от нового идентифицированного патогена. Тем временем специфические вакцины могут разрабатываться, тестироваться, производиться и распространяться [43].

Работа выполнена при поддержке НИЦ “Курчатовский институт”.

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Garcia D.* Redirect military budgets to tackle climate change and pandemics // *Nature*. 2020. V. 584. № 7822. P. 521–523. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02460-9>
2. *Steffen W., Richardson K., Rockstrom J. et al.* Sustainability. Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet // *Science*. 2015. V. 347. № 6223. <https://doi.org/10.1126/science.1259855>
3. *Vora N.M., Hannah L., Lieberman S. et al.* Want to prevent pandemics? Stop spillovers // *Nature*. 2022. V. 605. № 7910. P. 419–422. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01312-y>
4. *Lennan M., Morgera E.* The glasgow climate conference (COP26) // *The Intern. J. of Marine and Coastal Law*. 2022. V. 37. № 1. P. 137–151. <https://doi.org/10.1163/15718085-bja10083>
5. *Schiermeier Q.* The US has left the Paris climate deal – what’s next? // *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03066-x>
6. *Rounce D.R., Hock R., Maussion F. et al.* Global glacier change in the 21st century: Every increase in temperature matters // *Science*. 2023. V. 379. № 6627. P. 78–83. <https://doi.org/10.1126/science.abo1324>
7. *Phelan A.L., Carlson C.J.* A treaty to break the pandemic cycle // *Science*. 2022. V. 377. № 6605. P. 475–477. <https://doi.org/10.1126/science.abq5917>
8. *A Pandemic Era* // *Lancet Planet Health*. 2021. V. 5. № 1. P. e1. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(20\)30305-3](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(20)30305-3)
9. *Fisher D., Suri S., Carson G. et al.* What comes next in the COVID-19 pandemic? // *Lancet*. 2022. V. 399. № 10336. P. 1691–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00580-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00580-3)
10. *Baker R.E., Mahmud A.S., Miller I.F. et al.* Infectious disease in an era of global change // *Nat. Rev. Microbiol.* 2022. V. 20. № 4. P. 193–205. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00639-z>
11. *Mulder W.J.M., Ochando J., Joosten L.A.B. et al.* Therapeutic targeting of trained immunity // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019. V. 18. № 7. P. 553–566. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0025-4>
12. *Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B.* Effect of *Bacillus Calmette-Guerin* infection on transplanted tumours in the mouse // *Nature*. 1959. V. 184 (Suppl. 5). P. 291–292. <https://doi.org/10.1038/184291a0>
13. *Gong W., An H., Wang J. et al.* The natural effect of BCG vaccination on COVID-19: The debate continues // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953228>
14. *Gonzalez-Perez M., Sanchez-Tarjuelo R., Shor B. et al.* The BCG vaccine for COVID-19: First verdict and future directions // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632478>
15. *Carlson C.J., Phelan A.L.* A choice between two futures for pandemic recovery // *Lancet Planet Health*. 2020. V. 4. № 12. P. e545–e546. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30245-X](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30245-X)
16. *Hernandez J., Meisner J., Bardosh K., Rabinowitz P.* Prevent pandemics and halt climate change? Strengthen land rights for Indigenous peoples // *Lancet Planet Health*. 2022. V. 6. № 5. P. e381–e382. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00069-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00069-9)
17. *Jones M., Mills D., Gray R.* Expecting the unexpected? Improving rural health in the era of bushfires, novel coronavirus and climate change // *Aust. J. Rural Health*. 2020. V. 28. № 2. P. 107–109. <https://doi.org/10.1111/ajr.12623>
18. *The Lancet Global collaboration for health: rhetoric versus reality* // *Lancet*. 2020. V. 396. № 10253. P. 735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31900-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31900-0)
19. *Murdoch D.R., Crengle S., Frame B. et al.* We have been warned—preparing now to prevent the next pandemic // *N.Z. Med. J.* 2021. V. 134. № 1536. P. 8–11.
20. *Selin N.E.* Lessons from a pandemic for systems-oriented sustainability research // *Sci. Adv.* 2021. V. 7.

- № 22.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abd8988>
21. *Folke C., Polasky S., Rockstrom J. et al.* Our future in the Anthropocene biosphere // *Ambio*. 2021. V. 50. № 4. P. 834–869.
<https://doi.org/10.1007/s13280-021-01544-8>
 22. *Cousins T., Pentecost M., Alvergne A. et al.* The changing climates of global health // *BMJ Glob Health*. 2021. V. 6. № 3.
<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005442>
 23. Sleepwalking into the next pandemic // *Nat. Med*. 2022. V. 28. № 7. P. 1325.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01918-9>
 24. *Meyer C.U., Zepp F.* Principles in immunology for the design and development of vaccines // *Methods Mol. Biol.* 2022. V. 2410. P. 27–56.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1884-4_2
 25. *Arico E., Bracci L., Castiello L. et al.* Exploiting natural antiviral immunity for the control of pandemics: Lessons from Covid-19 // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022. V. 63. P. 23–33.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.12.001>
 26. *Yan N., Chen Z.J.* Intrinsic antiviral immunity // *Nat. Immunol.* 2012. V. 13. № 3. P. 214–222.
<https://doi.org/10.1038/ni.2229>
 27. *Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B. et al.* Defining trained immunity and its role in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 20. № 6. P. 375–388.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
 28. *Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Dominguez-Andres J. et al.* Trained immunity: A tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection // *Cell*. 2020. V. 181. № 5. P. 969–977.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.042>
 29. *Paul S., Hmar E.B., Sharma H.K.* Strengthening immunity with immunostimulants: a review // *Curr. Trends Pharm. Res.* 2020. V. 7. № 1.
 30. *Anaeigoudari A., Mollaei H.R., Arababadi M.K., Nosratabadi R.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: The role of the main components of the innate immune system // *Inflammation*. 2021. V. 44. № 6. P. 2151–2169.
<https://doi.org/10.1007/s10753-021-01519-7>
 31. *Fraschilla I., Amatullah H., Jeffrey K.L.* One genome, many cell states: epigenetic control of innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2022. V. 75.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102173>
 32. *Ong G.H., Lian B.S.X., Kawasaki T., Kawai T.* Exploration of pattern recognition receptor agonists as candidate adjuvants // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. V. 11.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.745016>
 33. *Labarrere C.A., Kassab G.S.* Pattern recognition proteins: First line of defense against coronaviruses // *Front. Immunol.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652252>
 34. *Marshall J.S., Warrington R., Watson W., Kim H.L.* An introduction to immunology and immunopathology // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018. V. 14. Suppl. 2. P. 49.
<https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
 35. *Chen L., Deng H., Cui H. et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs // *Oncotarget*. 2018. V. 9. № 6. P. 7204–7218.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
 36. *Jenthoe E., Weis S.* DAMPs and Innate Immune Training // *Front. Immunol.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699563>
 37. *Zhang J.M., An J.* Cytokines, inflammation, and pain // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007. V. 45. № 2. P. 27–37.
<https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
 38. *Lazzaro B.P., Tate A.V.* Balancing sensitivity, risk, and immunopathology in immune regulation // *Curr. Opin. Insect. Sci.* 2022. V. 50.
<https://doi.org/10.1016/j.cois.2022.100874>
 39. *McDaniel M.M., Meibers H.E., Pasare C.* Innate control of adaptive immunity and adaptive instruction of innate immunity: bi-directional flow of information // *Curr. Opin. Immunol.* 2021. V. 73. P. 25–33.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.013>
 40. *Vincenzo B., Asif I.J., Nikolaos P., Francesco M.* Adaptive immunity and inflammation // *Int. J. Inflamm.* 2015. V. 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/575406>
 41. *Kiss A.* Inflammation in focus: The beginning and the end // *Pathol. Oncol. Res.* 2021. V. 27.
<https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610136>
 42. *Tercan H., Riksen N.P., Joosten L.A.B. et al.* Trained immunity: Long-term adaptation in innate immune responses // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021. V. 41. № 1. P. 55–61.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314212>
 43. *Ziogas A., Netea M.G.* Trained immunity-related vaccines: innate immune memory and heterologous protection against infections // *Trends Mol. Med.* 2022. V. 28. № 6. P. 497–512.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.03.009>
 44. *Barton G.M.* A calculated response: Control of inflammation by the innate immune system // *J. Clin. Invest.* 2008. V. 118. № 2. P. 413–420.
<https://doi.org/10.1172/JCI34431>
 45. *Sun L., Yang X., Yuan Z., Wang H.* Metabolic reprogramming in immune response and tissue inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. V. 40. № 9. P. 1990–2001.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314037>
 46. *Domínguez-Andrés J., van Crevel R., Divangahi M., Netea M. G.* Designing the next generation of vaccines: Relevance for future pandemics // *MBio*. 2020. V. 11. № 6.
<https://doi.org/10.1128/mBio.02616-20>
 47. *Netea M.G., Joosten L.A., Latz E. et al.* Trained immunity: A program of innate immune memory in health

- and disease // *Science*. 2016. V. 352. № 6284. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
48. *Kopf M., Nielsen P.J.* Training myeloid precursors with fungi, bacteria and chips // *Nat. Immunol.* 2018. V. 19. № 4. P. 320–322. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0073-7>
49. *Larenas-Linnemann D., Rodriguez-Perez N., Arias-Cruz A. et al.* Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions // *World Allergy Organ. J.* 2020. V. 13. № 11. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100476>
50. *Geckin B., Konstantin Fohse F., Dominguez-Andres J., Netea M.G.* Trained immunity: implications for vaccination // *Curr. Opin. Immunol.* 2022. V. 77. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102190>
51. *Dominguez-Andres J., Netea M.G.* Long-term reprogramming of the innate immune system // *J. Leukoc. Biol.* 2019. V. 105. № 2. P. 329–338. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-104R>
52. *De Zuani M., Fric J.* Train the trainer: Hematopoietic stem cell control of trained immunity // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.827250>
53. *Arneth B.* Trained innate immunity // *Immunol. Res.* 2021. V. 69. № 1. P. 1–7. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09170-y>
54. *Bekkering S., Blok B.A., Joosten L.A. et al.* In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes // *Clin. Vaccine Immunol.* 2016. V. 23. № 12. P. 926–933. <https://doi.org/10.1128/CVI.00349-16>
55. *Ciarlo E., Heinonen T., Theroude C. et al.* Trained immunity confers broad-spectrum protection against bacterial infections // *J. Infect. Dis.* 2020. V. 222. № 11. P. 1869–1881. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz692>
56. *Dominguez-Andres J., Arts R.J.W., Bekkering S. et al.* In vitro induction of trained immunity in adherent human monocytes // *STAR Protoc.* 2021. V. 2. № 1. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100365>
57. *Drummer C.V., Saaoud F., Shao Y. et al.* Trained immunity and reactivity of macrophages and endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021. V. 41. № 3. P. 1032–1046. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315452>
58. *Hellinga A.H., Tsallit T., Eshuis T. et al.* In vitro induction of trained innate immunity by bIgG and whey protein extracts // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 23. <https://doi.org/10.3390/ijms21239077>
59. *Mourits V.P., Arts R.J.W., Novakovic B. et al.* The role of Toll-like receptor 10 in modulation of trained immunity // *Immunology.* 2020. V. 159. № 3. P. 289–297. <https://doi.org/10.1111/imm.13145>
60. *Netea M.G., Schlitzer A., Placek K. et al.* Innate and adaptive immune memory: An evolutionary continuum in the host's response to pathogens // *Cell Host Microbe.* 2019. V. 25. № 1. P. 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006>
61. *Pasco S.T., Anguita J.* Lessons from *Bacillus calmette-guerin*: Harnessing trained immunity for vaccine development // *Cells.* 2020. V. 9. № 9. <https://doi.org/10.3390/cells9092109>
62. *Peignier A., Parker D.* Trained immunity and host-pathogen interactions // *Cell. Microbiol.* 2020. V. 22. № 12. <https://doi.org/10.1111/cmi.13261>
63. *Locht C., Lerm M.* Good old BCG – what a century-old vaccine can contribute to modern medicine // *J. Intern. Med.* 2020. V. 288. № 6. P. 611–613. <https://doi.org/10.1111/joim.13195>
64. *Moulson A.J., Av-Gay Y.* BCG immunomodulation: From the “hygiene hypothesis” to COVID-19 // *Immunobiology.* 2021. V. 226. № 1. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152052>
65. *Taks E.J.M., Moorlag S., Netea M.G., van der Meer J.W.M.* Shifting the immune memory paradigm: Trained immunity in viral infections // *Annu. Rev. Virol.* 2021. V. 9. № 1. P. 469–489. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-072546>
66. *Alsulaiman J.W., Khasawneh A.I., Kheirallah K.A.* Could “trained immunity” be induced by live attenuated vaccines protect against COVID-19? Review of available evidence // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2020. V. 14. № 9. P. 957–962. <https://doi.org/10.3855/jidc.12805>
67. *Chumakov K., Avidan M.S., Benn C.S. et al.* Old vaccines for new infections: Exploiting innate immunity to control COVID-19 and prevent future pandemics // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2021. V. 118. № 21. <https://doi.org/10.1073/pnas.2101718118>
68. *Bekkering S., Dominguez-Andres J., Joosten L.A.B. et al.* Trained immunity: Reprogramming innate immunity in health and disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2021. V. 39. P. 667–693. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073855>
69. *Bindu S., Dandapat S., Manikandan R. et al.* Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022. V. 18. № 1. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2040238>
70. *Sherwood E.R., Burelbach K.R., McBride M.A. et al.* Innate immune memory and the host response to infection // *J. Immunol.* 2022. V. 208. № 4. P. 785–792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101058>
71. *Marin-Hernandez D., Nixon D.F., Hupert N.* Heterologous vaccine interventions: boosting immunity against future pandemics // *Mol. Med.* 2021. V. 27. № 1. P. 54. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00317-z>
72. *Hu Z., Lu S.H., Lowrie D.B., Fan X.Y.* Trained immunity: A Yin-Yang balance // *MedComm.* 2022. V. 3. № 1. <https://doi.org/10.1002/mco.2121>
73. *Ross E.A., Devitt A., Johnson J.R.* Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony // *Front. Immunol.*

2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708186>
74. Prame Kumar K., Nicholls A.J., Wong C.H.Y. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease // *Cell Tissue Res.* 2018. V. 371. № 3. P. 551–565.
<https://doi.org/10.1007/s00441-017-2753-2>
 75. Rawat S., Vrati S., Banerjee A. Neutrophils at the crossroads of acute viral infections and severity // *Mol. Aspects Med.* 2021. V. 81.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100996>
 76. Schulz C., Petzold T., Ishikawa-Ankerhold H. Macrophage regulation of granulopoiesis and neutrophil functions // *Antioxid. Redox Signal.* 2021. V. 35. № 3. P. 182–191.
<https://doi.org/10.1089/ars.2020.8203>
 77. Acevedo O.A., Berrios R.V., Rodriguez-Guilarte L. et al. Molecular and cellular mechanisms modulating trained immunity by various cell types in response to pathogen encounter // *Front. Immunol.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.745332>
 78. Eiz-Vesper B., Schmetzer H.M. Antigen-presenting cells: potential of proven and new players in immune therapies // *Transfus. Med. Hemother.* 2020. V. 47. № 6. P. 429–431.
<https://doi.org/10.1159/000512729>
 79. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases // *Front. Immunol.* 2014. V. 5.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
 80. Yu S., Ge H., Li S., Qiu H.J. Modulation of macrophage polarization by viruses: turning off/on host antiviral responses // *Front. Microbiol.* 2022. V. 13.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.839585>
 81. Banete A., Barilo J., Whittaker R., Basta S. The activated macrophage – A tough fortress for virus invasion: How viruses strike back // *Front. Microbiol.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.803427>
 82. Patel S., Werstuck G.H. Macrophage function and the role of GSK3 // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 4. P. 2206.
<https://doi.org/10.3390/ijms22042206>
 83. Su D.L., Lu Z.M., Shen M.N. et al. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE // *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. V. 2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/347141>
 84. Sanchez-Paulete A.R., Teixeira A., Cueto F.J. et al. Antigen cross-presentation and T-cell cross-priming in cancer immunology and immunotherapy // *Ann. Oncol.* 2017. V. 28. Suppl. 12. P. xii44–xii55.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx237>
 85. Thaiss C.A., Semmling V., Franken L. et al. Chemokines: A new dendritic cell signal for T-cell activation // *Front. Immunol.* 2011. V. 2.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00031>
 86. Kurts C., Robinson B.W., Knolle P.A. Cross-priming in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. V. 10. № 6. P. 403–414.
<https://doi.org/10.1038/nri2780>
 87. Kumar V. Innate lymphoid cell and adaptive immune cell cross-talk: A talk meant not to forget // *J. Leukoc. Biol.* 2020. V. 108. № 1. P. 397–417.
<https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0420-500RRR>
 88. Bennstein S.B., Uhrberg M. Biology and therapeutic potential of human innate lymphoid cells // *FEBS J.* 2022. V. 289. № 14. P. 3967–3981.
<https://doi.org/10.1111/febs.15866>
 89. Pelletier A., Stockmann C. The Metabolic Basis of ILC Plasticity // *Front. Immunol.* 2022. V. 13.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858051>
 90. Favaro R.R., Phillips K., Delaunay-Danguy R. et al. Emerging concepts in innate lymphoid cells, memory, and reproduction // *Front. Immunol.* 2022. V. 13.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.824263>
 91. Cobb L.M., Verneris M.R. Therapeutic manipulation of innate lymphoid cells // *JCI Insight.* 2021. V. 6. № 6.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.146006>
 92. Yin G., Zhao C., Pei W. Crosstalk between macrophages and innate lymphoid cells (ILCs) in diseases // *Int. Immunopharmacol.* 2022. V. 110.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108937>
 93. Verma D., Verma M., Mishra R. Stem cell therapy and innate lymphoid cells // *Stem Cells Int.* 2022. V. 2022.
<https://doi.org/10.1155/2022/3530520>
 94. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity // *Cell.* 2018. V. 172. № 1–2. P. 147–161 e12.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.034>
 95. Song W.M., Colonna M. Immune training unlocks innate potential // *Cell.* 2018. V. 172. № 1–2. P. 3–5.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.034>
 96. Fanucchi S., Dominguez-Andres J., Joosten L.A.B. et al. The intersection of epigenetics and metabolism in trained immunity // *Immunity.* 2021. V. 54. № 1. P. 32–43.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.011>
 97. Saeed S., Quintin J., Kerstens H.H. et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity // *Science.* 2014. V. 345. № 6204.
<https://doi.org/10.1126/science.1251086>
 98. Ferreira A.V., Dominguez-Andres J., Netea M.G. The role of cell metabolism in innate immune memory // *J. Innate Immun.* 2022. V. 14. № 1. P. 42–50.
<https://doi.org/10.1159/000512280>
 99. Diskin C., Palsson-McDermott E.M. Metabolic modulation in macrophage effector function // *Front. Immunol.* 2018. V. 9.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00270>
 100. Libre A., Dediccoat M., Burel J.G. et al. Host immune-metabolic adaptations upon mycobacterial infections and associated co-morbidities // *Front. Immunol.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747387>

101. *Gauthier T., Chen W.* Modulation of macrophage immunometabolism: a new approach to fight infections // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.780839>
102. *Saini A., Ghoneim H.E., Lio C.J. et al.* Gene regulatory circuits in innate and adaptive immune cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2022. V. 40. P. 387–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-025949>
103. *Topfer E., Boraschi D., Italiani P.* Innate immune memory: The latest frontier of adjuvanticity // *J. Immunol. Res.* 2015. V. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/478408>
104. *Pei G., Dorhoi A.* NOD-like receptors: guards of cellular homeostasis perturbation during infection // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 13. <https://doi.org/10.3390/ijms22136714>
105. *Duan T., Du Y., Xing C. et al.* Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774>
106. *Behzadi P., Garcia-Perdomo H.A., Karpinski T.M.* Toll-like receptors: general molecular and structural biology // *J. Immunol. Res.* 2021. V. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9914854>
107. *Jannuzzi G.P., de Almeida J.R.F., Paulo L.N.M. et al.* Intracellular PRRs activation in targeting the immune response against fungal infections // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. V. 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.591970>
108. *Lee B.L., Barton G.M.* Trafficking of endosomal Toll-like receptors // *Trends Cell. Biol.* 2014. V. 24. № 6. P. 360–369. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.12.002>
109. *Blasius A.L., Beutler B.* Intracellular toll-like receptors // *Immunity.* 2010. V. 32. № 3. P. 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.012>
110. *Petes C., Odoardi N., Gee K.* The toll for trafficking: Toll-like receptor 7 delivery to the endosome // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01075>
111. *Xia P., Wu Y., Lian S. et al.* Research progress on Toll-like receptor signal transduction and its roles in antimicrobial immune responses // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021. V. 105. № 13. P. 5341–5355. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11406-8>
112. *Huang L., Ge X., Liu Y. et al.* The role of toll-like receptor agonists and their nanomedicines for tumor immunotherapy // *Pharmaceutics.* 2022. V. 14. № 6. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061228>
113. *Diaz-Dinamarca D.A., Salazar M.L., Castillo B.N. et al.* Protein-based adjuvants for vaccines as immunomodulators of the innate and adaptive immune response: Current knowledge, challenges, and future opportunities // *Pharmaceutics.* 2022. V. 14. № 8. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081671>
114. *Sartorius R., Trovato M., Manco R. et al.* Exploiting viral sensing mediated by Toll-like receptors to design innovative vaccines // *NPJ Vaccines.* 2021. V. 6. № 1. P. 127. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00391-8>
115. *Rumpret M., von Richthofen H.J., Peperzak V., Meyaard L.* Inhibitory pattern recognition receptors // *J. Exp. Med.* 2022. V. 219. № 1. <https://doi.org/10.1084/jem.20211463>
116. *Mielcarska M.B., Bossowska-Nowicka M., Toka F.N.* Cell surface expression of endosomal toll-like receptors—a necessity or a superfluous duplication? // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620972>
117. *Turley J.L., Lavelle E.P.* Resolving adjuvant mode of action to enhance vaccine efficacy // *Curr. Opin. Immunol.* 2022. V. 77. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102229>
118. *Pulendran B., Arunachalam P.S., O'Hagan D.V.* Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021. № 20. P. 454–475. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
119. *Kumar S., Sunagar R., Gosselin E.* Bacterial protein toll-like-receptor agonists: A novel perspective on vaccine adjuvants // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01144>
120. *Yang J.X., Tseng J.C., Yu G.Y. et al.* Recent advances in the development of toll-like receptor agonist-based vaccine adjuvants for infectious diseases // *Pharmaceutics.* 2022. V. 14. № 2. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020423>
121. *Xu Z., Moyle P.M.* Bioconjugation approaches to producing subunit vaccines composed of protein or peptide antigens and covalently attached toll-like receptor ligands // *Bioconjug. Chem.* 2018. V. 29. № 3. P. 572–586. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00478>
122. *Lee W., Suresh M.* Vaccine adjuvants to engage the cross-presentation pathway // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940047>
123. *Kaur A., Baldwin J., Brar D. et al.* Toll-like receptor (TLR) agonists as a driving force behind next-generation vaccine adjuvants and cancer therapeutics // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2022. V. 70. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102172>
124. *Farooq M., Batool M., Kim M.S., Choi S.* Toll-like receptors as a therapeutic target in the era of immunotherapies // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.756315>
125. *Bogunovic D., Manches O., Godefroy E. et al.* TLR4 engagement during TLR3-induced proinflammatory signaling in dendritic cells promotes IL-10-mediated suppression of antitumor immunity // *Cancer Res.* 2011. V. 71. № 16. P. 5467–5476. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3988>
126. *Goodridge H.S., Ahmed S.S., Curtis N. et al.* Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. V. 16. № 6. P. 392–400. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.43>

127. *Shann F.* The non-specific effects of vaccines // *Arch. Dis. Child.* 2010. V. 95. № 9. P. 662–667. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.157537>
128. *Aaby P., Roth A., Ravn H. et al.* Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: Beneficial nonspecific effects in the neonatal period? // *J. Infect. Dis.* 2011. V. 204. № 2. P. 245–252. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir240>
129. *Bagcchi S.* WHO's global tuberculosis report 2022 // *The Lancet Microbe.* 2023. V. 4. № 1. P. e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
130. *Escobar L.E., Molina-Cruz A., Barillas-Mury C.* BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. № 30. P. 17720–17726. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008410117>
131. *Aaby P., Benn C.S.* Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies // *Clin. Microbiol. Infect.* 2019. V. 25. № 12. P. 1459–1467. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.011>
132. *Larsen S.E., Williams B.D., Rais M. et al.* It takes a village: The multifaceted immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection and vaccine-induced immunity // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840225>
133. *Nieuwenhuizen N.E., Kulkarni P.S., Shaligram U. et al.* The recombinant bacille calmette-guerin vaccine VPM1002: Ready for clinical efficacy testing // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01147>
134. *Nieuwenhuizen N.E., Kaufmann S.H.E.* Next-generation vaccines based on bacille calmette-guerin // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00121>
135. *Camilli G., Bohm M., Piffer A.P. et al.* beta-Glucan-induced reprogramming of human macrophages inhibits NLRP3 inflammasome activation in cryopyrinopathies // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. № 9. P. 4561–4573. <https://doi.org/10.1172/JCI134778>
136. *Moorlag S., van Deuren R.P., van Werkhoven C.H. et al.* Safety and COVID-19 symptoms in individuals recently vaccinated with BCG: A retrospective cohort study // *Cell. Rep. Med.* 2020. V. 1. № 5. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100073>
137. *Smith S.G., Kleinnijenhuis J., Netea M.G., Dockrell H.M.* Whole blood profiling of bacillus calmette-guerin-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. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00644>
138. *Lee M.H., Kim B.J.* COVID-19 vaccine development based on recombinant viral and bacterial vector systems: Combinatorial effect of adaptive and trained immunity // *J. Microbiol.* 2022. V. 60. № 3. P. 321–334. <https://doi.org/10.1007/s12275-022-1621-2>
139. *Gupta P.K.* New disease old vaccine: Is recombinant BCG vaccine an answer for COVID-19? // *Cell. Immunol.* 2020. V. 356. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104187>
140. *Kaur G., Singh S., Nanda S. et al.* Fiction and facts about BCG imparting trained immunity against COVID-19 // *Vaccines (Basel).* 2022. V. 10. № 7. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071006>
141. *Melenotte C., Silvini A., Goubet A.G. et al.* Immune responses during COVID-19 infection // *Oncoimmunology.* 2020. V. 9. № 1. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
142. *Kleen T.O., Galdon A.A., MacDonald A.S., Dalgleish A.G.* Mitigating coronavirus induced dysfunctional immunity for at-risk populations in COVID-19: Trained immunity, BCG and “New Old Friends” // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02059>
143. *Seo S.U., Seong B.L.* Prospects on repurposing a live attenuated vaccine for the control of unrelated infections // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.877845>
144. *Basak P., Sachdeva N., Dayal D.* Can BCG vaccine protect against COVID-19 via trained immunity and tolerogenesis? // *Bioessays.* 2021. V. 43. № 3. <https://doi.org/10.1002/bies.202000200>
145. *Mysore V., Cullere X., Settles M.L. et al.* Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens // *Med (N.Y.).* 2021. V. 2. № 9. P. 1050–1071 e7. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.004>
146. *Malik Y.S., Ansari M.I., Ganesh B. et al.* BCG vaccine: A hope to control COVID-19 pandemic amid crisis // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020. V. 16. № 12. P. 2954–2962. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1818522>
147. *Jung H.E., Lee H.K.* Current understanding of the innate control of toll-like receptors in response to SARS-CoV-2 infection // *Viruses.* 2021. V. 13. № 11. <https://doi.org/10.3390/v13112132>
148. *Kayesh M.E.H., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K.* An overview of recent insights into the response of TLR to SARS-CoV-2 infection and the potential of TLR agonists as SARS-CoV-2 vaccine adjuvants // *Viruses.* 2021. V. 13. № 11. <https://doi.org/10.3390/v13112302>
149. *Gong W., Aspatwar A., Wang S. et al.* COVID-19 pandemic: SARS-CoV-2 specific vaccines and challenges, protection via BCG trained immunity, and clinical trials // *Expert Rev. Vaccines.* 2021. V. 20. № 7. P. 857–880. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1938550>
150. *Brueggeman J.M., Zhao J., Schank M. et al.* Trained immunity: An overview and the impact on COVID-19 // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837524>
151. *Cox A., Cevik H., Feldman H.A. et al.* Targeting natural killer cells to enhance vaccine responses // *Trends Pharmacol. Sci.* 2021. V. 42. № 9. P. 789–801. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.06.004>

Cellular and Epigenetic Aspects of Trained Immunity and Prospects for Creation of Universal Vaccines in the Face of Increasingly Frequent Pandemics

I. V. Alekseenko^{a, b}, R. G. Vasilov^a, L. G. Kondratyeva^{a, b, *, **}, S. V. Kostrov^a,
I. P. Chernov^b, and E. D. Sverdlov^{a, **}

^aNational Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia

^bShemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia

*e-mail: liakondratyeva@yandex.ru

**e-mail: edsverd@gmail.com

The inevitability of pandemics creates an urgent requirement for emergency action to develop effective technologies to reduce harm to the human population in the period between the onset of an epidemic and the development and production of a vaccine. In this review we discuss the possibility of engineering universal vaccines. Such vaccines would exploit the nonspecific potential of innate immunity, would allow the population to be vaccinated when an unidentified pathogen appears, and would reduce disease severity until pathogen-specific vaccines become available. There are strong evidences that bacterial or viral vaccines such as BCG, measles and polio have heterologous protective effects against unrelated pathogens. This is attributed to the innate immune system’s ability to maintain the memory of past infections and use it to develop immune defenses against new ones. This effect has been called “trained” immunity. The use of trained immunity may also represent an important new approach to improving existing vaccines or to developing new vaccines that combine the induction of classical adaptive immune memory and innate immune memory. Such approaches can be boosted by genetic technology and prove extremely useful against future pandemics.

Keywords: BCG, innate immune system, bridge vaccines, trained immunity, TLR.