BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты

Я. Ш. ШВАРЦ¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ¹, Д. А. КУДЛАЙ²

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается недавно появившаяся гипотеза о том, что национальная политика BCG-вакцинации влияет на распространение COVID-19 в разных странах. Представлены сведения из 70 источников с эпидемиологическими показателями, свидетельствующие за и против данной гипотезы, с описанием возможных механизмов неспецифического противовирусного действия BCG-иммунизации. Сделан вывод, что для верификации или опровержения гипотезы пока недостаточно данных и в данный момент использование вакцины BCG для предотвращения распространения инфекции даже в группах высокого риска было бы необоснованно.

Ключевые слова: BCG-вакцинирование, COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, заболеваемость, смертность, противовирусный иммунитет

Для цитирования: Шварц Я. Ш., Ставицкая Н. В., Кудлай Д. А. BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-6-14>

BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects

YA. SH. SHVARTS¹, N. V. STAVITSKAYA¹, D. A. KUDLAY²

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of the recent hypothesis that the national policy of BCG-vaccination affects the spread of COVID-19 in different countries. It contains the information from 70 publications with epidemiological indicators, providing pros and cons of this hypothesis, with the description of possible mechanisms of non-specific antiviral action of BCG vaccine. It is concluded that there are not enough data to verify or refute the hypothesis, and at the moment the use of BCG vaccine to prevent the spread of the infection even in high-risk groups would be unreasonable.

Key words: BCG vaccination, COVID-19, coronavirus SARS-CoV-2, incidence, mortality, virus-induced immunity

For citations: Shvarts Ya.Sh., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-6-14>

Для корреспонденции:

Шварц Яков Шмульевич
E-mail: yshschwartz@mail.ru

Correspondence:

Yakov Sh. Shvartz
Email: yshschwartz@mail.ru

Распространение нового заболевания, названного COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, более чем в 100 странах заставило Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. охарактеризовать его как пандемию. К концу апреля в мире зарегистрировано около 3 млн подтвержденных случаев заболевания, больше 200 тыс. смертей, инфекция зарегистрирована почти в 200 странах и регионах [31, 70]. Тем не менее заболеваемость и смертность от COVID-19 в разных странах разительно отличается. По-видимому, это обусловлено множеством самых разных факторов, включая климато-географические, социально-экономические и биологические, такие как температура, влажность, организация системы здравоохранения, ожидаемая продолжительность жизни / средний возраст, представленность в регионах коморбидных состояний, доходы населения, социокультурные нормы, этногенетические характеристики, порядок тестирования и регистрации больных и умерших с COVID-19. В конце марта 2020 г. опубликовано сразу несколько эпидемиологических исследований, указывающих на влияние такого фактора, как наличие в стране национальной программы BCG-вакцинации.

Эпидемиология COVID-19

Как предположили А. Miller et al. в препринте своей статьи от 24 марта 2020 г. [42], эпидемические различия между странами обусловлены не только разными усилиями местных властей по контролю эпидемии, особенностями инфраструктуры здравоохранения или культурными особенностями, но в большей степени различиями в национальной политике BCG-вакцинации. Авторы продемонстрировали, что в странах с давно действующей программой обязательной BCG-вакцинации детей скорость распространения коронавирусной инфекции и смертность от COVID-19 ниже, чем в странах, где такая вакцинация не проводится. В частности, в исследовании показано, что в странах с достаточно высоким доходом (там регистрация инфекции более достоверна), где проводится всеобщая BCG-вакцинация детей (55 стран), смертность от COVID-19 на момент исследования составляла $0,78 \pm 0,40$ на 1 млн жителей, тогда как в странах с сопоставимыми доходами, но не проводящих BCG-вакцинацию (5 стран), она равнялась $16,39 \pm 7,33$ на 1 млн. При этом чем раньше в странах, проводящих BCG-вакцинацию детей, стартовала политика вак-

цинации, тем больше была популяция взрослых, не заболевших COVID-19. Например, в Иране (всеобщая BCG-вакцинация с 1984 г.) смертность от COVID-19 составила 19,7 на 1 млн жителей, в Японии (всеобщая BCG-вакцинация с 1947 г.) смертность была примерно в 100 раз ниже, а в Бразилии (всеобщая BCG-вакцинация с 1920 г.) – еще ниже, составив 0,0573 на 1 млн. В Испании политика всеобщей вакцинации продолжалась с 1965 до 1981 г. (16 лет), и количество смертей там было 29,5 на 1 млн, а в Дании – с 1946 по 1986 г. (40 лет) этот показатель почти в 10 раз меньше (2,3 на 1 млн). Аналогичным образом, заболеваемость COVID-19 в странах с достаточно высоким доходом и всеобщей обязательной BCG-вакцинацией составила $59,5 \pm 23,3$ случая на 1 млн жителей, а в сходных по уровню дохода странах, не проводящих вакцинацию, – $264,9 \pm 134,9$ случая на 1 млн.

В препринте другой статьи Р. К. Hegarty et al. [25] сравнивали заболеваемость и смертность от COVID-19 в 131 стране, выполняющей программу BCG-вакцинации, и в 21 стране, где программа вакцинации отсутствует. На основе данных Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) по COVID-19, Всемирного атласа BCG-вакцинаций (World Atlas of BCG) и данных о численности населения в 178 странах (Worldometer.info) установлено, что на момент исследования заболеваемость в странах, выполняющих программу вакцинации, была равна 38,4 на 1 млн, в то время как в странах с ее отсутствием – 358,4 на 1 млн. Показатель смертности в этих странах составил 4,28 и 40 на 1 млн соответственно. Картирование очагов инфекции в анализируемых странах практически полностью совпадало с картами проведения или отсутствия BCG-вакцинации.

Авторы еще одной работы [23], оценивая (в последней декаде марта 2020 г.) различия по заболеваемости и смертности в 40 странах, приходят к выводу: в странах, осуществляющих программу BCG-вакцинации, уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 достоверно ниже, чем в странах, не имеющих такой программы.

В исследовании из Университета здоровья Fujita [54], как и в других исследованиях, страны подразделялись на те, а) где обязательная вакцинация проводится давно и постоянно, б) страны, проводившие какое-то время назад, но затем отказавшиеся от вакцинации, и в) страны, никогда не проводившие вакцинацию. В этой работе авторы учли и нормализовали ряд факторов, которые потенциально могли повлиять на выводы, в том числе ожидаемую продолжительность жизни, среднюю температуру воздуха в феврале – марте 2020 г. (оцениваемый период), и длительность эпидемии в стране к этому периоду, необходимость учета такого фактора, как возраст, подчеркнута в специальном исследовании [36]. Полученные результаты привели авторов к выводу, что BCG-вакцинация

существенно снижает распространение вируса в популяции, но значительно меньше влияет на снижение смертности [54].

В другой работе [59] ассоциация между смертностью и вакцинацией оценивалась в 50 странах с наибольшим на конец марта 2020 г. уровнем смертности от COVID-19. Учитывалась доля пожилых людей в популяции (показатель, близкий к ожидаемой продолжительности жизни), производилась поправка на время начала в стране эпидемии и экономический статус страны. Установлено, что в странах, проводящих BCG-вакцинацию, смертность от COVID-19 была ниже почти в 6 раз.

М. Berg et al. [12] проанализировали ежедневные отчеты о заболеваемости и смертности от COVID-19 в 52 странах в течение первых 30 дней с момента начала эпидемии в стране. Были сделаны поправки на средний возраст населения страны, валовый национальный продукт на душу населения, число жителей, уровень миграции, различные социокультурные особенности поведения (например, традиционный индивидуализм и замкнутость или открытость и социальная раскрепощенность). Оказалось, что в странах, где существенная доля населения имела BCG-иммунизацию, кривая распространения инфекции и смертности от COVID-19 была значительно более пологой, чем в странах, не проводивших BCG-вакцинацию.

За несколько последних месяцев эпицентр распространения COVID-19 сместился из Китая в Европу и далее в США. Не исключено, что быстрое распространение вирусной инфекции на новые человеческие популяции может изменить найденную эпидемиологическую ассоциацию, так как в этих популяциях имеются местные факторы воздействия и, возможно, свои иммуногенетические особенности противовирусной защиты. Кроме того, на эту ассоциацию могут повлиять мутации вируса с изменением его патогенных свойств. Чтобы выяснить, сохраняется ли ассоциация между политикой BCG-вакцинации и заболеваемостью и смертностью от COVID-19 на 25 апреля 2020 г., то есть спустя месяц после появления сообщений об этой ассоциации, мы воспользовались эпидемиологическими данными CSSE (Center for Systems Science and Engineering) [31] из 88 стран с высоким и выше среднего доходом. Оказалось, что между странами, осуществляющими BCG-вакцинацию до настоящего времени (группа А) и осуществлявших ее в прошлом (группа В), показатели отличались: заболеваемость в 1,77 и летальность – в 1,65 раза ($p < 0,01$), а в странах группы А и группы С (всеобщая BCG-вакцинация никогда не проводилась) показатели отличались соответственно в 2,5 и в 3,0 раза ($p < 0,001$) (табл.).

Следует сказать, что вместе с публикациями о взаимосвязи BCG-вакцинации и COVID-19 во второй-третьей декаде апреля 2020 г. появился ряд публикаций, ставящих эту взаимосвязь под сомне-

Таблица. Заболеваемость COVID-19 и летальность в странах с разной политикой BCG-вакцинации**Table. COVID-19 incidence and mortality in the countries with the different policy of BCG vaccination**

Всеобщая BCG-вакцинация	Заболеваемость, число случаев / 1 млн	Летальность, %
А. Продолжается в настоящее время (n = 61)	877,0-205,9	3,10-0,32
В. Проводилась ранее, но прекратилась (n = 18)	1 552,0-270,7	5,1-1,0
С. Никогда не проводилась (n = 6)	2 215,8-567,6	9,20-2,01

ние [8, 21]. В работе S. Shivendu et al. [60] данные из 98 стран анализировались с учетом проводимого тестирования на наличие SARS-CoV-2: принимались во внимание «интенсивность тестирования» (количество тестов на 1 млн населения) и «результативность тестирования» (отношение выявленных случаев к количеству проведенных тестов). Кроме того, учитывались доля BCG-вакцинированного населения в стране, средняя длительность заболевания COVID-19, плотность населения на 1 км², доля населения старше 65 лет, доля городского населения, показатель прозрачности правительственной информации и индекс человеческого развития (включает в себя национальный доход на душу населения, ожидаемую продолжительность жизни при рождении и время, в среднем затрачиваемое одним жителем на образование). Оказалось, что учет тестирования нивелирует различия по заболеваемости и смертности от COVID-19 между странами с разной политикой в отношении BCG-вакцинации. Также в работе J. Hensel et al. [26] показано, что в странах с высоким уровнем тестирования (> 2 500 тестов на 1 млн жителей) статистически значимая ассоциация между вакцинацией и эпидемиологическими показателями COVID-19 отсутствует. В работе S. Kirov [36] делается вывод об отсутствии данной ассоциации, в первую очередь из-за слабого учета возраста в исследуемых популяциях, а в работе Szigeti R. et al. [63] – из-за слабого учета года начала и окончания всеобщей вакцинации.

Следует заметить, что приведенные эпидемиологические доказательства в пользу или против гипотезы о протективном действии BCG-вакцинации в отношении COVID-19 имеют один общий недостаток: используются данные с большим количеством неопределенностей и не учитывается множество обстоятельств, учесть которые в разных странах крайне сложно. Например, очевидно, что учет фактора тестирования чрезвычайно важен [52], но он должен рассматривать не только интенсивность и результативность тестирования, но и чувствительность и специфичность используемых тестов, проведение/отсутствие повторного тестирования, выбор контингента обследуемых: а) сплошное обследование, б) предполагаемые контактные/прибывшие из других стран, в) обратившиеся за обследованием, г) лица с симптоматикой, д) только пациенты с тяжелым течением, е) умершие больные, ё) различные сочетания указанных групп. Важен также порядок регистрации результатов (в том числе что считается случаем) и выяснение истинных причин

смерти у лиц с обнаруженным при тестировании SARS-CoV-2.

Согласно уже имеющимся данным можно предположить возможность участия BCG-индуцированных механизмов защиты от COVID-19, но, как и любое предположение, оно нуждается в серьезном обосновании и проверке.

Возможные механизмы

Вакцина BCG – живой аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* BCG, при внутрикожном введении вызывает иммуновоспалительный ответ, индуцирующий протективный противотуберкулезный иммунный ответ. Традиционно считается, что после BCG-иммунизации новорожденных напряженный специфический протективный иммунитет сохраняется до 5-7 лет, постепенно снижаясь, однако в действительности длительность его широко варьирует [18] и зависит от вакцинируемой человеческой популяции [4, 39] и используемого штамма BCG [23]. Так, в Великобритании специфическая протекция остается эффективной в течение 15 лет [62], в Бразилии – 20 лет [10], в Норвегии – 30-40 лет [50], на Аляске – 50-60 лет [6]. Известны случаи возникновения локального гранулематозного воспаления, вызванного BCG, спустя 50 лет после вакцинирования [56].

В 2021 г. исполнится 100 лет с начала применения BCG-вакцины. За это время, претерпев ряд пассажей, исходный штамм накопил делеции, однонуклеотидные полиморфизмы и тандемные дупликации и в результате разделился на дочерние штаммы, которые на основании дупликаций объединены в 4 группы (DU2-I-IV). Первые две, DU2-I и II, генетически «ранние» группы включают, в частности, японские, российские и Моро (бразильские) варианты BCG, а еще две, DU2-III и IV, более «поздние», включают BCG Пастера, датские, китайские, Коннот и др. [15, 43]. «Ранние» штаммы, в отличие от «поздних», сохранили способность продуцировать метоксимиколовые кислоты, поэтому они более иммуногенны и вызывают преимущественно провоспалительную активацию макрофагов, тогда как «поздние» штаммы синтезируют альфа- и кетомиколовые кислоты, способствуя преимущественно противовоспалительной поляризации макрофагов [37, 66]. M. Gursel et al. привели аргументы в пользу того, что большее или меньшее протективное действие BCG-вакцинации на развитие COVID-19 может быть связано, по крайней мере частично, с различиями в вакцинальных штаммах BCG, используемых в разных странах [23].

Неспецифические противовирусные эффекты BCG получены на мышинных моделях еще в 70-х годах прошлого века [20, 61]. Позже на мышах продемонстрирована способность BCG осуществлять протекцию в отношении инфекции, вызванной вирусами простого герпеса типа 1 и 2, вирусами гриппа А(H7N9), гепатита В, японского энцефалита, энцефаломиокардита, эктромиелии, осповакцины [45]. Согласно исследованиям, у человека BCG-вакцинация индуцирует не только специфический противотуберкулезный иммунный ответ, но также протекцию против широкого спектра бактериальных и вирусных возбудителей [7, 27, 45]. Показано, что введение BCG младенцам существенно снижает детскую смертность, не связанную с туберкулезом [3, 13, 22, 46, 58], подавляет развитие сепсиса и респираторных инфекций у новорожденных [29], при вакцинации пожилых (60-75 лет) предотвращает острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей [68]. Продemonстрировано, что противовирусный эффект после иммунизации BCG длится долго, например в наблюдении на 109 лицах, инфицированных вирусом простого герпеса, вакцинация приводила к снижению частоты и длительности обострений длительностью до 10 лет [28].

Вакцина BCG способна выступать в качестве адъюванта, повышая клональную экспансию Т-клеток и уровень антител при использовании противовирусных вакцин, таких как вакцина против гепатита В и вакцина против полиомиелита [51]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано [32], что BCG-вакцинация здоровых добровольцев усиливала иммуногенность вакцины против гриппа А(H1N1), то есть того самого вируса свиного гриппа, который вызвал пандемию 2009 г. При этом вакцина BCG не только значительно увеличивала титр гемагглютининов-ингибирующих антител и провоспалительный ответ мононуклеаров крови на H1N1, но и на другие патогены. Вероятно, иммунизация вакциной BCG, несущей большое количество антигенных детерминант, приводит к генерации антител и эффекторных Т-клеток, перекрестно реагирующих с эпитопами вирусных антигенов. Поскольку цитокиновый ответ включал в себя повышенную продукцию ИЛ-1 β , ФНО- α и ИФН- γ , весьма вероятно, что BCG-индуцированное усиление противовирусной защиты опосредовано, по крайней мере частично, способностью BCG потенцировать продукцию этих цитокинов. Недавно описан CD4⁺ Т-клеточный ответ на эпитопы SARS-CoV-2 у больных с COVID-19 и у здоровых лиц [14]. У больных при тяжелом течении COVID-19 с дыхательной недостаточностью продукция ИФН I типа [24] и провоспалительных цитокинов мононуклеарами крови невысока [69]. Можно допустить, что BCG-иммунизация, полученная при рождении, вносит вклад и в гуморальный, и в клеточный иммунный ответ на SARS-CoV-2. Однако механизмы

долговременного неспецифического гуморального ответа практически не изучены [65].

Легко предположить, что *M. bovis BCG* в месте инъекции или попадая в лимфоузлы вызывают там рекрутирование клеток и формирование микроинфильтратов/гранулем [19, 38], которые со временем претерпевают обратное развитие либо сохраняются длительное время – часто годы и десятилетия, поддерживая жизнеспособность персистирующих микобактерий в активной и/или в дормантной форме [41]. Хотя механизмы долговременной персистенции *M. bovis BCG* изучены слабо, известно, что «ранние» группы BCG имеют более высокую реактогенность и большую склонность к длительной персистенции, чем генеалогически «поздние» группы [15-17]. В контексте вирусной инфекции важно, что пролонгированный протективный иммунитет, коррелируя со способностью *M. bovis BCG* к персистенции, характеризуется присутствием эффекторных CD4 Т-клеток памяти и высоким уровнем ИФН-гамма [35].

В последние годы появилось представление о том, что механизмы, лежащие в основе неспецифической протекции, осуществляются клетками врожденного иммунного ответа, которые после первичного столкновения с патогеном приобретают эпигенетически опосредованную «натренированную иммунологическую память» (trained immunity), менее долгосрочную и специфическую, чем у Т- и В-клеток при адаптивном иммунном ответе, но достаточную для усиленного протективного эффекта при повторной с ним встрече [45, 47, 49]. Proof-of-principle-эксперименты продемонстрировали, что вакцина BCG индуцирует «trained immunity», обеспечивая неспецифический/гетерологичный противоинфекционный протективный эффект [48]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано [7], что BCG-вакцинация предотвращает развитие экспериментальной вирусной инфекции путем индукции trained immunity. В частности, обнаружено, что BCG-вакцинация у человека, проведенная до введения вакцинного ослабленного штамма вируса желтой лихорадки (ВЖЛ), резко снижает виремию ВЖЛ, что объясняется BCG-индуцированной модификацией гистоновых белков моноцитов, формированием trained immunity и в результате цитокиновым ответом, характерным для этого состояния – в первую очередь продукцией ИЛ-1 β .

Считается, что ИЛ-1 β – важный посредник в формировании противовирусного иммунитета [5, 53, 57, 64]. BCG-стимулированная продукция ИЛ-1 β , по-видимому, связана, по крайней мере отчасти, с мурамилдипептидом, компонентом пептидогликанов бактериальной стенки BCG, который взаимодействует с рецепторами TLR2 макрофагов, а также с внутриклеточным NLR-сенсором NOD2 [33]. Последний, как и TLR, активирует NF- κ B и MAPK и, кроме того, образует инфламасомные ком-

плексы [30], активирующие каспазу-1, необходимую для протеолитической активации и секреции ИЛ-1 β [55].

По данным L. Wager et al. [67], состояние trained immunity гетерогенно и может быть вызвано либо ИФН- γ /STAT-1-зависимыми, либо ИЛ-1 β -зависимыми механизмами. В работе E. Kaufmann et al. [34] показано, что при введении мышам BCG и гемопоэтических стволовых клеток костного мозга премированные моноциты-макрофаги генерируются ИФН- γ /STAT-1-зависимым образом. В то же время иммунологический тренинг гемопоэтических стволовых клеток введением β -гликана опосредован ИЛ-1 β -зависимой стимуляцией ГМ-КСФ [44]. На наш взгляд, механизмы формирования trained immunity не являются альтернативными. Хотя представления о механизмах trained immunity несколько размыты, в целом они согласуются с классическими представлениями о механизмах прайминга моноцитов-макрофагов. Эти механизмы зависят и от эпигеномных, и от канонических, имеющих аддитивные функции генных мишеней STAT-1 и NF- κ B/MAPK [55]. По нашим данным, наряду с активностью эпигенетических и транскрипционных факторов, прайминг макрофагов может индуцироваться собственно метаболическими процессами, а именно повышенной генерацией определенных метаболитов мевалонатного пути [1, 2, 55]. Эти данные согласуются с недавними данными S. Bekkering et al. [11], согласно которым активность мевалонатного пути индуцирует состояние trained immunity.

Таким образом, описывается два механизма вызванного BCG пролонгированного неспецифического противовирусного иммунного ответа. С одной стороны, BCG-индуцированное усиление противовирусной защиты в случае осповакцины или вируса свиного гриппа (H1N1) объясняется повышенной продукцией ИФН-гамма и специфических антител [32, 40], с другой – в случае вируса гриппа А, BCG-стимулированные мышинные макрофаги снижают титр вируса в системе *in vitro*, а BCG-вакцинация осуществляет протекцию в модели *in vivo* независимо от ИФН-гамма [61], а в случае ВЖЛ

протективный эффект объясняется продукцией ИЛ-1 β [7]. Очевидно, не только специфические Т- и В-клетки памяти, но и клетки врожденного иммунного ответа – моноциты-макрофаги и НК-клетки – могут отвечать за пролонгированный неспецифический противовирусный иммунный ответ. Какие механизмы имеют большее значение в случае COVID-19 – неизвестно.

Итак, выявленная в ряде исследований корреляция между обязательной всеобщей BCG-вакцинацией и благоприятными эпидемиологическими показателями COVID-19 в разных странах позволяет думать, что иммунизация BCG в детском возрасте создает длительную протекцию и против вируса SARS-CoV-2. С другой стороны, имеются исследования, которые не подтверждают данную зависимость. Пока гипотеза о протективном действии BCG-вакцинации при COVID-19 основана только на непроверенных и недетализированных эпидемиологических данных. Доказательства, касающиеся возможных BCG-индуцированных долговременных неспецифических противовирусных иммунологических эффектов, выглядят убедительными, но являются косвенными, и их клиническое значение не определено. Для надежной верификации данной гипотезы необходимы проспективные многоцентровые рандомизированные исследования. Необходимы также медико-биологические доказательства, в частности требуется оценить влияние BCG-вакцинации: на репликацию вируса в культуральных системах, содержащих иммунокомпетентные клетки и/или плазму крови вакцинированных/невакцинированных; на цитопатогенность вируса в инфицированных клетках вакцинированных лиц; на особенности противовирусного иммунного реагирования у вакцинированных лиц. Пока указанные исследования не проведены, пользоваться BCG-вакциной для предотвращения распространения инфекции даже в группах высокого риска было бы необоснованно. Данный вывод соответствует научному отчету ВОЗ от 12 апреля 2020 г., в котором подчеркивается, что пока доказательства протективного действия BCG-вакцинации на COVID-19 не получены [9].

Признательность: авторы выражают благодарность за техническую помощь в подготовке рукописи П. Я. Белавской и А. А. Майоровой.

Acknowledgment: The authors are grateful for the technical assistance in preparing the manuscript of P. Ya. Belavskaya and A. A. Mayorova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н., Филимонов П. Н., Селедцова Г. В. Действие модуляторов активности мевалонатного биохимического пути на реактивность макрофагов при экспериментальном нефросклерозе // Мед. иммунология. – 2009. – № 11. – С. 499-508.

REFERENCES

1. Shvarts Ya.Sh., Belogorodtsev S.N., Filimonov P.N., Seledtsova G.V. Effects of mevalonate pathway modulators upon reactivity of macrophages in experimental nephrosclerosis. *Med. Immunologiya*, 2009, no. 11, pp. 499-508. (In Russ.)

2. Шварц Я. Ш., Хощенко О. М., Душкин М. И., Феофанова Н. А. Действие холестерина и агонистов гормональных ядерных рецепторов на продукцию трансформирующего фактора роста- β в макрофагах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – № 148. – С. 294-297.
3. Aaby P, Kollmann T, Benn C. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges // *Nat. Immunol.* – 2014. – № 15. – P. 895-899. <https://doi.org/10.1038/ni.2961>.
4. Abubakar I, Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P. et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis // *Health Technol. Assess.* – 2013. – № 37. – P. 1-372. doi: 10.3310/hta17370.
5. Allen I. C., Scull M. A., Moore C. B., Holl E. K., McElvania-TeKippe E. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA // *Immunity.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 556-565.
6. Aronson N.E., Santosham M., Comstock G. W., Howard R. S., Moulton L. H. et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 17. – P. 2086-2091.
7. Arts R. J. W., Moorlag S. J. C. F. M., Novakovic B., Li Y., Wang S. Y. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity // *Cell Host & Microbe.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 89-100. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010.
8. Asahara M. The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross-national differences previously reported by world-wide comparisons are flawed in several ways. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20068601>.
9. BCG vaccination and COVID-19. Scientific brief. WHO, April 12, 2020.
10. Barreto M. L., Cunha S. S., Pereira S. M., Genser B., Hijjar M. A. et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 10. – P. 1171-1173.
11. Bekkering S., Arts R. J. W., Novakovic B., Kourtzelis I., van der Heijden C. et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway // *Cell.* – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – P. 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025> PMID: 29328908.
12. Berg M. K., Yu Q., Salvador C. E., Melani I., Kitayama S. Mandated BCG vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.05.20054163.
13. Biering-Sørensen S., Aaby P., Lund N., Monteiro I., Jensen K. J. et al. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing < 2500 g: a randomized controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 7. – P. 1183-1190.
14. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. doi: 10.1101/2020.04.17.20061440.
15. Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W. et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 13. – P. 5596-5601.
16. Chen J. M., Islam S. T., Ren H., Liu J. Differential productions of lipid virulence factors among BCG vaccine strains and implications on BCG safety // *Vaccine.* – 2007. Vol. 25, № 48. – P. 8114-8122.
17. Davids V., Hanekom W. A., Mansoor N., Gamielien H., Sebastian J. G. et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 4. – P. 531-536.
18. Dockrell H. M., Smith S. G. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? // *Front. Immunol.* – 24 May 2018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134.
19. Egen J. G. Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of mycobacterial granulomas // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 271-284.
20. Floc'h F., Werner G. H. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin) // *Ann. Immunol.* – 1976. – Vol. 127, № 2. – P. 173-186.
21. Fukui M., Kawaguchi K., Matsuura H. Does TB vaccination reduce COVID-19 infection? No evidence from a regression discontinuity analysis. doi: 10.1101/2020.04.13.20064287.
22. Garly M. L. et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa: A non-specific beneficial effect of BCG? // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21, № 21-22. – P. 2782-2790.
2. Shvarts Ya.Sh., Khoschenko O.M., Dushkin M.I., Feofanova N.A. The effect of cholesterol and agonists of hormonal nuclear receptors on the production of the transforming growth factor- β in macrophages. *Byul. Eksperim. Biologii I Meditsiny*, 2009, no. 148, pp. 294-297. (In Russ.)
3. Aaby P, Kollmann T, Benn C. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat. Immunol.*, 2014, no. 15, pp. 895-899. <https://doi.org/10.1038/ni.2961>.
4. Abubakar I, Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P. et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol. Assess.*, 2013, no. 37, pp. 1-372. doi: 10.3310/hta17370.
5. Allen I.C., Scull M.A., Moore C.B., Holl E.K., McElvania-TeKippe E. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 4, pp. 556-565.
6. Aronson N.E., Santosham M., Comstock G.W., Howard R.S., Moulton L.H. et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA*, 2004, vol. 291, no. 17, pp. 2086-2091.
7. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., Li Y., Wang S.Y. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host & Microbe*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 89-100. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010.
8. Asahara M. The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross-national differences previously reported by world-wide comparisons are flawed in several ways. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20068601>.
9. BCG vaccination and COVID-19. Scientific brief. WHO, April 12, 2020.
10. Barreto M.L., Cunha S.S., Pereira S.M., Genser B., Hijjar M.A. et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, no. 10, pp. 1171-1173.
11. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., Kourtzelis I., van der Heijden C. et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025> PMID: 29328908.
12. Berg M.K., Yu Q., Salvador C.E., Melani I., Kitayama S. Mandated BCG vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.05.20054163.
13. Biering-Sørensen S., Aaby P., Lund N., Monteiro I., Jensen K.J. et al. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing < 2500 g: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 7, pp. 1183-1190.
14. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. doi: 10.1101/2020.04.17.20061440.
15. Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W. et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 13, pp. 5596-5601.
16. Chen J.M., Islam S.T., Ren H., Liu J. Differential productions of lipid virulence factors among BCG vaccine strains and implications on BCG safety. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no. 48, pp. 8114-8122.
17. Davids V., Hanekom W.A., Mansoor N., Gamielien H., Sebastian J.G. et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 193, no. 4, pp. 531-536.
18. Dockrell H.M., Smith S.G. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Front. Immunol.*, 24 May 2018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134.
19. Egen J.G. Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of mycobacterial granulomas. *Immunity*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 271-284.
20. Floc'h F., Werner G.H. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin). *Ann. Immunol.*, 1976, vol. 127, no. 2, pp. 173-186.
21. Fukui M., Kawaguchi K., Matsuura H. Does TB vaccination reduce COVID-19 infection? No evidence from a regression discontinuity analysis. doi: 10.1101/2020.04.13.20064287.
22. Garly M.L. et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa: A non-specific beneficial effect of BCG? *Vaccine*, 2003, vol. 21, no. 21-22, pp. 2782-2790.

23. Gursel M., Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? // *Med. Hypotheses*. – 2020., doi: 10.1016/j.mehy.2020.109707.
24. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. doi: 10.1101/2020.04.19.20068015.
25. Hegarty P. K., Kamat A., Zafirakis H., DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. <https://www.researchgate.net/publication/340224580>.
26. Hensel J., McGrail D. J., McAndrews K. M., Dowlatshahi D., LeBleu V. S. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. doi: 10.1101/2020.04.08.20056051.
27. Higgins J., Soares-Weiser K., Reingold K. Systematic review of the nonspecific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf?ua=1.
28. Hippmann G., Wekkeli M., Rosenkranz A. R., Jarisch R., Gotz M. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination // *Wien Klin Wochenschr.* – 1992. – Vol. 104, № 7. – P. 200-204.
29. Holm-Delgado M. G., Stuart E. A., Black R. E. Acute lower respiratory infection among Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated children // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, № 1. – P. 73-81. doi: 10.1542/peds.2013-2218. PubMed PMID: 24379224.
30. Hsu L. C., Ali S. R., McGillivray S., Tseng P. H., Mariathasan S. et al. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide // *PNAS*. – 2008. – Vol. 105. – P. 7803-7808.
31. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
32. Jenneke L. et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study // *J. Infect. Dis.* – 2012. – № 12. – P. 1930-1938.
33. Kapetanovic R., Nahori M. A., Balloy V., Fitting C., Philpott D. J. et al. Contribution of phagocytosis and intracellular sensing for cytokine production by *Staphylococcus aureus*-activated macrophages // *Infect. Immun.* – 2007. – № 75. – P. 830-837.
34. Kaufmann E., Sanz J., Dunn J. L., Khan N., Mendonca L. E. et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – P. 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.031>.
35. Kaveh D., Garcia-Pelayo M., Hogarth P. Persistent BCG bacilli perpetuate CD4 T effector memory and optimal protection against tuberculosis // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 51. – P. 6911-6918.
36. Kirov S. A. Association between BCG policy and COVID19 infection rates is significantly confounded by age and is unlikely to alter infection or mortality rates. April 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20055616.
37. Korf J., Stoltz A., Verschoor J., De Baetselier P., Grooten J. The *Mycobacterium tuberculosis* cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses // *Eur. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 35, № 3. – P. 890-900.
38. Kutsukake H., Nagao S., Tanaka A. Arrest of DNA replication of macrophages in BCG granuloma and peritoneal exudates by bacteria // *Microbiol. Immunol.* – 1990. – Vol. 34, № 2. – P. 197-210.
39. Mangtani P., Nguipod-Djompo P., Keogh R. H., Trinder L., Smith P. G. et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK // *Health Technol. Assess.* – 2017. – Vol. 21. – P. 1-54 doi: 10.3310/hta21390.
40. Mathurin K. S., Martens G. W., Kornfeld H., Welsh R. M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses // *J. Virology*. – 2009. – Vol. 83, № 8. – P. 3528-3539.
41. Mendum T. A., Chandran A., Williams K. et al. Transposon libraries identify novel *Mycobacterium bovis* BCG genes involved in the dynamic interactions required for BCG to persist during in vivo passage in cattle // *BMC Genomics*. – 2019. – Vol. 20. – P. 431. doi: 10.1186/s12864-019-5791-1.
42. Miller A., Reandelar M. J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study doi: 10.1101/2020.03.24.20042937.
23. Gursel M., Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med. Hypotheses*, 2020., doi: 10.1016/j.mehy.2020.109707.
24. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. doi: 10.1101/2020.04.19.20068015.
25. Hegarty P.K., Kamat A., Zafirakis H., DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. <https://www.researchgate.net/publication/340224580>.
26. Hensel J., McGrail D.J., McAndrews K.M., Dowlatshahi D., LeBleu V.S. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. doi: 10.1101/2020.04.08.20056051.
27. Higgins J., Soares-Weiser K., Reingold K. Systematic review of the nonspecific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf?ua=1.
28. Hippmann G., Wekkeli M., Rosenkranz A.R., Jarisch R., Gotz M. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination. *Wien Klin Wochenschr.*, 1992, vol. 104, no. 7, pp. 200-204.
29. Holm-Delgado M.G., Stuart E.A., Black R.E. Acute lower respiratory infection among Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated children. *Pediatrics*, 2014, vol. 133, no. 1, pp. 73-81. doi: 10.1542/peds.2013-2218. PubMed PMID: 24379224.
30. Hsu L.C., Ali S.R., McGillivray S., Tseng P.H., Mariathasan S. et al. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide. *PNAS*, 2008, vol. 105, pp. 7803-7808.
31. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
32. Jenneke L. et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study. *J. Infect. Dis.*, 2012, no. 12, pp. 1930-1938.
33. Kapetanovic R., Nahori M.A., Balloy V., Fitting C., Philpott D.J. et al. Contribution of phagocytosis and intracellular sensing for cytokine production by *Staphylococcus aureus*-activated macrophages. *Infect. Immun.*, 2007, no. 75, pp. 830-837.
34. Kaufmann E., Sanz J., Dunn J.L., Khan N., Mendonca L.E. et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.031>.
35. Kaveh D., Garcia-Pelayo M., Hogarth P. Persistent BCG bacilli perpetuate CD4 T effector memory and optimal protection against tuberculosis. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 51, pp. 6911-6918.
36. Kirov S.A. Association between BCG policy and COVID19 infection rates is significantly confounded by age and is unlikely to alter infection or mortality rates. April 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20055616.
37. Korf J., Stoltz A., Verschoor J., De Baetselier P., Grooten J. The *Mycobacterium tuberculosis* cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses. *Eur. J. Immunol.*, 2005, vol. 35, no. 3, pp. 890-900.
38. Kutsukake H., Nagao S., Tanaka A. Arrest of DNA replication of macrophages in BCG granuloma and peritoneal exudates by bacteria. *Microbiol. Immunol.*, 1990, vol. 34, no. 2, pp. 197-210.
39. Mangtani P., Nguipod-Djompo P., Keogh R.H., Trinder L., Smith P.G. et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK. *Health Technol. Assess.*, 2017, vol. 21, pp. 1-54 doi: 10.3310/hta21390.
40. Mathurin K.S., Martens G.W., Kornfeld H., Welsh R.M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J. Virology*, 2009, vol. 83, no. 8, pp. 3528-3539.
41. Mendum T.A., Chandran A., Williams K. et al. Transposon libraries identify novel *Mycobacterium bovis* BCG genes involved in the dynamic interactions required for BCG to persist during in vivo passage in cattle. *BMC Genomics*, 2019, vol. 20, pp. 431. doi: 10.1186/s12864-019-5791-1.
42. Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study doi: 10.1101/2020.03.24.20042937.

43. Minnikin D. E., Parlett J. H., Magnusson M., Ridell M., Lind A. Mycolic acid patterns of representatives of *Mycobacterium bovis* BCG // *J. General Microbiology*. – 1984. – № 130. – P. 2733-2736.
44. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B., Chen L. S., Grzybek M. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – P. 147-161. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
45. Moorlag S. J. C. F. M., Arts R. J. W., van Crevel R., Netea M. G. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 1473-1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020. Epub 2019 May 2.
46. Nankabirwa V. et al. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15, № 175. – P. 1-10.
47. Netea M. G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L. B., Chavakis T., Divangahi M. Defining trained immunity and its role in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Mar 4. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
48. Netea M. G., Quintin J., van der Meer J. W. Trained immunity: a memory for innate host defense // *Cell Host Microbe*. – 2011. – Vol. 9, № 5. – P. 355-361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
49. Netea M. G., Joosten L. A., Latz E., Mills K. H., Natoli G. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease // *Science*. – 2016. – Vol. 352 (6284). doi: 10.1126/science.aaf1098.
50. Nguipodop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L. C., Abubakar I., Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – № 16. – P. 219-226. doi:10.1016/S1473-3099(15)00400-4.
51. Ota M. O. C., Vekemans J., Schlegel-Haueter S. E. et al. Influence of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination // *J. Immunology*. – 2002. – Vol. 168, № 2. – P. 919-925.
52. Pitzer V. E., Chitwood M., Havumaki J., Menzies N. A., Perniciaro S. et al. The impact of changes in diagnostic testing practices on estimates of COVID-19 transmission in the United States. doi: 10.1101/2020.04.20.20073338v1.
53. Rathinam V. A. K., Fitzgerald K. A. Inflammasomes and anti-viral immunity // *J. Clin Immunology*. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 632-637.
54. Sala G., Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. doi: 10.1101/2020.03.30.20048165.
55. Schwartz Y. Sh., Svistelnik A. V. Functional phenotypes of macrophages and the M1-M2 polarization concept. Part I. Proinflammatory phenotype // *Biochemistry (Moscow)*. – 2012. – Vol. 77, № 3. – P. 246-260.
56. Seishima M., Fujisawa T., Yamanaka S., Ishii N., Mori S. et al. BCG granuloma appearing more than 50 years after vaccination // *Arch. Dermatol.* – 2006. – Vol. 142. – P. 249-250. doi: 10.1001/archderm.142.2.249.
57. Sergerie Y., Boivin G., Rivest S. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β play a critical role in the resistance against lethal herpes simplex virus encephalitis // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 853-860.
58. Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children // *Clin. Ther.* – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 109-114.
59. Shet A., Ray D., Malavige N., Santosham M., Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. doi: 10.1101/2020.04.01.20049478.
60. Shivendu S., Chakraborty S., Onuchowska A., Patidar A., Srivastava A. Is there evidence that BCG vaccination has non-specific protective effects for COVID 19 infections or is it an illusion created by lack of testing? doi: 10.1101/2020.04.18.20071142.
61. Spencer J. C., Ganguly R., Waldman R. H. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guerin // *J. Infect. Dis.* – 1977. – Vol. 136, № 2. – P. 171-175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171.
62. Sterne J. A., Rodrigues L. C., Guedes I. N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1998. – Vol. 2, № 3. – P. 200-207.
63. Szigeti R., Kellermayer D., Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. doi: 10.1101/2020.04.09.20056903.
64. Thomas P. G. et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1 // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 566-575.
65. Uthayakumar D., Paris S., Chapat L., Freyburger L., Poulet H. et al. Non-specific effects of vaccines illustrated through the BCG example: from observations to
43. Minnikin D.E., Parlett J.H., Magnusson M., Ridell M., Lind A. Mycolic acid patterns of representatives of *Mycobacterium bovis* BCG. *J. General Microbiology*, 1984, no. 130, pp. 2733-2736.
44. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B., Chen L. S., Grzybek M. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 147-161. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
45. Moorlag S.J.C.F.M., Arts R.J.W., van Crevel R., Netea M.G. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 1473-1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020. Epub 2019 May 2.
46. Nankabirwa V. et al. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda. *BMC Public Health*, 2015, vol. 15, no. 175, pp. 1-10.
47. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Mar 4. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
48. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*, 2011, vol. 9, no. 5, pp. 355-361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
49. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E., Mills K.H., Natoli G. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 2016, vol. 352 (6284). doi: 10.1126/science.aaf1098.
50. Nguipodop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I., Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, no. 16, pp. 219-226. doi:10.1016/S1473-3099(15)00400-4.
51. Ota M.O.C., Vekemans J., Schlegel-Haueter S.E. et al. Influence of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination. *J. Immunology*, 2002, vol. 168, no. 2, pp. 919-925.
52. Pitzer V.E., Chitwood M., Havumaki J., Menzies N.A., Perniciaro S. et al. The impact of changes in diagnostic testing practices on estimates of COVID-19 transmission in the United States. doi: 10.1101/2020.04.20.20073338v1.
53. Rathinam V.A.K., Fitzgerald K.A. Inflammasomes and anti-viral immunity. *J. Clin. Immunology*, 2010, vol. 30, no. 5, pp. 632-637.
54. Sala G., Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. doi: 10.1101/2020.03.30.20048165.
55. Schwartz Y.Sh., Svistelnik A.V. Functional phenotypes of macrophages and the M1-M2 polarization concept. Part I. Proinflammatory phenotype. *Biochemistry (Moscow)*, 2012, vol. 77, no. 3, pp. 246-260.
56. Seishima M., Fujisawa T., Yamanaka S., Ishii N., Mori S. et al. BCG granuloma appearing more than 50 years after vaccination. *Arch. Dermatol.*, 2006, vol. 142, pp. 249-250. doi: 10.1001/archderm.142.2.249.
57. Sergerie Y., Boivin G., Rivest S. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β play a critical role in the resistance against lethal herpes simplex virus encephalitis. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, no. 6, pp. 853-860.
58. Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin. Ther.*, 2013, vol. 35, no. 2, pp. 109-114.
59. Shet A., Ray D., Malavige N., Santosham M., Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. doi: 10.1101/2020.04.01.20049478.
60. Shivendu S., Chakraborty S., Onuchowska A., Patidar A., Srivastava A. Is there evidence that BCG vaccination has non-specific protective effects for COVID 19 infections or is it an illusion created by lack of testing? doi: 10.1101/2020.04.18.20071142.
61. Spencer J.C., Ganguly R., Waldman R.H. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guerin. *J. Infect. Dis.*, 1977, vol. 136, no. 2, pp. 171-175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171.
62. Sterne J.A., Rodrigues L.C., Guedes I.N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1998, vol. 2, no. 3, pp. 200-207.
63. Szigeti R., Kellermayer D., Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. doi: 10.1101/2020.04.09.20056903.
64. Thomas P.G. et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 4, pp. 566-575.
65. Uthayakumar D., Paris S., Chapat L., Freyburger L., Poulet H. et al. Non-specific effects of vaccines illustrated through the BCG example: from observations to

- demonstrations // *Front Immunol.* – 2018. – № 9:2869. Published online 2018 Dec 4. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869.
66. Vander Beken S., Al Dulayymi J., Naessens T., Koza G., Maza-Iglesias M. et al. Molecular structure of the *Mycobacterium tuberculosis* virulence factor, mycolic acid, determines the elicited inflammatory pattern // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 450-460.
67. Wager L. C. M., Hole C. R., Campuzano A., Castro-Lopez N., Cai H. et al. IFN- γ immune priming of macrophages in vivo induces prolonged STAT1 binding and protection against *Cryptococcus neoformans* // *PLoS Pathog.* – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. e1007358. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007358>.
68. Wardhana, Datau E. A., Sultana A., Mandang V. V., Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly // *Acta Med. Indones.* – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 185-190.
69. Wilk A. J., Rustagi A., Zhao N. Q., Roque J., Martinez-Colon G. J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.17.20069930.
70. www.worldometers.info/coronavirus/
- demonstrations. *Front Immunol.*, 2018, no. 9:2869. Published online 2018 Dec 4. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869.
66. Vander Beken S., Al Dulayymi J., Naessens T., Koza G., Maza-Iglesias M. et al. Molecular structure of the *Mycobacterium tuberculosis* virulence factor, mycolic acid, determines the elicited inflammatory pattern. *Eur. J. Immunol.*, 2011, vol. 41, no. 2, pp. 450-460.
67. Wager L.C.M., Hole C.R., Campuzano A., Castro-Lopez N., Cai H. et al. IFN- γ immune priming of macrophages in vivo induces prolonged STAT1 binding and protection against *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Pathog.*, 2018, vol. 14, no. 10, pp. e1007358. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007358>.
68. Wardhana, Datau E.A., Sultana A., Mandang V.V., Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med. Indones.*, 2011, vol. 43, no. 3, pp. 185-190.
69. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martinez-Colon G.J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.17.20069930.
70. www.worldometers.info/coronavirus/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81 а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.

Шварц Яков Шмульевич

заместитель директора по науке.
E-mail: yshschwartz@mail.ru

Ставицкая Наталия Васильевна

и. о. директора.
E-mail: stavitskaya@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 203-83-58.

Yakov Sh. Shvartz

Deputy Director for Research.
Email: yshschwartz@mail.ru

Natalia V. Stavitskaya

Acting Director.
Email: stavitskaya@mail.ru

Dmitry A. Kudlay

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Personalized Medicine
and Molecular Immunology Laboratory no. 71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552.
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

Поступила 16.04.2020

Submitted as of 16.04.2020