



100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы

Е. М. БОГОРОДСКАЯ^{1,2}, Д. А. КУДЛАЙ^{3,4,5}, Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, РФ

⁵ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы, посвященный 100-летию внедрения противотуберкулезной вакцины БЦЖ, основанный на анализе 83 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Дана оценка результатов применения вакцины БЦЖ в разных клинических исследованиях и реальной клинической практике. Приведены данные о создании новых вакцин-кандидатов, механизмы их воздействия на различные звенья иммунитета. Особый интерес представляют вакцины-кандидаты не только профилактические, применяемые до первого контакта с инфекцией у младенцев, но и терапевтические, которые направлены на лечебный эффект при туберкулезе и латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, вакцины, иммунитет, история медицины.

Для цитирования: Богородская Е. М., Кудлай Д. А., Слогоцкая Л. В. 100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 6–19. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19>

100 Years of Vaccination against Tuberculosis - Lessons Learnt and Prospects

Е. М. BOGORODSKAYA^{1,2}, Д. А. KUDLAY^{3,4,5}, Л. В. SLOGOTSKAYA^{1,2}

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a literature review dedicated to the 100th anniversary of introduction of the BCG vaccine against tuberculosis; it analyzes 83 publications by Russian and foreign authors. The results of the BCG vaccination used in various clinical studies and real clinical practice are assessed. The article presents data on development of new candidate vaccines and mechanisms of their effect on various parts of the immune system. Candidate vaccines are of particular interest, these candidate vaccines are used not only for prevention before infants are exposed to the infection for the first time, but also for therapy, the vaccines are aimed at therapeutic action against tuberculosis and latent tuberculosis infection.

Key words: tuberculosis, vaccines, immunity, history of medicine.

For citation: Bogorodskaya E. M., Kudlay D. A., Slogotskaya L. V. 100 years of vaccination against tuberculosis – lessons learnt and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 6–19. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19>

Для корреспонденции:

Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:

Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Введение

100-летие внедрения противотуберкулезной вакцины БЦЖ является поводом для осмысления ее применения, оценки подходов в разработке новых вакцин-кандидатов, существующих неудач на этом пути и надежд на будущие достижения.

В настоящее время существует только одна лицензированная вакцина против туберкулеза, а именно *Mycobacterium bovis* *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), и это одна из наиболее широко используемых вакцин во всем мире – каждый год ею вакцинируют около 100 миллионов детей по всему миру [64]. Вакцинация БЦЖ предотвращает наиболее

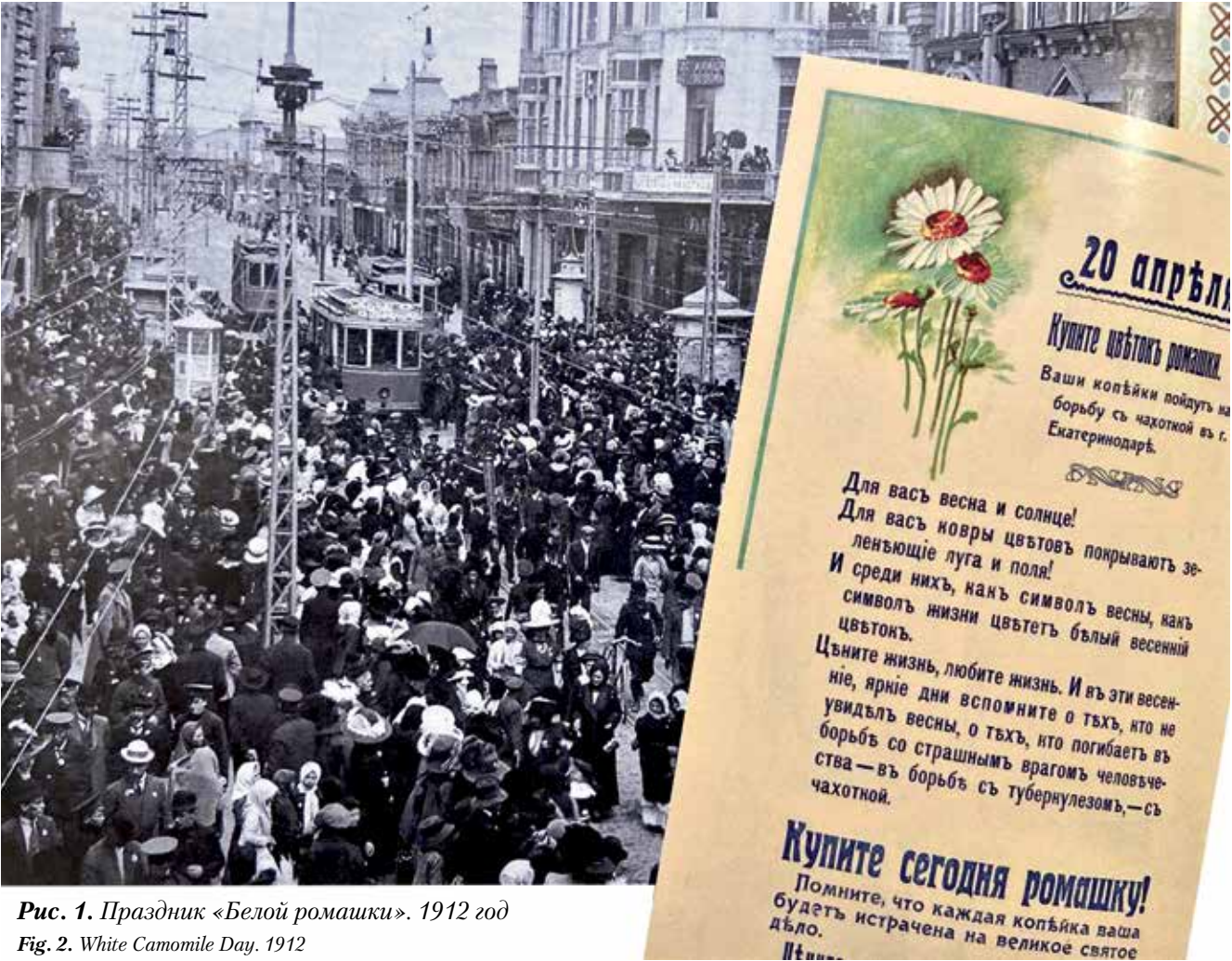


Рис. 1. Праздник «Белой ромашки». 1912 год

Fig. 2. White Camomile Day. 1912

тяжелые формы детского туберкулеза, риск менингеального и милиарного туберкулеза снижается на 85%, смертность от туберкулеза на 66% [43]. Вакцинация БЦЖ предотвращает 120 000 детских смертей в год [60].

Первым о создании средства для профилактики и лечения туберкулеза заявил Роберт Кох в 1890 г., однако результаты применения туберкулина были негативными, что заставило отказаться от него [39]. В дальнейшем безуспешно применялись различные подходы к созданию вакцин (низкие дозы *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), кратковременная аттенуация (ослабление) *Mtb* биофизическими методами, инаktivированные цельноклеточные и расщепленные вакцины на основе *M. tuberculosis* или других микобактерий. Успех пришел только к вакцине, созданной французскими учеными Альбертом Кальметтом и Камилем Гереном, которые применили стратегию Луи Пастера, т. е. использование аттенуированных патогенов после длительного пассажа [70]. Вакцина была получена из патогенной *Mycobacterium bovis*. Чтобы ослабить ее патогенность, Кальметт и Герен культивировали *M. bovis* на искусственной среде в течение 13 лет (1908–1921 гг.) и сделали в общей сложности 231 пассаж. Полученный штамм не вы-

зывал туберкулезных поражений на различных моделях животных, но был иммуногенным и защищал вакцинированных животных от туберкулеза [46].

Клиническая иммунизация вакциной БЦЖ началась еще в 1921 г., и ее использование было подтверждено ранними испытаниями, проведенными среди студентов – медсестер в Норвегии, где вакцинированные БЦЖ имели более низкие показатели заболеваемости туберкулезом по сравнению с непривитыми студентами [33]. В СССР штамм BCG был передан А. Calmette в 1925 г., и отечественные ученые занялись его всесторонним изучением. Было показано, что вакцина BCG обладает выраженными иммуногенными свойствами, не вызывает патологических изменений в организме экспериментальных животных [2, 3, 4, 5].

Поскольку заболеваемость туберкулезом увеличилась после Второй мировой войны, несколько международных организаций здравоохранения рекомендовали вакцинацию населения БЦЖ. В 1960-х годах ВОЗ разработала стратегии плановой вакцинации населения БЦЖ. В 1974 г. она была включена в календарь вакцинации младенцев Расширенной программой иммунизации (EPI) [41].

Вакцина БЦЖ, в первую очередь, защищает от внелегочного туберкулеза (ТБ), младенцев и детей



Рис. 2. День «Белого Цветка». Участники благотворительной организации собирают пожертвования на борьбу с чахоткой. 1912 год

Fig. 2. White Flower Day. Members of a charity organization collecting donations to fight against consumption. 1912

младшего возраста – от менингита и милиарного туберкулеза [27] и, по-видимому, действует в течение 10–15 лет [8], хотя небольшое количество исследований показывает более длительное сохранение защитного эффекта, до 40–50 лет после вакцинации [51], и имеет довольно низкую эффективность против легочного ТБ во всех возрастных группах [70]. У взрослого населения вакцинация БЦЖ обеспечивает защиту от легочного ТБ с высокой вариабельностью – от 0 до 80%, что, по-видимому, коррелирует с географической широтой (эффективность вакцинации ниже всего в регионах, ближайших к экватору), что может быть связано с сенсбилизацией нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), которые широко распространены в тропической зоне [11, 43]. Этот вопрос остается сложным для изучения, учитывая большое количество видов НТМБ в разных частях мира. Наличие хорошо отобранных и стандартизированных антигенных препаратов из различных микобактерий должно быть приоритетным для облегчения таких исследований [9].

Будущие противотуберкулезные вакцины должны быть безопаснее БЦЖ, поскольку она представляет опасность для людей с ослабленным иммунитетом [26, 44]. Люди с первичным иммунодефицитом склонны к развитию тяжелых осложнений вакцинного происхождения [26]. Кроме того, вакцинация БЦЖ младенцев, не инфицированных ВИЧ, но

рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, показывала снижение пролиферации специфических для БЦЖ Т-клеток и продукцию более низких концентраций защитных цитокинов *IFN-γ* и *TNF-α* по сравнению со здоровыми младенцами, рожденными ВИЧ-негативными матерями [44]. Вакцинация БЦЖ младенцев и детей с ВИЧ-инфекцией может вызвать диссеминированное заболевание, подобное туберкулезу [46].

Иммунный ответ против *Mycobacterium tuberculosis* и подход к разработке вакцины

В настоящее время признано, что инфекция *Mtb* не представляет собой единообразного состояния и что историческое разделение на латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) и заболевание туберкулезом серьезно недооценивает сложный и динамичный характер взаимодействия хозяина и патогена. Прогрессирование от инфицирования *Mtb* к клиническому заболеванию туберкулезом, по-видимому, происходит через ряд непрерывных бессимптомных состояний, которые ранее собирательно классифицировались как ЛТИ. Недавно были предложены подразделения названные «начальным ТБ» и «субклиническим ТБ», которые предворают клиническую форму ТБ [24].

Роль врожденного иммунитета, учитываемого при разработке противотуберкулезной вакцины.

Действие вакцин в основном направлено на стимуляцию адаптивного (приобретенного) иммунного ответа, который вызывает долговременную иммунную память против *Mtb*. Однако недавно было показано, что врожденный иммунитет также играет важную роль, главным образом, миелоидные и ЕК-клетки (естественные киллеры) претерпевают функциональную адаптацию путем метаболической перестройки и эпигенетического перепрограммирования, что формирует обученный (тренированный) врожденный иммунитет, который вызывает иммунную память при инфекции. Вакцина, которая нацелена как на тренированный врожденный, так и на приобретенный иммунитет, будет наиболее эффективна против *Mtb* [52].

Дыхательные пути и бронхоальвеолярные пространства представляют собой уникальный иммунологический аппарат, где врожденная иммунная система и респираторный эпителий выступают в качестве первого барьера, обеспечивая раннюю элиминацию возбудителя [15, 22]. После первоначального воздействия *Mtb* небольшой процент людей может быстро избавиться от инфекции. Как правило, врожденный иммунитет не может устранить инфекцию у большинства людей, и на начальной стадии инфекции *Mtb* доминируют, используя для своего распространения привлечение фагоцитов в очаги инфекции [21]. Бактерии могут выживать и размножаться в инфицированных клетках с помощью нескольких иммуносупрессивных механизмов, включая подавление

созревания фагосом, слияния фагосомы и лизосомы, продукцию активных форм кислорода, препятствие презентации антигена [37]. Кроме того, *Mtb* манипулирует управлением гибели инфицированных клеток, чтобы улучшить свое распространение от клетки к клетке [22]. Эти и другие факторы вирулентности способствуют подавлению врожденного иммунитета в легких и приводят к замедлению рекрутирования (привлечения) и переноса дендритных клеток (ДК) в дренажные лимфатические узлы. Эта особенность инфекции *Mtb* приводит к отсроченному началу адаптивного (приобретенного) иммунного ответа [36].

Одной из основных функций вакцинации является создание эффективной и долгоживущей иммунной памяти для сокращения интервала между заражением и началом адаптивного иммунного ответа в месте заражения. Это необходимо для быстрого контроля за инфекцией. У людей первое воздействие *Mtb* обычно происходит после того, как иммунный ответ уже был вызван контактами с другими микобактериями, либо в форме вакцинации БЦЖ, либо с нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) из окружающей среды. Поэтому стратегии вакцинации против ТБ должны учитывать предшествующую стимуляцию Т-клеток (и другие иммунные ответы) и влиять на функцию и длительность таких реакций [9]. В дополнение к задержке начала адаптивных иммунных ответов *Mtb* также развила ряд механизмов уклонения от иммунитета, направленных на ингибирование активации CD4 + Т-клеток на более поздних стадиях инфекционного процесса [58]. Результатом противостояния хозяина и патогена является выживание *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии латентной инфекции. Примечательно, что установленная ЛТИ, по-видимому, обеспечивает человеку значительную защиту от повторного заражения [32]. Отмечается, что иммунные механизмы, необходимые для защиты от повторного инфицирования *Mtb*, могут отличаться от тех, которые необходимы для успешного долгосрочного сдерживания уже имеющейся в организме инфекции *Mtb* от прогрессирования в заболевание туберкулезом [9].

Кандидаты на противотуберкулезные вакцины

Все вакцины можно разделить на группы, исходя из целей и возможностей их применения.

1. Профилактические доконтактные вакцины.

Эти вакцины вводят до первого контакта с *M. tuberculosis*, как правило, младенцам сразу после рождения. Это могут быть либо первичные вакцины, такие как *Mycobacterium bovis* BCG, либо бустерные (усиливающие) вакцины для последующего введения.

2. Профилактические постконтактные вакцины.

Эти вакцины предназначены для защиты иммунизированных БЦЖ подростков и взрослых с ла-

тентной туберкулезной инфекцией. Они могут усилить естественные реакции, вызванные инфекцией.

3. Терапевтические вакцины.

Эти вакцины вводят уже больным ТБ людям в дополнение к противотуберкулезным препаратам для предотвращения рецидива заболевания после успешного лечения.

Одной из основных проблем при разработке новой противотуберкулезной вакцины является понимание того, кого и когда следует вакцинировать.

Вакцины до контакта с *Mtb* либо направлены на то, чтобы вызвать более сильный защитный иммунный ответ, чем БЦЖ, чтобы предотвратить заболевание, либо вызвать более быстрый ответ, чтобы инфекция не успела закрепиться. Стратегия постконтактной вакцинации направлена либо на то, чтобы вызвать сильный и продолжительный ответ для предотвращения реактивации заболевания, либо на ликвидацию латентной инфекции путем индукции стерилизующего иммунитета, чтобы бактерии не могли позже активироваться и вызвать ТБ [25, 56].

Выбор лучших антигенов

Два важнейших и до сих пор нерешенных вопроса в противотуберкулезной вакцинологии: как выбрать наилучшие антигены и сколько антигенов включить в вакцину. Изучение отдельных фракций *Mtb*, антигенов в значительной степени очищенных, проводили многие ученые, в том числе советские, в 1960-х годах XX века. Они изучали антигенные и иммуногенные свойства обработанной ультразвуком взвеси штаммов BCG и Ravenel-44. Авторы извлекали из *Mtb* комплексный антиген. Иммунные свойства его были менее выражены, чем у живой или убитой вакцины [4].

Классификация вакцин, учитывающая их биохимические формы, включает: живые аттенуированные; цельноклеточные инактивированные; белковые субъединичные с адъювантом; рекомбинантные. Некоторые вакцины были созданы для усиления действия БЦЖ [30], а в других использовались уникальные способы введения в попытке усилить иммунный ответ [57]. В настоящее время более 20 вакцин-кандидатов проходят клинические испытания на людях (табл. 1, 2). Последние разработки сосредоточены на живых аттенуированных, инактивированных, субъединичных и рекомбинантных типах вакцин; и в случае субъединичных вакцин тестируются различные комбинации антигенов и адъювантов.

Живые аттенуированные (ослабленные) вакцины

Живые аттенуированные цельноклеточные вакцины изначально разрабатывались как профилактические вакцины с целью замены первичной вакцинации БЦЖ у младенцев, но в настоящее время они

Таблица 1. Живые аттенуированные, инактивированные и субъединичные/адьювантные вакцины в клинических испытаниях [78]

Table 1. Live attenuated, inactivated and subunit/adjuvanted vaccines being tested in clinical trials [78]

Вакцина	Тип вакцины
MTBVAC	живая ослабленная
RUTI	инактивированная
<i>M. vaccae</i>	инактивированная
<i>M. Indicus pranii</i> (MIP)	инактивированная
<i>M. smegmatis</i>	инактивированная
DAR-901	инактивированная
M72/AS01E	субъединичная/адьювант
AERAS-404	субъединичная/адьювант
H4:IC31	субъединичная/адьювант
H56:IC31	субъединичная/адьювант
ID93 + GLA-SE,	субъединичная/адьювант
GamTBvac	субъединичная/адьювант
AEC/BCO2	субъединичная/адьювант
Mtb72F/AS02	субъединичная/адьювант

также оцениваются и как постконтактные вакцины для подростков и взрослых. Это рекомбинантная БЦЖ-вакцина (rBCG) (BCG Δ ureC::hly:) VPM1002 и живая аттенуированная *Mtb*-вакцина MTBVAC.

MTBVAC – предназначена как для замены БЦЖ, так и в качестве иммунотерапевтического средства [68]. Эта вакцина основана на одной из семи филогенетических ветвей (L1–L7) *M. tuberculosis complex* (MTBC). MTBVAC получена из клинического изолята *M. tuberculosis* *Mt103* после делеции (удаления) двух генов, связанных с вирулентностью *phoP* и *fadD26*. Исследования безопасности на мышах с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) показали, что MTBVAC более ослаблена, чем БЦЖ. Доклинические исследования также были завершены с аттенуированным штаммом *M. tuberculosis*, относящимся к двум другим линиям MTBC: L2 (MTBVAC-L2) и L3 (MTBVAC-L3). Исследование показало, что вакцинация MTBVAC, MTBVAC-L2 и MTBVAC-L3 обеспечивала аналогичную или лучшую защиту, по сравнению с БЦЖ, у иммунокомпетентных мышей от глобально разнообразных штаммов MTBC [55].

MTBVAC также использовалась в качестве вектора для создания двойной вакцины против ТБ-ВИЧ, известной как MTBVAC.HIVA^{2аухо}. Рекомбинантный штамм был сконструирован путем встраивания иммуногена HIVA в родительский штамм MTBVAC. Исследование показало повышенный профиль безопасности MTBVAC.HIVA^{2аухо}, по сравнению с БЦЖ и MTBVAC [17], что обещает лечение лиц с ослабленным иммунитетом [76]. В настоящее время вакцины проходят клинические испытания. Они вызывают сложный и разнообразный иммунный ответ на многие антигены, что может иметь

преимущество перед субъединичными вакцинами, которые имеют ответ, ограниченный несколькими антигенами. Однако такие живые вакцины, вероятно, будут подвергаться такому же иммунному ответу, вызванному предшествующей сенсибилизацией НТМБ, что и БЦЖ [9].

Дополнительные новые цели в использовании БЦЖ включают ее неспецифические врожденные эффекты, включающие создание врожденной памяти, способной защитить от несвязанных с ТБ инфекций [28]. Было показано, что это свойство распространяется на рекомбинантный штамм rBCG, который продемонстрировал повышенную способность стимулировать врожденную память как *in vitro*, в макрофагах, так и *in vivo* в ответ на различные инфекционные воздействия [38]. Помимо инфекций, БЦЖ также успешно используется для терапии неинвазивного рака мочевого пузыря. Недавно было показано, что рекомбинантная вакцина BCG (VPM1002) значительно продлевает время выживания у таких пациентов [62].

Цельноклеточные
инактивированные вакцины

Инактивированные вакцины считаются более безопасными, чем живые вакцины, поскольку они не содержат инфекционных частиц. Однако их иммуногенность намного слабее, чем у живых вакцин, и может потребоваться многократное введение [1, 7, 76]. Эти вакцины использовались как для до-, так и для пост-контактной стратегии [56].

Среди инактивированных вакцин – RUTI, которая содержит детоксицированные и фрагментированные клетки *M. tuberculosis* в липосомах (табл.1). Она продемонстрировала значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ против антигенов, экспрессируемых активно растущими и латентными микобактериями, что позволит использовать ее в качестве терапевтической вакцины для сокращения продолжительности медикаментозного лечения пациентов с активным туберкулезом и при ЛТИ [18, 29, 53].

Стратегия стимуляции иммунного ответа и защиты инактивированными организмами, принадлежащими к непатогенным и экологическим видам микобактерий, также находится в клинических испытаниях, включая такие непатогенные микобактерии как *M. vaccae* (VaccacTM), *M. Indicus pranii* (MIP) и *M. obuense* (DAR-901) (Табл. 1) [78].

Субъединичные белковые вакцины
с адьювантом

По сравнению с цельноклеточными вакцинами, субъединичные вакцины содержат отдельные части патогена. Хотя это, как правило, более безопасный подход, он может вызвать менее сильный иммунный ответ [76]. Разработка эффективной

вакцины требует не только точного выбора антигенов, но и активации правильного соотношения разных звеньев иммунного ответа против выбранного возбудителя. В то время как *Mtb* представляет собой сложный микроорганизм, состоящий примерно из 4000 генов, выбор небольшого числа антигенов среди них затруднен из-за ограниченных знаний о функции нескольких антигенов и их дифференциальной экспрессии на разных стадиях жизненного цикла патогена [66]. Более того, механизмы ускользания *Mtb*, такие как подавление процессинга (расщепления) и презентации антигена, усложнили процедуру идентификации, что привело к отсутствию в настоящее время строгих иммунологических маркеров, коррелирующих с защитой [13]. В 90-х годах XX века геномные исследования *M. tuberculosis* показали, что удаление области RD1 генома имеет решающее значение для потери вирулентности BCG. RD1 обнаруживается у вирулентных штаммов *M. tuberculosis* и *M. bovis*. RD1 кодирует систему секреции, известную как ESX-1, которая кодирует два основных иммунных белка *Mtb* – ESAT-6 и CFP-10 [59]. RD1 потенциально может кодировать большое количество антигенных белков. Чтобы идентифицировать белки-кандидаты, подходящие для разработки вакцин, эти белки сначала тестировали на их способность индуцировать клеточные иммунные ответы *in vitro* с клетками естественно инфицированных животных и людей [47]. Тестирование антигенов PE35, PPE68, ESAT-6, CFP10, Rv3619c и Rv2346c на животных моделях ТБ показало, что они способны индуцировать ответы Th1 при использовании в сочетании с соответствующими адъювантами и системами доставки, такими как векторы ДНК-вакцин и непатогенные микобактерии, включая BCG [16, 65, 77].

Антигены *Mtb* экспрессируются на разных стадиях инфекции, например, ESAT-6 экспрессируется всегда, а Ag85B в основном экспрессируется на ранних стадиях инфекции [45]. Это создает проблему для создания вакцины, которая производит достаточную клеточную стимуляцию. Вакцина H56:CAF01 – это комбинация антигенов Ag85B, ESAT-6 и Rv660c с адъювантом. В доклиническом испытании она показала активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета у мышей [73].

Для повышения эффективности субъединичные вакцины часто вводят с адъювантом [25] (табл. 2), и комбинации часто обозначаются как антиген/адъювант. Общие секретлируемые белки в субъединичных вакцинах включают ESAT6, MPT64, Ag85B и Ag85A, их из-за различных профилей экспрессии используют у лиц либо с активным ТБ, либо с ЛТИ [83]. Другие белки, обладающие высокой иммуногенностью, включают Rv1031, Rv1198, Rv2016, Rv3874, Rv3875, Rv2031c [81]. При анализе существующего набора вакцин против туберкулеза отмечается, что они сосредоточены на узком числе

антигенов, характеризующихся субоптимальной активностью. Более того, данные клинических испытаний усложняют прояснение реальной эффективности подмножества этих антигенов и того, представляют ли их свойства преимущество для вакцины-кандидата против ТБ. Текущая стратегия предлагает расширить репертуар антигенов, чтобы улучшить результат. Вакцинный подход на основе пептидов стал привлекательной стратегией разработки вакцин, потому что их производство простое, быстрое, безопасное, воспроизводимое и экономически эффективное. Пептиды представляют собой химически хорошо определенные соединения с хорошей стабильностью, и они не требуют хранения в холодильнике. Кроме того, настраиваемый дизайн приводит к снижению риска вредных реакций и побочных эффектов [12].

Субъединичные вакцины включают H56:IC31, H4:IC31, ID93+GLA-SE, M72/AS01E и ID93+GLA-SE [25]. Эти вакцины также оцениваются на предмет их терапевтической ценности для предотвращения рецидива заболевания у лиц, успешно завершивших курс химиотерапии. Как правило, эти субъединичные вакцины вводят в качестве бустер-вакцин после первичной вакцины БЦЖ для улучшения защиты, опосредованной БЦЖ, или увеличения ее продолжительности.

Адъюванты на основе алюминия являются основными адъювантами, используемыми в вакцинах для стимулирования гуморального ответа. Считается, что гуморальный иммунитет не играет главной роли в защите от *Mtb*, так как это внутриклеточный патоген, поэтому новые адъюванты могут быть более полезны для стимуляции защитных Th1-ответов. Текущие адъюванты, используемые в вакцинах *Mtb*, включают IC31, GLA-SE, AS01E, QS21, CFA01 и DPC [83]. Так, вакцина M72/AS01E состоит из рекомбинантного слитого белка, полученного из двух антигенов *Mtb* (*M. tb*32A и *M. tb*39A) в сочетании с адъювантной системой AS01 на основе липидного комплекса и сапонины. Такой адъювант дополнительно стимулирует Т-клеточный иммунитет. Вакцина оказалась очень многообещающим кандидатом против ТБ легких у взрослых. Было показано, что она обеспечивает 54,0% защиту от туберкулеза легких без каких-либо проблем с безопасностью, вызывает иммунный ответ, опосредованный как Т-клетками, так и антителами, и доказала свою эффективность в течение 3 лет. При этом Т-клеточный ответ был наиболее ярко выражен через год после вакцинации и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. В настоящее время идет вторая фаза клинических исследований по оценке вакцины у ВИЧ-положительных пациентов [71].

В последнее время самособирающиеся пептидные нановолокна вызвали интерес в качестве вакцин и иммунотерапевтических средств для заболеваний различной этиологии, включая инфекционные. Показано, что вакцины на основе пептидных наново-

локон в сочетании с БЦЖ снижают бактериальную нагрузку в легких мышей, инфицированных *Mtb*, и могут быть эффективной стратегией для бустер-иммунизации лиц, вакцинированных BCG [19].

Возрастает интерес к потенциальной роли донорских нерестриктированных Т-клеток (DURT) – это подмножество Т-клеток, которые взаимодействуют с человеческими антигенпрезентирующими клетками [67]. Эти нетрадиционные Т-клетки могут распознавать небелковые антигены, такие как липиды и гликолипиды, которые являются частью липидома *Mtb*, они могут быть иммуногенными для человека и могут действовать как усилитель иммунного ответа против патогена. Более того, мультиэпитопный подход привлекает внимание научного мира для борьбы с различными заболеваниями, от онкологии до инфекций, поскольку он может расширить спектр направленного действия [82]. Например, можно нацеливаться на несколько штаммов или даже на разные патогены, разные стадии их жизненного цикла, как на латентное, так и на активное состояние возбудителя.

Рекомбинантные вакцины
(живые микобактериальные,
бактериальные, вирусные)

Рекомбинантные вакцины производятся с использованием методов геной инженерии. При этом фрагмент ДНК, кодирующий антиген *Mtb*, встраивают в соответствующий вектор для трансформации клетки бактерии млекопитающего или дрожжей. В этих клетках рекомбинантный вектор продуцирует антиген *Mtb* в больших количествах [61]. Затем очищенный антиген можно использовать в качестве субъединичной вакцины для стимуляции иммунного ответа и избежать некоторых потенциальных проблем, связанных с цельноклеточными вакцинами. Рекомбинантные вакцины (табл. 2) можно разделить на группы в зависимости от типа организма, используемого для экспрессии

Таблица 2. Рекомбинантные вакцины в клинических испытаниях [78]

Table 2. Recombinant vaccines being tested in clinical trials [78]

Вакцина	Тип рекомбинантного вектора
VPM1002	микобактериальный
AERAS-402	микобактериальный
rBCG30	микобактериальный
MVA85A/AERAS-485	живой вирусный
Ad35/AERAS-402	живой вирусный
Ad5Ag85A	живой вирусный
TB/FLU-04L	живой вирусный
ChAdOx1.85A	живой вирусный
ChAdOx1.85A + MVA85A	живой вирусный
ChAd3M72 + M72/AS01E	живой вирусный

антигенов *Mtb*: живые микобактериальные; живые бактериальные; живые вирусные вакцины. В живых микобактериальных вакцинах в качестве векторов использовались такие микобактерии, как *M. bovis BCG*, *M. vaccae* и *M. smegmatis*. *M. bovis BCG* обычно используется в качестве вектора экспрессии из-за его стабильности, экономической эффективности и неспецифической иммунной стимуляции [40].

Вакцины на основе *живых вирусных векторов* имеют преимущества в плане безопасности и простоты производства, но имеют недостаток в виде нестабильности экспрессии генов [76]. Из-за перекрестной реактивности с НТМБ окружающей среды эти вакцины-кандидаты могут столкнуться с проблемой маскировки или блокирования эффектов и могут быть непригодны в качестве бустерных вакцин для лиц, предварительно вакцинированных БЦЖ [10]. Согласно маскирующей гипотезе, ранняя сенсibilизация НТМБ обеспечивает некоторый уровень защиты от ТБ, который маскирует эффект вакцины, введенной в более позднем возрасте, из-за наличия перекрестно-реактивных антигенов. Блокирующая гипотеза постулирует, что предыдущие иммунные реакции на перекрестно-реактивные антигены из-за сенсibilизации микобактериями окружающей среды предотвращают действие новой вакцины за счет эффективного клиренса (удаления) антигенов новой вакцины [10]. Использование специфических антигенов *M. tuberculosis* в качестве новых противотуберкулезных вакцин может решить эти проблемы блокировки или маскировки [48].

На людях прошли испытания I и II фазы российской рекомбинантной субъединичной противотуберкулезной вакцины-кандидата – GamTVbac, которая содержит лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Состав на 1 полную дозу (1 мл): лиофилизированный белковый антиген Ag85a-DBD (микобактериальный белок Ag85a, слитый с декстран-связывающим доменом (dextran-binding domain- DBD) – 0,025 мг; лиофилизированный белковый антиген ESAT6-CFP10-DBD (микобактериальный белок ESAT6, слитый с микобактериальным белком CFP10 и с декстран-связывающим доменом) – 0,025 мг; вспомогательные вещества: декстран с молекулярной массой 500000 Да – 10,0 мг, ДЭАЭ-декстран с молекулярной массой 500000 Да – 0,5 мг; CPG олигонуклеотиды с последовательностью 5'-ggGGGACGA:TCGTCgggggg-3' – 0,15 мг. Вакцина вводится подкожно двукратно (в половинной дозе – по 0,5 мл) с интервалом 8 недель.

Безопасность и иммуногенность GamTVbac определяли на здоровых добровольцах, ранее вакцинированных БЦЖ [74, 75]. Наблюдения за участниками клинического исследования в обеих фазах не превышали 5 месяцев, что не позволяет оценить эффект пролонгированной защиты в результате вакцинации.

Рекомбинантной бактериальной вакциной, которая проходит испытания, основанной на антигене ESAT-6 с бактериями *L. lactis* в качестве системы доставки, является *L. lactis* FnBPA+ (pValac:ESAT-6). При приеме *per os* эта вакцина вызвала системный ответ клеток Th1 и значительное увеличение продукции специфического секреторного иммуноглобулина А, обнаруженного в ткани толстой кишки и фекальных экстрактах. В ревакцинированной модели мышей, предварительно иммунизированных БЦЖ, эта вакцина индуцировала значительное увеличение провоспалительных цитокинов IL-17, IFN- γ , IL-6 и TNF- α в селезенке иммунизированных мышей [54].

Живые векторные вакцины на основе рекомбинантных вирусных векторов являются одними из наиболее иммуногенных вакцин для индукции эффекторных Т-клеток, CD8+ и CD4+ Th1-типа иммунного ответа [71]. Их можно использовать в качестве бустерной вакцины для получения усиленных иммунных ответов. Вакцины на основе вирусов способствуют внутриклеточной продукции антигена, активирующего врожденную иммунную систему. Они не требуют адъювантов для создания высокого иммунного ответа. Вакцины с вирусным вектором разрабатываются как в качестве профилактических, так и постконтактных вакцин. Ограничением вакцин на основе вирусных векторов является выработка иммунитета против вектора, который может ограничивать последующие ревакцинации. Примером двух противотуберкулезных вакцин с вирусным вектором являются MVA85A и Ad5Ag85A (Rv3804).

MVA85A – содержит антиген Ag85A и рекомбинантный вирус оспа-вакцины. Она была первой бустерной вакциной-кандидатом, прошедшей оценку эффективности с момента появления БЦЖ [72]. Исследование фазы IIb у здоровых младенцев, ранее вакцинированных БЦЖ, закончилось с неудовлетворительными результатами, поскольку разница между группами вакцинированных и плацебо была незначительной, а интерпретация заключалась в отсутствии эффективности MVA85A. В предыдущих клинических испытаниях вакцина вызывала высокие уровни CD4+Т-клеток, но не дала устойчивого ответа в испытании фазы II [14]. Хотя CD4+Т-клетки играют преобладающую роль в защитном иммунитете против ТБ, стратегии, которые усиливают функцию CD8+ также повышают эффективность вакцины [14]. В модели заболевания туберкулезом на нечеловеческих приматах истощение CD8+Т-клеток у иммунизированных обезьян приводило к снижению защиты. Точно так же истощение CD8+ Т-клеток у обезьян, инфицированных *M. tuberculosis*, а затем получавших антибактериальное лечение, приводило к повышенной восприимчивости к повторному заражению, что указывает на важность этих клеток в обеспечении иммунитета в условиях вакцина-

ции или естественного заражения. Учитывая, что более ранние исследования показали, что Ag85A (который содержится в вакцине) экспрессируется только во время хронической инфекции *Mtb* на моделях мышей на низких уровнях, возможно, что неутешительные результаты были связаны с плохим выбором антигена [9]. Некоторые из наиболее релевантных для вакцин Т-клеточных антигенов являются факторами вирулентности, такими как факторы, связанные с системой секреции белка ESX1, которая играет важную роль в выживании патогенов и экспрессируется на высоких уровнях *in vivo* как в острой, так и в хронической фазе инфекции [45]. Хотя можно предположить, что этот высокий уровень экспрессии может указывать на пригодность в качестве иммунной мишени, иммунные ответы на антигены с высокой экспрессией могут в конечном итоге истощиться во время хронической инфекции. Вопрос без ответа заключается в том, приводит ли повторное воздействие или повторное заражение у людей, живущих в условиях высокой передачи инфекции, к истощению Т-клеток. Интересно, что большинство иммунодоминантных антигенов консервативны с минимальными вариациями последовательности среди различных клинических штаммов *Mtb*, что указывает на то, что индукция истощения Т-клеток может быть неотъемлемой частью стратегии выживания *Mtb* [79].

Два крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследования были проведены в Бразилии и Малави для оценки потенциала ревакцинации БЦЖ против туберкулеза, но ни одно из них не оказалось эффективным, поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила против этой стратегии [49]. Эти и последующие исследования показали, что предшествующая сенсибилизация НТМБ является основным фактором, препятствующим эффективности ревакцинации БЦЖ. Напротив, клинические испытания (в Южной Африке) сравнения эффективности вакцинации субъединичной вакциной с адъювантом H4:IC31 (антигены Ag85B и TB10.4 с адъювантом IC31) и ревакцинации БЦЖ показали довольно высокую (45%) эффективность против латентной инфекции ревакцинации БЦЖ. Разумным обоснованием этого наблюдения было то, что в Кейптауне низкий уровень воздействия НТМБ [63]. Показано, что при отсутствии ЛТИ, предшествующего контакта с НТМБ, иммунитета после вакцинации БЦЖ – не происходит блокировка этих вакцин у взрослых. Этот успех оценивался предотвращением конверсии IGRA-тестов в течение 24-месячного периода наблюдения у здоровых подростков, получивших БЦЖ в младенчестве [50]. Предотвращение конверсии IGRA можно интерпретировать по-разному, но все указывает на защитный иммунитет: предотвращение первичной инфекции, ускоренный клиренс *Mtb*

после заражения, длительное сдерживание первичной инфекции ниже порогового уровня IGRA, предотвращение повторного заражения в течение периода наблюдения. Независимо от механистической интерпретации этого показателя, ревакцинация БЦЖ привела к неожиданно высокому сигналу эффективности в этом исследовании. Даже несмотря на то, что ранее существовавшие Т-клеточные ответы, специфичные для микобактерий, были обнаружены у участников исследования ревакцинации H4:IC31-BCG, результаты показывают, что без постоянного высокого уровня воздействия микобактерий из окружающей среды или ЛТИ уровни иммунитета, которые сохраняются после неонатальной вакцинации БЦЖ, являются умеренными и не блокируют значительно эффективность ревакцинации БЦЖ у подростков. Субъединичные вакцины могут заметно усиливать иммунные реакции, вызванные БЦЖ [69]. Комбинированная стратегия ревакцинации БЦЖ и субъединичной вакцины, например, H4:IC31-BCG, может иметь большой потенциал для взрослых и/или подростков.

Возрождение БЦЖ путем изменения пути иммунизации

Вакцину БЦЖ вводят внутрикожно, при этом она вызывает сильный системный ответ, но слабый иммунный ответ слизистой [31]. У нее недостаточная эффективность против легочного ТБ [43]. В небольшом исследовании результаты показали, что пероральное введение БЦЖ вызвало более сильный ответ слизистой оболочки в клетках бронхоальвеолярного лаважа, в носовых смывах и слезах, хотя внутрикожное введение БЦЖ вызвало более сильный ответ в крови [34]. Исследования с использованием БЦЖ на модели макака показали огромный потенциал против туберкулеза при внутривенном введении [20, 25]. Внутривенная вакцинация БЦЖ привела к огромной инфильтрации Т-клеток в легких, по сравнению с внутрикожным и аэрозольным путем вакцинации. При заражении животных *Mtb* через шесть месяцев после вакцинации все еще наблюдалось присутствие долгоживущих Т-клеток, которые могли быстро активироваться при заражении, продуцируя множество эффекторных Т-клеток [23].

Дополнительные способы введения субъединичных вакцин включают подкожное и интраназальное введение [31] через слизистые оболочки. Стратегии, основанные на пищевых продуктах, используют ан-

тигены, экспрессированные в растениях, таких как морковь, картофель, табак и малая ряска для активации иммунного ответа, а стратегии наночастиц используют наночастицы, конъюгированные с антигенами, такими как Ag85B, для усиления ответов Th1 в лимфоидных органах против *Mtb* [80]. Однако оптимальный путь введения вакцины *Mtb* еще предстоит определить.

Заключение

Основная проблема подбора вакцин связана с тем, какой тип иммунного ответа следует индуцировать. Отмечается недостаток хороших биомаркеров защитного иммунитета от туберкулеза легких у взрослых [35]. Ученые столкнулись с разногласиями между моделями ТБ на животных и между различными исследованиями вакцин против ТБ на людях. Возможно, что защита может быть специфичной для каждой вакцинной платформы или может различаться для разных антигенов ТБ. В связи с этим стандартизация протоколов исследований вакцин и гармонизация исследований на животных и людях могут улучшить обнаружение коррелятов защиты [42].

Растущее число субъединичных вакцин в клинических исследованиях свидетельствует о подтверждении концепции, согласно которой антигены на основе белков, усиленные адекватным адъювантом, могут представлять собой многообещающую стратегию иммунизации против *Mtb*. При этом необходимы дальнейшие исследования для расширения репертуара антигенов, для диверсифицирования иммунного ответа и поиска подходящих адъювантных систем для разработки вакцины, предотвращающей заражение ТБ [12].

Спустя почти столетие после разработки вакцины БЦЖ мы имеем большое количество потенциальных вакцин-кандидатов, которые находятся уже на стадиях клинических испытаний. Недавние успешные клинические испытания являются важной вехой в усилиях по разработке новых эффективных противотуберкулезных вакцин с защитным ответом, как в неонатальном периоде, так и у взрослых. С успехом различных субъединичных вакцин и стратегий ревакцинации БЦЖ есть надежда на разработку вакцины, обеспечивающей защиту взрослых и обладающей долговременной иммунной памятью. Особый интерес представляют вакцины-кандидаты не только доконтактного действия, но и терапевтические – при туберкулезе, и стерилизующие – при латентной туберкулезной инфекции.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Авербах А. А., Литвинов В. И. Иммунобиологические основы противотуберкулезной вакцинации, Москва: «Медицина». 1970; 222с.
2. Вейсфеллер Ю. К. Механизм иммунитета и аллергии при туберкулезе // Проблемы туберкулеза. – 1946. – № 2. – С. 3–15.
3. Любарский В. А. К вопросу о противотуберкулезной вакцинации // Вопросы туберкулеза. – 1926. – Т. 4, №3. – С. 14–15.
4. Тогунова А. И., Жулина Л. В., Хатенев М. Л. Об антигенах и сырых экстрактах микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1962, № 4. – С. 71–76.
5. Тогунова А. И. К биологии штамма БЦЖ // Борьба с туберкулезом. – 1932. – № 7. – С. 591–599.
6. Тогунова А. И. Материалы к изучению штамма В. С. Г. // Вопросы туберкулеза. – 1926. – Т. 4, №3. – С.1–13.
7. Тогунова А. И., Хатенев М. Л. Иммунобиологические свойства некоторых так называемых атипичных микобактерий // Проблемы туберкулеза. – 1965. – № 3. – С. 56–60.
8. Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J. A. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis // Health Technol. Assess. – 2013. – Vol. 17, № 37. – P. 1–372. <https://doi.org/10.3310/hta17370>
9. Andersen P., Scriba T. J. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice // Nature Reviews. – 2019. – № 19. – P.550–562.
10. Arregui S., Sanz J., Marinova D., Martín C., Moreno Y. On the impact of masking and blocking hypotheses for measuring the efficacy of new tuberculosis vaccines // Peer J. – 2016. – № 4. – P. e1513.
11. Barreto M. L., Pilger D., Pereira S. M., Genser B., Cruz A. A., Cunha S. S. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses // Vaccine. – 2014. – Vol.32, № 30. – P. 3759–3764. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042>
12. Bellini C., Horváti K. Recent Advances in the Development of Protein- and Peptide-Based Subunit Vaccines against Tuberculosis // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 2673. <https://doi.org/10.3390/cells9122673>
13. Bettencourt P., Müller J., Nicastrì A., Cantillon D., Madhavan M., Charles P. D., et al. Identification of antigens presented by MHC for vaccines against tuberculosis // NPJ Vaccines. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 2. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0148-y>
14. Bhatt K., Verma S., Ellner J. J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. – 2015. – № 22. – P. 258–266.
15. Brazier B., McShane H. Towards new TB vaccines. Semin // Immunopathol. – 2020. – № 42. – P. 315–331. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00794-0>
16. Brennan M. J. The enigmatic PE/PPE multigene family of mycobacteria and tuberculosis vaccination // Infect. Immun. – 2017. – № 85. – P. e00969–e01016. <https://doi.org/10.1128/IAI.00969-16>
17. Broset E., Saubi N., Guitart N., Aguilo N., Uranga S., Kilpeläinen A., et al. MTBVAC-Based TB-HIV Vaccine Is Safe, Elicits HIV-T Cell Responses, and Protects against Mycobacterium tuberculosis in Mice // Mol. Ther. Methods Clin. Dev. – 2019. – № 13. – P. 253–264.
18. Cardona P. J. The Progress of Therapeutic Vaccination with Regard to Tuberculosis // Front. Microbiol. – 2016. – № 7. – P. 1536.
19. Chesson C. B., Huante M., Nusbaum R. J., Walker A. G., Clover T. M., Chinnaswamy J., Endsley J. J., Rudra J. S. Nanoscale Peptide Self-assemblies Boost BCG-primed Cellular Immunity against Mycobacterium tuberculosis // Sci. Rep. – 2018. – № 8. – P. 12519. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31089-y>
20. Darrah P. A., Zeppa J. J., Maiello P., Hackney J. A., Wadsworth M. H., Hughes T. K., et al. Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization // Nature. – 2020. – № 577. – P. 95–102.
21. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review // Front. Pediatr. – 2019. – № 7. – P. 350. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>
22. Delogu G., Provvedi R., Sali M., Manganelli R. Mycobacterium tuberculosis virulence: Insights and impact on vaccine development // Future Microbiol. – 2015. – № 10. – P. 1177–1194. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.26>
23. Dijkman K., Sombroek C. C., Vervenne R. A. W., Hofman S. O., Boot C., Remarque E. J., et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques // Nature Med. – 2019. – № 25. – P. 255–262.
1. Averbakh A.A., Litvinov V.I. *Immunologicheskie osnovy protivotuberkuleznoy vaksinatсии*. [Immunological basics of anti-tuberculosis vaccination]. Moscow, Meditsina Publ., 1970, 222 p.
2. Weisfeller Yu.K. The mechanism of immunity and allergies in case of tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza*, 1946, no. 2, pp. 3-15. (In Russ.)
3. Lyubarsky V.A. On the issue of anti-tuberculosis vaccination. *Voprosy Tuberkuleza*, 1926, vol. 4, no. 3, pp. 14-15. (In Russ.)
4. Togunova A.I., Zhulina L.V., Khatenever M.L. About antigens and crude extracts of *Mycobacterium tuberculosis*. *Problemy Tuberkuleza*, 1962, no. 4, pp. 71-76. (In Russ.)
5. Togunova A.I. On the biology of the BCG strain. *Borba s Tuberkulezom*, 1932, no. 7, pp. 591-599. (In Russ.)
6. Togunova A.I. Materials for studying the BCG strain. *Voprosy Tuberkuleza*, no. 1926, vol. 4, no. 3, pp. 1–13. (In Russ.)
7. Togunova A.I., Khatenever M.L. Immunobiological properties of some so-called atypical mycobacteria. *Problemy Tuberkuleza*, 1965, no. 3, pp. 56-60. (In Russ.)
8. Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J.A. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Health Technol. Assess.*, 2013, vol. 17, no. 37, pp. 1-372. <https://doi.org/10.3310/hta17370>
9. Andersen P., Scriba T.J. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice. *Nature Reviews*, 2019, no. 19, pp. 550-562.
10. Arregui S., Sanz J., Marinova D., Martín C., Moreno Y. On the impact of masking and blocking hypotheses for measuring the efficacy of new tuberculosis vaccines. *Peer J.*, 2016, no. 4, pp. e1513.
11. Barreto M.L., Pilger D., Pereira S.M., Genser B., Cruz A.A., Cunha S.S. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 30, pp. 3759-3764. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042>
12. Bellini C., Horváti K. Recent Advances in the development of protein- and peptide-based subunit vaccines against tuberculosis. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 12, pp. 2673. <https://doi.org/10.3390/cells9122673>
13. Bettencourt P., Müller J., Nicastrì A., Cantillon D., Madhavan M., Charles P.D. et al. Identification of antigens presented by MHC for vaccines against tuberculosis. *NPJ Vaccines*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 2. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0148-y>
14. Bhatt K., Verma S., Ellner J.J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, no. 22, pp. 258-266.
15. Brazier B., McShane H. Towards new TB vaccines. *Semin. Immunopathol.*, 2020, no. 42, pp. 315-331. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00794-0>
16. Brennan M.J. The enigmatic PE/PPE multigene family of mycobacteria and tuberculosis vaccination. *Infect. Immun.*, 2017, no. 85, pp. e00969-e01016. <https://doi.org/10.1128/IAI.00969-16>
17. Broset E., Saubi N., Guitart N., Aguilo N., Uranga S., Kilpeläinen A. et al. MTBVAC-Based TB-HIV vaccine is safe, elicits HIV-T cell responses, and protects against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2019, no. 13, pp. 253-264.
18. Cardona P.J. The progress of therapeutic vaccination with regard to tuberculosis. *Front. Microbiol.*, 2016, no. 7, pp. 1536.
19. Chesson C.B., Huante M., Nusbaum R.J., Walker A.G., Clover T.M., Chinnaswamy J., Endsley J.J., Rudra J.S. Nanoscale peptide self-assemblies boost BCG-primed cellular immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Rep.*, 2018, no. 8, pp. 12519. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31089-y>
20. Darrah P.A., Zeppa J.J., Maiello P., Hackney J.A., Wadsworth M.H., Hughes T.K. et al. Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization. *Nature*, 2020, no. 577, pp. 95-102.
21. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review. *Front. Pediatr.*, 2019, no. 7, pp. 350. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>
22. Delogu G., Provvedi R., Sali M., Manganelli R. *Mycobacterium tuberculosis* virulence: insights and impact on vaccine development. *Future Microbiol.*, 2015, no. 10, pp. 1177-1194. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.26>
23. Dijkman K., Sombroek C.C., Vervenne R.A.W., Hofman S.O., Boot C., Remarque E.J. et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. *Nature Med.*, 2019, no. 25, pp. 255-262.

24. Drain P. K., Bajema K. L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S. G., et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – № 31. – P. e00021–e00018. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
25. Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V. P. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present // *Life Sci.* – 2020. – № 252. – P. 117594.
26. Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Gennery A., Rosenzweig S. D., Condino-Neto A., et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – № 8. – P. 1371–1386.
27. Fine P. E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity // *Lancet.* – 1995. – № 346. – P. 1339–1345.
28. Geckin B., Konstantin Föhse F., Domínguez-Andrés J., Netea M. G. Trained immunity: Implications for vaccination // *Curr. Opin. Immunol.* – 2022. – № 77. – P. 102190.
29. Gong W., Liang Y., Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2018. – № 14. – P. 1697–1716.
30. Gupta N., Garg S., Vedi S., Kunitomo D. Y., Kumar R., Agrawal B. Future Path Toward TB Vaccine Development: Boosting BCG or Re-educating by a New Subunit Vaccine // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 2371.
31. Gupta N., Vedi S., Kunitomo D. Y., Agrawal B., Kumar R. Novel lipopeptides of ESAT-6 induce strong protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: Routes of immunization and TLR agonists critically impact vaccine's efficacy // *Vaccine.* – 2016. – № 34. – P. 5677–5688.
32. Heimbeck J. Incidence of tuberculosis in young adult women with special reference to employment // *Br. J. Tuberculosis.* – 1938. – № 32. – P. 154–166.
33. Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses // *Tubercle Br. J. Tuberculosis.* – 1936. – № 18. – P. 97–99.
34. Hoft D. F., Xia M., Zhang G. L., Blazevic A., Tennant J., Kaplan C., et al. PO and ID BCG vaccination in humans induce distinct mucosal and systemic immune responses and CD4+ T cell transcriptomal molecular signatures // *Mucosal Immunol.* – 2018. – № 11. – P. 486–495.
35. Hunter R., Actor J. The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game for vaccine development // *Tuberculosis.* – 2019. – № 116S. – P. 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.018>
36. Jeyanathan M., McCormick S., Lai R., Afkhami S., Shaler C. R., Horvath C. N., et al. Pulmonary *M. tuberculosis* infection delays Th1 immunity via immunoadaptor DAP12-regulated IRAK-M and IL-10 expression in antigenpresenting cells. *Mucosal Immunol.* – 2014. – № 7. – P. 670–683. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.86>
37. Jeyanathan M., Yao Y., Afkhami S., Smaill F., Xing Z. New Tuberculosis Vaccine Strategies: Taking Aim at Un-Natural Immunity // *Trends Immunol.* – 2018. – № 39. – P. 419–433. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.006>
38. Kanno A. I., Boraschi D., Leite L. C. C., Rodriguez D. Recombinant BCG expressing the subunit 1 of pertussis toxin induces innate immune memory and confers protection against non-related pathogens // *Vaccines.* – 2022. – № 10. – P. 234. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020234>
39. Kaufmann S. H. E., Winau F. From bacteriology to immunology—The dualism of specificity // *Nat. Immunol.* – 2005. – № 6. – P. 1063–1066.
40. Kilpeläinen A., Saubi N., Guitart N., Olvera A., Hanke T., Brander C., Joseph J. Recombinant BCG Expressing HTI Prime and Recombinant ChAdOx1 Boost Is Safe and Elicits HIV-1-Specific T-Cell Responses in BALB/c Mice // *Vaccines.* – 2019. – № 7. – P. 8.
41. Lahariya C. A brief history of vaccines & vaccination in India // *Indian J. Med. Res.* – 2014. – № 139. – P. 491–511.
42. Lewinsohn D. A., Lewinsohn D. M., Scriba T. J. Polyfunctional CD4+ T Cells as Targets for Tuberculosis Vaccination // *Front. Immunol.* – 2017. – № 8. – P. 1262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01262>
43. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P. E. M., et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – № 58. – P. 470–480.
44. Mazzola T. N., da Silva M. T., Abramczuk B. M., Moreno Y. M., Lima S. C., Zorzeto T. Q., et al. Impaired Bacillus Calmette-Guérin cellular immune response in HIV-exposed, uninfected infants // *Aids.* – 2011. – № 25. – P. 2079–2087.
45. Moguche A. O., Musvosvi M., Penn-Nicholson A., Plumlee C. R., Mearns H., Geldenhuys H., et al. Antigen Availability Shapes T Cell Differentiation and Function during Tuberculosis // *Cell Host Microbe.* – 2017. – № 21. – P. 695–706.
24. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S.G. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, no. 31, pp. e00021–e00018. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
25. Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V.P. Tuberculosis vaccine: a journey from BCG to present. *Life Sci.*, 2020, no. 252, pp. 117594.
26. Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Gennery A., Rosenzweig S.D., Condino-Neto A. et al. Primary immunodeficiency diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, no. 8, pp. 1371–1386.
27. Fine P.E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet*, 1995, no. 346, pp. 1339–1345.
28. Geckin B., Konstantin Föhse F., Domínguez-Andrés J., Netea M.G. Trained immunity: Implications for vaccination. *Curr. Opin. Immunol.*, 2022, no. 77, pp. 102190.
29. Gong W., Liang Y., Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines. *Hum. Vaccines Immunother.*, 2018, no. 14, pp. 1697–1716.
30. Gupta N., Garg S., Vedi S., Kunitomo D.Y., Kumar R., Agrawal B. Future path toward TB vaccine development: boosting BCG or re-educating by a new subunit vaccine. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 2371.
31. Gupta N., Vedi S., Kunitomo D.Y., Agrawal B., Kumar R. Novel lipopeptides of ESAT-6 induce strong protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: routes of immunization and TLR agonists critically impact vaccine's efficacy. *Vaccine*, 2016, no. 34, pp. 5677–5688.
32. Heimbeck J. Incidence of tuberculosis in young adult women with special reference to employment. *Br. J. Tuberculosis*, 1938, no. 32, pp. 154–166.
33. Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses. *Tubercle Br. J. Tuberculosis*, 1936, no. 18, pp. 97–99.
34. Hoft D.F., Xia M., Zhang G.L., Blazevic A., Tennant J., Kaplan C. et al. PO and ID BCG vaccination in humans induce distinct mucosal and systemic immune responses and CD4+ T cell transcriptomal molecular signatures. *Mucosal Immunol.*, 2018, no. 11, pp. 486–495.
35. Hunter R., Actor J. The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game for vaccine development. *Tuberculosis*, 2019, no. 116S, pp. 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.018>
36. Jeyanathan M., McCormick S., Lai R., Afkhami S., Shaler C.R., Horvath C.N. et al. Pulmonary *M. tuberculosis* infection delays Th1 immunity via immunoadaptor DAP12-regulated IRAK-M and IL-10 expression in antigenpresenting cells. *Mucosal Immunol.*, 2014, no. 7, pp. 670–683. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.86>
37. Jeyanathan M., Yao Y., Afkhami S., Smaill F., Xing Z. New tuberculosis vaccine strategies: taking aim at un-natural immunity. *Trends Immunol.*, 2018, no. 39, pp. 419–433. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.006>
38. Kanno A.I., Boraschi D., Leite L.C.C., Rodriguez D. Recombinant BCG expressing the subunit 1 of pertussis toxin induces innate immune memory and confers protection against non-related pathogens. *Vaccines*, 2022, no. 10, pp. 234. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020234>
39. Kaufmann S.H.E., Winau F. From bacteriology to immunology—the dualism of specificity. *Nat. Immunol.*, 2005, no. 6, pp. 1063–1066.
40. Kilpeläinen A., Saubi N., Guitart N., Olvera A., Hanke T., Brander C., Joseph J. Recombinant BCG expressing HTI prime and recombinant ChAdOx1 boost is safe and elicits HIV-1-tpecific T-cell responses in BALB/c mice. *Vaccines*, 2019, no. 7, pp. 8.
41. Lahariya C. A brief history of vaccines & vaccination in India. *Indian J. Med. Res.*, 2014, no. 139, pp. 491–511.
42. Lewinsohn D.A., Lewinsohn D.M., Scriba T.J. Polyfunctional CD4+ T cells as targets for tuberculosis vaccination. *Front. Immunol.*, 2017, no. 8, pp. 1262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01262>
43. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M. et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014, no. 58, pp. 470–480.
44. Mazzola T.N., da Silva M.T., Abramczuk B.M., Moreno Y.M., Lima S.C., Zorzeto T.Q. et al. Impaired Bacillus Calmette-Guérin cellular immune response in HIV-exposed, uninfected infants. *AIDS*, 2011, no. 25, pp. 2079–2087.
45. Moguche A.O., Musvosvi M., Penn-Nicholson A., Plumlee C.R., Mearns H., Geldenhuys H. et al. Antigen availability shapes T cell differentiation and function during tuberculosis. *Cell Host Microbe*, 2017, no. 21, pp. 695–706.

46. Mustafa A.S. BCG pros and cons and new/improved vaccines for tuberculosis (In Text Book of Biochemistry, Biotechnology, Allied and Molecular Medicine. Talwar G. P., Hasnain S. E., Sarin S. K., Hasnain S., eds.) // PHI Learning Private Limited (India). – 2016. – № 117. – P. 1347–1353.
47. Mustafa A.S. In silico analysis and experimental validation of *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins and peptides of *Mycobacterium tuberculosis* for immunological diagnosis and vaccine development // *Med. Princ. Pract.* – 2013. – № 22. – P. 43–51.
48. Mustafa A. S., Plasmid DNA and mycobacteria as antigen delivery systems for *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. (In Chapter in Molecular Medicine: Bench to Bedside and Beyond; Gupta S. K., Lohiya N. K., eds.). Indian Society for the Study of Reproduction and Fertility, University of Rajasthan (India); 2018. p. 244–252.
49. Ndiaye B. P., Thienemann F., Ota M., Landry B. S., Camara M., Dièye S., et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial // *Lancet*. – 2015. – № 3. – P. 190–200.
50. Nemes E. H. Geldenhuys, Rozot V., Rutkowski K. T., Ratangee F. Bilek N., et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – P. 379. – P. 138–149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714021>
51. Nguipod-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.
52. Nieuwenhuizen N. E., Kulkarni P. S., Shaligram U., Cotton M. F., Rentsch C. A., Eisele B., Grode L., Kaufmann S. H. E. The recombinant Bacille Calmette-Guérin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing // *Front Immunol.* – 2017. – № 8. – P. 1147.
53. Pennisi M., Russo G., Sgroi G., Bonaccorso A., Parasiliti Palumbo G. A., Fichera E., et al. Predicting the artificial immunity induced by RUTI[®] vaccine against tuberculosis using universal immune system simulator (UISS) // *BMC Bioinform.* – 2019. – № 20. – P. 504.
54. Pereira V. B., da Cunha V. P., Preisser T. M., Souza B. M., Turk M. Z., De Castro C. P., et al. *Lactococcus lactis* carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response // *J. Appl. Microbiol.* – 2017. – № 122. – P. 1657–1662.
55. Pérez I., Uranga S., Sayes F., Frigui W., Samper S., Arbués A., et al. Live attenuated TB vaccines representing the three modern *Mycobacterium tuberculosis* lineages reveal that the Euro-American genetic background confers optimal vaccine potential // *EBioMedicine*. – 2020. – № 55. – P. 102761.
56. Pipeline of Vaccines. Available at: <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/> [Accessed Aug 16, 2022].
57. Platteel A. C. M., Nieuwenhuizen N. E., Domaszewska T., Schürer S., Zedler U., Brinkmann V., Sijts A., Kaufmann S. H. E. Efficacy Testing of H56 cDNA Tattoo Immunization against Tuberculosis in a Mouse Model // *Front. Immunol.* – 2017. – № 8. – P. 1744.
58. Portal-Celhay C., Tufariello J., Srivastava S., Zahra A., Klevorn T., Grace P. S., et al. *Mycobacterium tuberculosis* EsxH inhibits ESCRT-dependent CD4⁺ T cell activation // *Nat. Microbiol.* – 2016. – № 2. – P. 16232.
59. Pym A. S., Brodin P., Majlessi L., Brosch R., Demangel C., Williams A., Griffiths K. E., Marchal G., Leclerc C., Cole S. T. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis // *Nature Med.* – 2003. – № 9. – P. 533–539.
60. Ragonnet R., Trauer J. M., Geard N., Scott N., McBryde E. S. Profiling *Mycobacterium tuberculosis* transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries // *BMC Med.* – 2019. – № 17. – P. 208.
61. Recombinant Vaccine. 2020. Available at: <https://www.nature.com/subjects/recombinant-vaccine> [Accessed Jul 01, 2022].
62. Rentsch C. A., Thalmann G. N., Lucca I., Kwiatkowski M., Wirth G. J., Strebel R. T., et al. A phase 1/2 single-arm clinical trial of recombinant Bacillus Calmette-Guérin (BCG)VPM1002BC immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer recurrence after conventional BCG therapy: SAKK 06/14. *Eur. Urol. Oncol.* – 2022. – № 5. – P. 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.12.006>
63. Reyn C. F. V. BCG, latitude, and environmental mycobacteria // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 607–608.
64. Roy P., Vekemans J., Clark A., Sanderson C., Harris R. C., White R. G. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: A modelling study // *Lancet Glob. Health.* – 2019. – № 7. – P. e1655–e1663.
46. Mustafa A.S. BCG pros and cons and new/improved vaccines for tuberculosis. In Text Book of Biochemistry, Biotechnology, Allied and Molecular Medicine. Talwar G.P., Hasnain S.E., Sarin S.K., Hasnain S., eds., PHI Learning Private Limited, India, 2016, no. 117, pp. 1347–1353.
47. Mustafa A.S. In silico analysis and experimental validation of *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins and peptides of *Mycobacterium tuberculosis* for immunological diagnosis and vaccine development. *Med. Princ. Pract.*, 2013, no. 22, pp. 43–51.
48. Mustafa A.S. Plasmid DNA and mycobacteria as antigen delivery systems for *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. (In Chapter in Molecular Medicine: Bench to Bedside and Beyond; Gupta S.K., Lohiya N.K., eds.). Indian Society for the Study of Reproduction and Fertility, University of Rajasthan, India, 2018, pp. 244–252.
49. Ndiaye B.P., Thienemann F., Ota M., Landry B.S., Camara M., Dièye S. et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2015, no. 3, pp. 190–200.
50. Nemes E.H. Geldenhuys, Rozot V., Rutkowski K.T., Ratangee F. Bilek N. et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2018, pp. 379, pp. 138–149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714021>
51. Nguipod-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.
52. Nieuwenhuizen N.E., Kulkarni P.S., Shaligram U., Cotton M.F., Rentsch C.A., Eisele B., Grode L., Kaufmann S.H.E. The recombinant Bacille Calmette-Guérin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing. *Front Immunol.*, 2017, no. 8, pp. 1147.
53. Pennisi M., Russo G., Sgroi G., Bonaccorso A., Parasiliti Palumbo G.A., Fichera E. et al. Predicting the artificial immunity induced by RUTI[®] vaccine against tuberculosis using universal immune system simulator (UISS). *BMC Bioinform.*, 2019, no. 20, pp. 504.
54. Pereira V.B., da Cunha V.P., Preisser T.M., Souza B.M., Turk M.Z., De Castro C.P. et al. *Lactococcus lactis* carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response. *J. Appl. Microbiol.*, 2017, no. 122, pp. 1657–1662.
55. Pérez I., Uranga S., Sayes F., Frigui W., Samper S., Arbués A. et al. Live attenuated TB vaccines representing the three modern *Mycobacterium tuberculosis* lineages reveal that the Euro-American genetic background confers optimal vaccine potential. *EBioMedicine*, 2020, no. 55, pp. 102761.
56. Pipeline of Vaccines. Available: <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/> Accessed August 16, 2022
57. Platteel A.C.M., Nieuwenhuizen N.E., Domaszewska T., Schürer S., Zedler U., Brinkmann V., Sijts A., Kaufmann S.H.E. Efficacy Testing of H56 cDNA tattoo immunization against tuberculosis in a mouse model. *Front. Immunol.*, 2017, no. 8, pp. 1744.
58. Portal-Celhay C., Tufariello J., Srivastava S., Zahra A., Klevorn T., Grace P.S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* EsxH inhibits ESCRT-dependent CD4⁺ T cell activation. *Nat. Microbiol.*, 2016, no. 2, pp. 16232.
59. Pym A.S., Brodin P., Majlessi L., Brosch R., Demangel C., Williams A., Griffiths K.E., Marchal G., Leclerc C., Cole S.T. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nature Med.*, 2003, no. 9, pp. 533–539.
60. Ragonnet R., Trauer J.M., Geard N., Scott N., McBryde E.S. Profiling *Mycobacterium tuberculosis* transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries. *BMC Med.*, 2019, no. 17, pp. 208.
61. Recombinant Vaccine. 2020. Available: <https://www.nature.com/subjects/recombinant-vaccine> Accessed July 01, 2022
62. Rentsch C.A., Thalmann G.N., Lucca I., Kwiatkowski M., Wirth G.J., Strebel R.T. et al. A phase 1/2 single-arm clinical trial of recombinant Bacillus Calmette-Guérin (BCG)VPM1002BC immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer recurrence after conventional BCG therapy: SAKK 06/14. *Eur. Urol. Oncol.*, 2022, no. 5, pp. 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.12.006>
63. Reyn C.F.V. BCG, latitude, and environmental mycobacteria. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 59, no. 4, 2014, pp. 607–608.
64. Roy P., Vekemans J., Clark A., Sanderson C., Harris R.C., White R.G. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study. *Lancet Glob. Health.*, 2019, no. 7, pp. e1655–e1663.

65. Safar H. A., Mustafa A. S., Amoudy H. A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins // *PLoS ONE*. – 2020. – № 15. – P. e0228381.
66. Schrager L. K., Harris R. C., Vekemans J. Research and development of new tuberculosis vaccines: A review // *F1000 Research*. – 2019. – № 7. – P. 1732. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16521.2>
67. Schrager L. K., Vekemans J., Drager N., Lewinsohn D. M., Olesen O. F. The status of tuberculosis vaccine development // *Lancet Infect.* – 2020. – № 20. – P. e28–e37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30625-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30625-5)
68. Stockdale L., Fletcher H. The Future of Vaccines for Tuberculosis // *Clin. Chest Med.* – 2019. – № 40. – P. 849–856.
69. Suliman S., Luabeya A., Geldenhuys H., Tameris M., Hoff S. T., Shi Z., et al. Dose optimization of H56:IC31 vaccine for TB endemic populations: a double-blind, placebo-controlled, dose-selection trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – № 199. – P. 220–231.
70. Tagliabue A., Boraschi D., Leite L. C. C., Kaufmann S. H. E. 100 Years of BCG Immunization: Past, Present and Future // *Vaccines*. – 2022. – № 10. – P. 1743. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101743>
71. Tait D. R., Hatherill M., Van Der Meeren O., Ginsberg A. M., Van Brakel E., Salaun B., et al. Final analysis of a trial of M72/AS01 vaccine to prevent tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 381. – P. 2429–2439.
72. Tameris M. D., Hatherill M., Landry B. S., Scriba T. J., Snowden M. A., Lockhart S., et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial // *Lancet*. – 2013. – № 81. – P. 1021–1028. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60177-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60177-4)
73. Thakur A., Pinto F. E., Hansen H. S., Andersen P., Christensen D., Janfelt C., Foged C. Intrapulmonary (i. pulmon.) Pull Immunization with the Tuberculosis Subunit Vaccine Candidate H56/CAF01 after Intramuscular (i. m.) Priming Elicits a Distinct Innate Myeloid Response and Activation of Antigen-Presenting Cells Than i. m. or i. pulmon. Prime Immunization Alone // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 803.
74. Tkachuk A. P., Bykonja E. N., Popova L. I., Kleymenov D. A., Semashko M. A., Chulanov V. P., et al. Safety and Immunogenicity of the GamTBvac, the Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: A Phase II, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study // *Vaccines*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 652. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040652>
75. Vasina D. V., Kleymenov D. A., Manuylov V. A., Mazunina E. P., Koptev E. Y., Tuhovskaya E. A., et al. First-In-Human Trials of GamTBvac, a Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: Safety and Immunogenicity Assessment // *Vaccines (Basel)*. – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 166. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040166>
76. Vetter V., Denizer G., Friedland L. R., Krishnan J., Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: What you need to know // *Ann. Med.* – 2018. – № 50. – P. 110–120.
77. Wang C., Lu J., Du W., Wang G., Li X., Shen X., Su C., Yang L., Chen B., Wang J., et al. Ag85b/ESAT6-CFP10 adjuvanted with aluminum/poly-IC effectively protects guinea pigs from latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Vaccine*. – 2019. – № 37. – P. 4477–4484.
78. Whitlow E., Mustafa A. S., Hanif S. N. M. An Overview of the Development of New Vaccines for Tuberculosis // *Vaccines*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 586.
79. Woodworth J. S., Andersen P. Reprogramming the T cell response to tuberculosis // *Trends Immunol.* – 2016. – № 37. – P. 81–83.
80. Yadav J., Verma S., Chaudhary D., Jaiwal P. K., Jaiwal R. Tuberculosis: Current Status, Diagnosis, Treatment and Development of Novel Vaccines // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2019. – № 20. – P. 446–458.
81. Yan Y. H., Li M. C., Liu H. C., Xiao T. Y., Li N., Lou Y. L., Wan K. L. Cellular immunity evaluation of five *Mycobacterium tuberculosis* recombinant proteins and their compositions // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2020. – № 54. – P. 539–545. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20191119-00872>
82. Zhang L. Multi-epitope vaccines: A promising strategy against tumors and viral infections // *Cell. Mol. Immunol.* – 2018. – № 15. – P. 182–184. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.92>
83. Zhu B., Dockrell H. M., Ottenhoff T. H. M., Evans T. G., Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges // *Respirology*. – 2018. – № 23. – P. 359–368.
65. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins. *PLoS ONE*, 2020, no. 15, pp. e0228381.
66. Schrager L.K., Harris R.C., Vekemans J. Research and development of new tuberculosis vaccines: A review. *F1000 Research*, 2019, no. 7, pp. 1732. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16521.2>
67. Schrager L.K., Vekemans J., Drager N., Lewinsohn D.M., Olesen O.F. The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect.*, 2020, no. 20, pp. e28–e37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30625-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30625-5)
68. Stockdale L., Fletcher H. The future of vaccines for tuberculosis. *Clin. Chest Med.*, 2019, no. 40, pp. 849–856.
69. Suliman S., Luabeya A., Geldenhuys H., Tameris M., Hoff S. T., Shi Z. et al. Dose optimization of H56:IC31 vaccine for TB endemic populations: a double-blind, placebo-controlled, dose-selection trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, no. 199, pp. 220–231.
70. Tagliabue A., Boraschi D., Leite L.C.C., Kaufmann S.H.E. 100 years of BCG immunization: past, present and future. *Vaccines*, 2022, no. 10, pp. 1743. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101743>
71. Tait D.R., Hatherill M., Van Der Meeren O., Ginsberg A.M., Van Brakel E., Salaun B. et al. Final analysis of a trial of M72/AS01 vaccine to prevent tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, no. 381, pp. 2429–2439.
72. Tameris M.D., Hatherill M., Landry B.S., Scriba T.J., Snowden M.A., Lockhart S. et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2013, no. 81, pp. 1021–1028. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60177-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60177-4)
73. Thakur A., Pinto F.E., Hansen H.S., Andersen P., Christensen D., Janfelt C., Foged C. Intrapulmonary (i. pulmon.) pull immunization with the tuberculosis subunit vaccine candidate h56/cafo1 after intramuscular (i. m.) priming elicits a distinct innate myeloid response and activation of antigen-presenting cells than i. m. or i. pulmon. Prime Immunization Alone. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, pp. 803.
74. Tkachuk A.P., Bykonja E.N., Popova L.I., Kleymenov D.A., Semashko M.A., Chulanov V.P. et al. Safety and Immunogenicity of the GamTBvac, the recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: a phase ii, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Vaccines*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 652. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040652>
75. Vasina D.V., Kleymenov D.A., Manuylov V.A., Mazunina E.P., Koptev E.Y., Tuhovskaya E.A. et al. First-in-human trials of GamTBvac, a recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: safety and immunogenicity assessment. *Vaccines (Basel)*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 166. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040166>
76. Vetter V., Denizer G., Friedland L.R., Krishnan J., Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann. Med.*, 2018, no. 50, pp. 110–120.
77. Wang C., Lu J., Du W., Wang G., Li X., Shen X., Su C., Yang L., Chen B., Wang J. et al. Ag85b/ESAT6-CFP10 adjuvanted with aluminum/poly-IC effectively protects guinea pigs from latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Vaccine*, 2019, no. 37, pp. 4477–4484.
78. Whitlow E., Mustafa A.S., Hanif S.N.M. An overview of the development of new vaccines for tuberculosis. *Vaccines*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 586.
79. Woodworth J.S., Andersen P. Reprogramming the T cell response to tuberculosis. *Trends Immunol.*, 2016, no. 37, pp. 81–83.
80. Yadav J., Verma S., Chaudhary D., Jaiwal P. K., Jaiwal R. Tuberculosis: current status, diagnosis, treatment and development of novel vaccines. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2019, no. 20, pp. 446–458.
81. Yan Y.H., Li M.C., Liu H.C., Xiao T.Y., Li N., Lou Y.L., Wan K.L. Cellular immunity evaluation of five *Mycobacterium tuberculosis* recombinant proteins and their compositions. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, no. 54, pp. 539–545. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20191119-00872>
82. Zhang L. Multi-epitope vaccines: A promising strategy against tumors and viral infections. *Cell. Mol. Immunol.*, 2018, no. 15, pp. 182–184. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.92>
83. Zhu B., Dockrell H.M., Ottenhoff T.H.M., Evans T.G., Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology*, 2018, no. 23, pp. 359–368.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05*

Богородская Елена Михайловна

*Доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>*

Слогоцкая Людмила Владимировна

*Доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: lyu186@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>*

*ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53*

Кудлай Дмитрий Анатольевич

*Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»
E-mail: d624254@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: + 7 (499) 268-00-05*

Elena M. Bogorodskaya

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>*

Ludmila V. Slogotskaya

*Doctor of Medical Sciences, Head of Research Clinical Department, Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: lyu186@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53*

Dmitry A. Kudlay

*Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency
Email: d624254@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>*

Поступила 20.02.2024

Submitted as of 20.02.2024