

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs04.05.009  
УДК 612.017.11:615.371:001.18

Єлисеєва І. В., Бабич Є. М., Ждамарова Л. А.,  
Білозерський В. І., Колпак С. А.

### НАВЧЕНИЙ УРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ ЯК ОСНОВА НОВИХ СТРАТЕГІЙ У РОЗРОБЦІ ВАКЦИН

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»,  
Харків, Україна

babych\_em@ukr.net

Оглядова стаття присвячена новим можливостям раціонального проектування вакцин, які відкриваються завдяки вдосконаленню знань про взаємодію патоген-хазяїн та механізми імунної системи. Впродовж останнього десятиріччя численні дослідження призвели до перегляду парадигми в імунології.

Виявляється, що вроджені клітини імунітету можуть створювати імунологічну пам'ять, подібну до тієї, що спостерігається в адаптивному імунітеті і відповідну механізмам захисту нижчих організмів (включаючи археї, бактерії, безхребетних та рослин), що підвищує їх стійкість до реінфекції. Явище підсилення резистентності вродженої імунної системи до реінфекції одержало назву навчений (тренований) імунітет або вроджена імунна пам'ять. Подібне посилення функції вродженого імунітету описано також у хребетних, ссавців і у людей.

У основі навченого імунітету лежить функціональне перепрограмування вроджених імунних клітин за рахунок активації рецепторів розпізнавання образів, що призводить до посилення неспецифічних антимікробних реакцій при повторній зустрічі з мікробами. Під час індукції навченого імунітету клітини через зіткнення із запальними стимулами зазнають функціонального і транскрипційного перепрограмування в напрямку підвищеної активації і розвитку змінених відповідей на наступні стимули. Тренований імунітет може бути індукований різними інфекційними або неінфекційними агентами, а саме: LPS,  $\beta$ -глюкан, хітин, окислений ліпопротеїн низької щільності (oxLDL)), а також віруси або навіть паразити вважаються потужними індукторами вродженої імунної пам'яті.

Вроджені імунні клітини – моноцити, макрофаги, дендритні клітини, NK-клітини – можуть забезпечити захист від деяких інфекцій у моделях вакцинації незалежно від лімфоцитів. В літературі описані неспецифічні захисні ефекти БЦЖ, корової вакцини, пероральної вакцини проти поліомієліту, експериментальних вакцин – живої атенуйованої кашлюкової вакцини BPZE1, пероральної живої атенуйованої вакцини *Salmonella typhi* Ty21a та інших вакцин, які пов'язують з тренуванням імунітетом. Встановлено багато фактів перехресного захисту між інфекціями з різними патогенами.

Одержані дані експериментальних досліджень, які показують, що праймінг мишей з мікробними лігандами рецепторів розпізнавання образів може захистити від наступної летальної інфекції. Зростаюча кількість досліджень свідчить про те, що епігенетичне перепрограмування лежить у основі вродженої імунної толерантності. Тренований імунітет може також зіграти значну роль у підтримці різних порушень: у індукції та/або підтримці аутоімунних та автозапальних захворювань, у виникненні різних згубних процесів, пов'язаних з розвитком атеросклерозу, цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань.

Оскільки тренований імунітет є важливим для захисту організму і відповідей на вакцину, модуляція тренованого імунітету є перспективним напрямком нових вакцинних підходів, методів лікування і терапевтичних цілей: потенціювання навченого імунітету може захистити від вторинних інфекцій і зворотних імунотолерантних станів, лікування імунодефіцитів. Можливість використання сили адаптаційного потенціалу лімфоїдного та мієлоїдного

клітинно-опосередкованого вродженого імунітету необхідно розглядати при розробці вакцинних ад'ювантів наступного покоління.

**Ключові слова:** уроджений імунітет, імунологічна пам'ять, розробка вакцин.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Визначити вплив кашлюково-дифтерійних антигенів на клітинно-опосередкований імунітет та обґрунтувати концептуальні положення створення вакцин у форсуючому режимі», № держ. реєстрації 0117U002276.

**Вступ.** Неважко стверджувати, що розробка вакцин є найважливішим та успішним починанням людства, таким є вплив, який вакцинація мала на захворюваність та смертність людей протягом останніх 200 років. За цей час було розроблено та доповнено широкий спектр альтернативних підходів, які зараз знаходяться в клінічному застосуванні або на стадії розробки. Ці технології наступного покоління були розроблені для отримання вакцини, яка має ефективність оригінальних живих ослаблених та інактивованих вакцин, але без пов'язаних із цим ризиків та обмежень. Дійсно, метод розвитку, безсумнівно, відійшов від пастерівської трійки «Парадигма» (ізолювати, інактивувати, вводити) до підходу до раціонального проектування, що стало можливим завдяки вдосконаленню знань про взаємодію патоген-хазяїн та механізми імунної системи [1]. Відкриття уродженого імунітету призвело до появи нових підходів у профілактиці та лікуванні захворювань, в розробці нових вакцин та протипухлинних препаратів [2].

Слід зазначити, що за останні кілька років сучасна імунологічна парадигма змінилася. Нещодавно було поставлено під сумнів загальний погляд, що тільки адаптивний імунітет може формувати імунологічну пам'ять. Виявляється, що вроджені клітини імунітету можуть створювати імунологічну пам'ять, подібну до тієї, що спостерігається в набутому імунітеті і відповідну механізмам захисту нижчих організмів (включаючи археї, бактерії, безхребетних та рослин), що підвищує їх стійкість до реінфекції [3, 4]. Вроджена гілка імунної системи розглядалася як примітивна і неспецифічна і, на відміну від адаптивної імунної гілки, не здатна до утворення пам'яті. Однак у рослин і безхребетних тварин, яким не вистачає адаптивного імунітету, вроджений імунітет демонструє тривалий посилений функціональний стан після адекватного праймування [5]. Наприклад, показано, що мікробіота індукуює вроджену імунну пам'ять для захисту комарів від *Plasmodium* [6]; соціальна комаха *Bombus terrestris* відображає вроджену імунну пам'ять проти

трьох різних патогенів [7], а ціп'як *Schistocephalus solidus* індукуює пам'ять у ракоподібного копеподу [8]. В указаних моделях організм захищений від повторного зіткнення з патогеном шляхом поліпшення очищення від інфекції. Слід зазначити, що вроджена пам'ять у безхребетних може тривати довго і переходити з покоління в покоління, з підвищеною реакційною здатністю, виявленою у потомства (до третього покоління) після події праймування у батьківських особин [9, 10]. Явище, коли вроджена імунна система може підсилювати резистентність до реінфекції, яке вперше було виявлено у організмів, котрі не мають адаптивного імунітету, одержало назву навчений (тренований) імунітет (ТІ) або вроджена імунна пам'ять [11]. Цей термін був введений у 2011 році Netea et al. [12].

Подібне посилення функції вродженого імунітету іноді описується у хребетних, ссавців, а також у людей [5]. Зростаюча кількість доказів показує, що вроджена імунна система має адаптивні характеристики, які включають гетерологічну пам'ять про минулі зіткнення з інфекційним агентом. Індукція вродженої пам'яті є наслідком вродженої імунної реакції, в якій беруть участь звичайні механізми вродженого імунітету, такі як розпізнавання стимулів через рецептори, специфічні для патоген-асоційованих молекулярних паттернів (PAMP) і пов'язаних з небезпекою молекулярних структур (DAMP) [12, 13]. Показано, що функціональне перепрограмування вроджених імунних клітин за рахунок активації рецепторів розпізнавання образів призводить до посилення неспецифічних антимікробних реакцій при наступній зустрічі з мікробами [14]. Як експериментальні моделі, так і доказові клінічні випробування свідчать про те, що вроджені імунні клітини – моноцити, макрофаги, дендритні клітини, NK-клітини – можуть забезпечити захист від деяких інфекцій у моделях вакцинації незалежно від лімфоцитів [5, 15, 16]. Під час індукції навченого імунітету клітини можуть піддаватися впливу через зіткнення із запальними стимулами і зазнають функціонального і транскрипційного перепрограмування в напрямку підвищеної їх активації і розвитку змінених відповідей на наступні стимули [16, 17]. Ці епігенетичні зміни призводять до посилення продукції цитокінів і зміни метаболізму мієлоїдних клітин з переходом від окисного фосфорилювання до аеробного гліколізу, індукованого шляхом mTOR. Шлях PI3K / AKT / mTOR є внутрішньоклітинним сигнальним шляхом, важливим для регуляції клітинного циклу, а також глутамінолізу і синтезу холестерину [5, 17, 18]. Згодом це призводить до модуляції функції епігенетичних ферментів, що викликає істотні зміни в архітектурі хроматину, що дозволяє збільшити транскрипцію генів [17].

«Навчені» вроджені імунні клітини виявляють змінені запальні реакції при подальшому контакті з патогеном [19]. Довгострокове перепрограмування залежить від перебудови клітинного метаболізму і епігенетичних процесів, які залишаються в основі індукції як уродженої імунної пам'яті (також званої тренуваним імунітетом (ТІ)), так і вродженої імунної толерантності [16]. Епігенетичне перепрограмування широко визначається як стійкі зміни в експресії генів і клітинної фізіології, які не включають постійні генетичні зміни, такі як мутації і рекомбінації, необхідні для адаптивного імунітету [11]. Вперше це було показано в детальному дослідженні найбільш широко використовуваної в світі протитуберкульозної вакцини БЦЖ і β-глюкану, полісахаридного компоненту, головним чином, грибових клітинних стінок [5]. І БЦЖ (через сигналізацію NOD2), і β-глюкан (за допомогою дектину-1) індують епігенетичне і метаболічне перепрограмування, зокрема стабільні зміни триметилування гістонів при H3K4me3, епігенетичної хімічної модифікації, що бере участь у регуляції експресії генів. Її назва позначає додавання трьох метильних груп (триметилування) до лізину 4 на білку гістону H3. H3 використовується для упаковки ДНК в еукаріотичні клітини, включаючи клітини людини, і модифікації гістону змінюють доступність генів для транскрипції [20].

ТІ може бути індукований різними інфекційними або неінфекційними агентами. Багато інфекційних подразників, включаючи клітини бактерій або грибів та їх компоненти (LPS, β-глюкан, хітин, окислений ліпопротеїн низької щільності (oxLDL)), а також віруси або навіть паразити вважаються потужними індукторами вродженої імунної пам'яті [4, 5, 21].

Тренуваний імунітет залежить від зміненого функціонального стану вроджених імунних клітин, який зберігається протягом тижнів або місяців, а не років, після усунення початкового стимулу [11].

Проведені дослідження для визначення оптимальних параметрів довгострокової індукції тренуваного імунітету шляхом варіювання інтервалів часу тренування і відпочинку [21]. Тренуваний імунітет оцінювався з точки зору вторинної цитокинової відповіді, продукції активних форм кисню, морфології клітин і індукції гліколізу. Оптимальні умови були описані для експериментальної моделі *in vitro* з первинними моноцитами людини для вивчення індукції тренуваного вродженого імунітету під впливом мікробних і метаболічних стимулів [21]. Моноцити, праймовані β-глюканом, БЦЖ і oxLDL, демонстрували підвищені про- і протизапальні цитокинові відповіді при рестимуляції неспорідненими стимулами. Крім того, всі три стимули викликали перехід

до гліколізу (ефект Варбурга). Ці ефекти були найбільш виражені, коли інтервал тренування становив 24 години, а інтервал відпочинку становив 6 днів. Тренування з БЦЖ і oxLDL також привели до збільшення продукції активних форм кисню, тоді як тренування з β-глюканом привели до зниження продукції активних форм кисню [21].

Інгібування росту мікобактерій (*Mtb*) пов'язано з тренуваним вродженим імунітетом. Контроль зростання мікобактерій *in vitro* на початку після впливу *Mtb* є результатом тренуваного імунітету, опосередкованого CXCL10-продукуючою некласичною підмножиною CD14dim моноцитів [22].

Оскільки ТІ є важливим для захисту організму і відповіді на вакцину, модуляція ТІ є перспективним напрямком нових вакцинних підходів, методів лікування і терапевтичних цілей: потенціювання навченого імунітету може захистити від вторинних інфекцій і зворотних імунотолерантних станів, лікування імунодефіцитних станів [5].

На жаль, все більша кількість досліджень свідчить про те, що епігенетичне перепрограмування, що призводить до функціональних та транскрипційних змін у вроджених імунних клітинах, може зіграти значну роль у підтримці різних порушень [23]. Грип "тренує" господаря для посилення сприйнятливості до вторинної бактеріальної інфекції [24]. Є припущення, що, на додаток до сприятливого впливу навченого імунітету як захисного механізму хазяїна, навчений імунітет відіграє також шкідливу роль у індукції та/або підтримці аутоімунних та аутозапальних захворювань (системна червона вовчанка, ревматоїдний артрит), якщо вони неадекватно активовані [17]. Одержані деякі дані, які свідчать про внесок епігенетичної перепрограмування у виникнення різних згубних процесів, пов'язаних з розвитком атеросклерозу, цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона) [23]. Отже пошук шляхів пригнічення навченого імунітету може зменшити, наприклад, надмірне запалення при аутозапальних захворюваннях [5, 11, 25].

Орієнтуючись на специфічні механізми навченого імунітету на імунологічному, метаболічному або епігенетичному рівні, можна розробити нові профілактичні та терапевтичні підходи для запобігання та захисту від багатьох захворювань [4, 25]. Епідеміологічні та імунологічні дані свідчать про те, що деякі вакцини можуть знизити смертність від усіх причин через неспецифічні зміни, внесені до вроджених імунних клітин. В літературі описані неспецифічні захисні ефекти БЦЖ, корової вакцини, пероральної вакцини проти поліомієліту та інших вакцин, що спостерігалися у під час вакцинації, і ймовірно, що вони зумовлені ТІ [5, 15, 18].

Так, на початку 1930-х років було висловлено припущення, що вакцина БЦЖ захищає не тільки від туберкульозу, але й від інших інфекційних захворювань, що могло б пояснити поліпшення виживання немовлят, яке перевищувало тягар захворювання на туберкульоз [23]. Деякі з цих ефектів були підтверджені в рандомізованих дослідженнях [18].

В клінічній розробці знаходиться жива аттенуована коклюшна вакцина, в якій три токсини були генетично інактивовані або видалені. Ця вакцина, названа BPZE1, забезпечує сильний захист у мишей та не людиноподібних приматів. Завершено клінічне випробування фази I, в якому було продемонстровано безпеку, минушту колонізацію дихальних шляхів людини та імуногенність. У мишей було встановлено, що BPZE1 захищає від запалення дихальних шляхів, що виникає внаслідок гетерологічних інфекцій, у тому числі від інших видів *Bordetella*, вірусу грипу та респіраторного синцитіального вірусу. Крім того, гетерологічний захист, що надається BPZE1, спостерігався також при неінфекційних запальних захворюваннях, таких як алергічна астма, а також при запальних розладах зовнішніх дихальних шляхів, таких як контактний дерматит [26].

Одержані експериментальні дані про неспецифічний імунологічний вплив пероральної вакцинації живим аттенуованим штамом *Salmonella typhi* Ty21a. Зміни фенотипу / функції моноцитів спостерігалися принаймні 3 місяці. Зміни продукції цитокінів імунних клітин вродженого та адаптивного імунітету у відповідь на стимуляцію вакциною та неспорідненими невакцинованими антигенами спостерігалися протягом 6-місячного періоду дослідження. Вказані зміни через змінні імунні реакції можуть впливати на сприйнятливості до інфекції при майбутніх зіткненнях з патогенами [27].

Одержані дані експериментальних досліджень, які показують, що праймінг (або тренування) мишей з мікробними лігандами рецепторів розпізнавання образів може захистити від наступної летальної інфекції. Встановлено багато фактів перехресного захисту між інфекціями з різними патогенами [28]. Повідомляється, що навчений імунітет, індукований  $\beta$ -глюканом, індукує захист від інфекції *Staphylococcus aureus* [29, 30]. Аналогічно, пептидоглікановий компонент мурамилдипептида індукує захист проти токсоплазми [31]. Флагеллін може індукувати захист від *S. pneumoniae* [32] і ротавірусу [33], причому останній не залежить від адаптивного імунітету і індукований інтерлейкіном (IL-18), що походить з дендритних клітин, що, в свою чергу, викликає продукцію IL-22 епітеліальними клітинами. Крім мікробних лігандів, є докази того, що деякі прозапальні цитокіни можуть індукувати на-

вчений імунітет: ін'єкції мишей однією дозою рекомбінантного IL-1 за три дні до зараження *Pseudomonas aeruginosa* захищали мишей від смертності [34]. Імунізація мишей *Bacillus Calmette Guerin* індукує Т-клітинно-незалежний захист від вторинних інфекцій *Candida albicans* або *Schistosoma mansoni* [35, 36]. Показано, що при полімікробному сепсисі, *Candida dubliniensis*, на відміну від *Candida albicans*, не викликає синергічну летальність і, скоріше, забезпечує захист від летальної полімікробної інфекції. Вважається, що цей захист обумовлений новою формою вихованого вродженого імунітету, опосередкованого клітинами супресору, похідними від мієлоїдів (MDSC) (*trained innate immunity mediated by myeloid-derived suppressor cells*), які запропоновано назвати "тренуваним толерогенним імунітетом" [37]. Пероральне лікування *Lactobacillus plantarum* надає сприятливий ефект проти гострого лептоспірозу [14]. Запропоновано нову профілактичну стратегію проти гострого лептоспірозу: внутрішньочеревний праймінг мишей з CL429, агоністом TLR2 та NOD2, імітуючи модулюючий ефект лактобактерій, полегшував гостру лептоспірозу інфекцію [14]. Лікування CL429 характеризувалося як тренувальний ефект, оскільки воно було пов'язане з перитонеальними макрофагами, які виробляли *ex vivo* більше протизапальних цитокінів та хемокінів проти 3 різних патогенних сероварів лептоспіри, незалежно від присутності В та Т-клітин, мало системний вплив на клітини селезінки та макрофаги, що походять з кісткового мозку, ефект зберігався протягом 3 місяців. Важливо, що навчені макрофаги виробляли більше оксиду азоту, потужної антимікробної сполуки, яка раніше не була пов'язана з тренуваним імунітетом [14].

Навчена толерантність і потенціювання не залежать виключно від праймуючого стимулу (наприклад, ендотоксин не завжди індукує толерантність) [38, 39, 40, 41, 42]. Безліч факторів навколишнього середовища та інших змінних впливає на вроджену пам'ять, включаючи індивідуальну історію впливу збудника / антигену, мікрооточення органів і тканин, стан здоров'я та обмін речовин, стать та вік [43].

Майбутні дослідження повинні мати на меті визначення біомаркерів для гетерологічних ефектів вакцин, щоб вони могли бути застосовані до епідеміологічних досліджень [44].

Важливо відзначити, що деякі вроджені імунні клітини, такі як НК-клітини, демонструють як навчені характеристики імунітету, як визначено вище, так і антиген-залежний (або навіть антиген-специфічний) імунітет, який пов'язаний з класичною імунологічною пам'яттю, опосередкованою Т- і В-лімфоцитами [11].

У цьому контексті запропоновано гіпотезу про розширення концепції навченого імунітету до включення всіх клітин різних ліній з потенціалом запам'ятовування попередніх мікробних зустрічей. Таке розширення краще відповідатиме складності вродженого імунітету та ролі, яку він відіграє в інфекційних та запальних захворюваннях [45]. Стверджується також, що імунологічна пам'ять є поступовим і багатовимірним явищем, незвідним до будь-якої простої дихотомії, і цей новий погляд має

значення з експериментальної та терапевтичної точки зору [3].

**Заключення.** Таким чином, одержані факти експериментальних досліджень свідчать про те, що при розробці вакцинних ад'ювантів наступного покоління необхідно розглядати можливість використання сили адаптаційного потенціалу лімфоїдного та мієлоїдного клітинно-опосередкованого вродженого імунітету [46, 47].

## References

- Wallis J, Shenton DP, Carlisle RC. Novel approaches for the design, delivery and administration of vaccine technologies. *Clin Exp Immunol*. 2019 May; 196(2): 189-204. PMID: 30963549. PMCID: PMC6468175. DOI: 10.1111/cei.13287
- Khaitov RM. [Immunology: structure and functions of the immune system: study guide]. M; 2013. 280 p. [Russian]
- Pradeu T, Du Pasquier L. Immunological memory: What's in a name? *Immunol Rev*. 2018 May 2; 83(1): 7-20. PMID: 29664563. doi: 10.1111/imr.12652
- Rusek P, Wala M, Druszczyńska M, Fol M. Infectious Agents as Stimuli of Trained Innate Immunity. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 3; 19(2). pii: E456. PMID: 29401667. PMCID: PMC5855678. doi: 10.3390/ijms19020456
- van der Meer JW, Joosten LA, Riksen N, Netea MG. Trained immunity: A smart way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol*. 2015 Nov; 68(1): 40-4. PMID: 26597205. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.019
- Rodrigues J, Brayner F A, Alves LC, Dixit R, Barillas-Mury C. Hemocyte differentiation mediates innate immune memory in *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Science*. 2010 Sep 10; 329(5997): 1353-5. PMID: 20829487. PMCID: PMC3510677. doi: 10.1126/science.1190689
- Sadd BM, Schmid-Hempel P. Insect immunity shows specificity in protection upon secondary pathogen exposure. *Curr Biol*. 2006 Jun 20; 16(12): 1206-10. PMID: 16782011. DOI: 10.1016/j.cub.2006.04.047
- Kurtz J, Franz K. Innate defence: evidence for memory in invertebrate immunity. *Nature*. 2003 Sep 4; 425(6953): 37-8. PMID: 12955131. DOI: 10.1038/425037a
- Agrawal AA., Laforsch C, Tollrian R. Transgenerational induction of defences in animals and plants. *Nature*. 1999. 401: 60-3. DOI: 10.1038/43425
- Little TJ, O'Connor B, Colegrave N, Watt K, Read AF. Maternal transfer of strain-specific immunity in an invertebrate. *Curr Biol*. 2003 Mar 18; 13(6): 489-92. PMID: 12646131. DOI: 10.1016/s0960-9822(03)00163-5
- Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016 Apr 22; 352(6284): aaf1098. PMID: 27102489. PMCID: PMC5087274. doi: 10.1126/science.aaf1098
- Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011 May 19; 9(5): 355-61. PMID: 21575907. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
- Crişan TO, Netea MG, Joosten LA. Innate immune memory: implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2016 Apr; 46(4): 817-28. PMID: 26970440. doi: 10.1002/eji.201545497
- Santecchia I, Vernel-Pauillac F, Rasid O, Quintin J, Gomes-Solecki M, Boneca IG, et al. Innate immune memory through TLR2 and NOD2 contributes to the control of *Leptospira interrogans* infection. *PLoS Pathog*. 2019 May 20; 15(5): e1007811. PMID: 31107928. PMCID: PMC6544334. doi: 10.1371/journal.ppat.1007811
- Blok BA, Arts RJ, van Crevel R, Benn CS, Netea MG. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J Leukoc Biol*. 2015 Sep; 98(3): 347-56. PMID: 26150551. doi: 10.1189/jlb.5RI0315-096R
- Dominguez-Andres J, Netea MG. Long-term reprogramming of the innate immune system. *J Leukoc Biol*. 2019 Feb; 105(2): 329-38. PMID: 29999546. doi: 10.1002/JLB.MR0318-104R
- Arts RJW, Joosten LAB, Netea MG. The Potential Role of Trained Immunity in Autoimmune and Autoinflammatory Disorders. *Front Immunol*. 2018 Feb 20; 9: 298. PMID: 29515591. PMCID: PMC5826224. doi: 10.3389/fimmu.2018.00298
- de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, Aaby P, Benn CS, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018 Oct; 39: 35-43. PMID: 30007489. doi: 10.1016/j.smim.2018.06.002
- Cronkite DA, Strutt TM. The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *J Immunol Res*. 2018 Jun 11; 2018: 1467538. PMID: 29992170. PMCID: PMC6016164. doi: 10.1155/2018/1467538
- Sims RJ, Nishioka K, Reinberg D. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends in Genetics*. 2003 Nov; 19(11): 629-39. PMID: 14585615. DOI: 10.1016/j.tig.2003.09.007

21. Bekkering S, Blok BA, Joosten LA, Riksen NP, van Crevel R, Netea MG. In Vitro Experimental Model of Trained Innate Immunity in Human Primary Monocytes. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Dec 5; 23(12): 926-33. PMID: 27733422. PMCID: PMC5139603. DOI: 10.1128/CVI.00349-16
22. Joosten S A, van Meijgaarden KE, Arend SM, Prins C, Oftung F, Korsvold GE, et al. Mycobacterial growth inhibition is associated with trained innate immunity. *J Clin Invest*. 2018 May 1; 128(5): 1837-51. PMID: 29461976. PMCID: PMC5919803. doi: 10.1172/JCI97508
23. Włodarczyk M, Druszczyńska M, Fol M. Trained Innate Immunity Not Always Amicable. *Int J Mol Sci*. 2019 May 24; 20(10): pii: E2565. PMID: 31137759. PMCID: PMC6567865. doi: 10.3390/ijms20102565
24. Shirey KA, Perkins DJ, Lai W, Wei Zhang, Fernando LR, Gusovsky F, et al. Influenza “Trains” the Host for Enhanced Susceptibility to Secondary Bacterial Infection. *mBio*. 2019 May; 10(3): e00810-19. PMID: 31064834. PMCID: PMC6509193. DOI: 10.1128/mBio.00810-19
25. Mourits VP, Wijkmans JC, Joosten LA, Netea MG. Trained immunity as a novel therapeutic strategy. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Apr; 41: 52-8. PMID: 29702467. DOI: 10.1016/j.coph.2018.04.007
26. Cauchi S, Locht C. Non-specific Effects of Live Attenuated Pertussis Vaccine Against Heterologous Infectious and Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2018 Dec 7; 9: 2872. PMID: 30581436. PMCID: PMC6292865. doi: 10.3389/fimmu.2018.02872
27. Pennington SH, Ferreira DM, Caamaño-Gutiérrez E, Reiné J, Hewitt C, Hyder-Wright AD, et al. Nonspecific effects of oral vaccination with live-attenuated Salmonella Typhi strain Ty21a. *Sci Adv*. 2019 Feb 27; 5(2): eaau6849. doi: 10.1126/sciadv.aau6849
28. Quintin J, Cheng SC, van der Meer JW, Netea MG. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Curr Opin Immunol*. 2014 Aug; 29: 1-7. PMID: 24637148. doi: 10.1016/j.coi.2014.02.006
29. Di Luzio NR, Williams DL. Protective effect of glucan against systemic Staphylococcus aureus septicemia in normal and leukemic mice. *Infect Immun*. 1978 Jun; 20(3): 804-10. PMID: 352959. PMCID: PMC421929
30. Marakalala MJ, Williams DL, Hoving JC, Engstad R, Netea MG, Brown GD. Dectin-1 plays a redundant role in the immunomodulatory activities of beta-glucan-rich ligands in vivo. *Microbes Infect*. 2013 Jun; 15(6-7): 511-5. PMID: 23518266. PMCID: PMC3839404. doi: 10.1016/j.micinf.2013.03.002
31. Krahenbuhl JL, Sharma SD, Ferraresi RW, Remington JS. Effects of muramyl dipeptide treatment on resistance to infection with Toxoplasma gondii in mice. *Infect Immun*. 1981 Feb; 31(2): 716-22. PMID: 7216470. PMCID: PMC351369
32. Muñoz N, Van Maele L, Marqués JM, Rial A, Sirard JC, Chabalgoity JA. Mucosal administration of flagellin protects mice from Streptococcus pneumoniae lung infection. *Infect Immun*. 2010 Oct; 78(10): 4226-33. PMID: 20643849. PMCID: PMC2950348. doi: 10.1128/IAI.00224-10
33. Zhang B, Chassaing B, Shi Z, Uchiyama R, Zhang Z, Denning TL, et al. Viral infection. Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18. *Science*. 2014 Nov 14; 346(6211): 861-5. PMID: 25395539. PMCID: PMC4788408. doi: 10.1126/science.1256999
34. van der Meer JW, Barza M, Wolff SM, Dinarello C A. A low dose of recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal gram-negative infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988 Mar; 85(5): 1620-3. PMID: 3125553. PMCID: PMC279825. DOI: 10.1073/pnas.85.5.1620
35. van 't Wout JW, Poell R, van Furth R. The role of BCG/PPD-activated macrophages in resistance against systemic candidiasis in mice. *Scand J Immunol*. 1992 Nov; 36(5): 713-9. PMID: 1439583
36. Tribouley J, Tribouley-Duret J, Appriou M. [Effect of Bacillus Callmette Guerin (BCG) on the receptivity of nude mice to Schistosoma mansoni]. *Seances Soc Biol Fil*. 1978; 172(5): 902-4. [French] PMID: 157204
37. Esher SK, Fidel PL Jr, Noverr MC. Candida/Staphylococcal Polymicrobial Intra-Abdominal Infection: Pathogenesis and Perspectives for a Novel Form of Trained Innate Immunity. *J Fungi (Basel)*. 2019 May 9; 5(2): pii: E37. PMID: 31075836. PMCID: PMC6617080. doi: 10.3390/jof5020037
38. Cavaillon J-M, Adib-Conquy M. Bench-to-bedside review: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Crit Care*. 2006; 10(5): 233. PMID: 17044947. PMCID: PMC1751079. DOI: 10.1186/cc5055
39. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*. 2007 Jun 21; 447(7147): 972-8. PMID: 17538624. Doi : 10.1038/nature05836
40. Rasid O, Cavaillon J-M. Compartment diversity in innate memory reprogramming. *Microbes Infect* 2018 Mar; 20(3): 156-65. PMID: 29287986. doi: 10.1016/j.micinf.2017.12.008
41. Cluff LE. Effects of lipopolysaccharides (endotoxins) on susceptibility to infection. *J Infect Dis*. 1970 Sep; 122(3): 205-15.
42. Chedid L, Parant M. *Hypersensitivity and tolerance to endotoxins*. In: Kadis S, Weinbaum G, Aji SJ, eds. Microbial Toxins. New York: Academic Press; 1971.
43. Boraschi D, Italiani P. Innate Immune Memory: Time for Adopting a Correct Terminology. *Front Immunol*. 2018 Apr 19; 9: 799 PMID: 29725331. PMCID: PMC5917086. doi: 10.3389/fimmu.2018.00799
44. Uthayakumar D, Paris S, Chapat L, Freyburger L, Poulet H, De Luca K. Non-specific Effects of Vaccines Illustrated Through the BCG Example: From Observations to Demonstrations. *Front Immunol*. 2018 Dec 4; 9: 2869. PMID: 30564249. PMCID: PMC6288394. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869

45. Cassone A. The Case for an Expanded Concept of Trained Immunity. *MBio*. 2018 May-Jun; 9(3): e00570-18. PMID: 29789368. PMCID: PMC5964355. doi: 10.1128/mBio.00570-18
46. Rappuoli R, Santoni A, Mantovani A. Vaccines: An achievement of civilization, a human right, our health insurance for the future. *J Exp Med*. 2019 Jan 7; 216(1): 7–9. PMID: 30510147. PMCID: PMC6314523. doi: 10.1084/jem.20182160
47. Haks MC, Bottazzi B, Cecchinato V, De Gregorio C, Del Giudice G, Kaufmann SHE, et al. Molecular Signatures of Immunity and Immunogenicity in Infection and Vaccination. *Front Immunol*. 2017 Nov 15; 8: 1563. PMID: 29204145. PMCID: PMC5699440. doi: 10.3389/fimmu.2017.01563

УДК 612.017.11: 615.371: 001.18

### **ОБУЧЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ**

#### **КАК ОСНОВА НОВЫХ СТРАТЕГИЙ В РАЗРАБОТКЕ ВАКЦИН**

**Елисеева И. В., Бабич Е. М., Ждармова Л. А., Белозерский В. И., Колпак С. А.**

**Резюме.** Обзорная статья посвящена новым возможностям рационального проектирования вакцин, которые открываются благодаря усовершенствованию знаний о взаимодействии патоген-хозяин и механизмы иммунной системы. На протяжении последнего десятилетия многочисленные исследования привели к пересмотру парадигмы в иммунологии.

Оказывается, клетки врожденного иммунитета могут образовывать иммунологическую память, подобную той, которая наблюдается в адаптивном иммунитете и соответствует механизмам защиты низших организмов (включая археи, бактерии, беспозвоночных и растений), что повышает их стойкость к реинфекции. Явление усиления резистентности врожденной иммунной системы к реинфекции получило название обученный (тренированный) иммунитет или врожденная иммунная память. Подобное усиление функции врожденного иммунитета описано также у позвоночных, млекопитающих и у людей.

В основе обученного иммунитета лежит функциональное перепрограммирование врожденных иммунных клеток за счет активации рецепторов распознавания образов, что приводит к усиленным неспецифическим антимикробным реакциям при повторной встрече с микробами. Во время индукции обученного иммунитета клетки через столкновение с воспалительными стимулами подвергаются функциональному и транскрипционному перепрограммированию в направлении повышенной активации и развития измененных ответов на последующие стимулы. Тренированный иммунитет может индуцироваться различными инфекционными или неинфекционными агентами, а именно: LPS,  $\beta$ -глюкан, хитин, окисленный липопротеин низкой плотности (oxLDL)), а также вирусы или даже паразиты считаются мощными индукторами врожденной иммунной памяти.

Врожденные иммунные клетки – моноциты, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки – могут обеспечивать защиту от некоторых инфекций в моделях вакцинации независимо от лимфоцитов. В литературе описаны неспецифические защитные эффекты БЦЖ, коревой вакцины, пероральной вакцины против полиомиелита, экспериментальных вакцин – живой аттенуированной коклюшной вакцины BPZE1, пероральной живой аттенуированной вакцины *Salmonella typhi Ty21a* и других вакцин, которые связывают с тренированным иммунитетом. Установлено много фактов перекрестной защиты между инфекциями с разными патогенами. Получены данные экспериментальных исследований, которые показывают, что прайминг мышей с микробными лигандами рецепторов распознавания образов может защитить от последующей летальной инфекции.

Растущее число исследований свидетельствует о том, что эпигенетическое программирование лежит в основе врожденной иммунной толерантности. Тренированный иммунитет может также сыграть значительную роль в поддержке разных нарушений: в индукции и/или поддержании аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, в возникновении разных губительных процессов, связанных с развитием атеросклероза, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний.

Поскольку тренированный иммунитет является важным для защиты организма и ответов на вакцину, модуляция тренированного иммунитета – перспективное направление новых вакцинных подходов, методов лечения и терапевтических целей: потенцирования обученного иммунитета может защитить от вторичных инфекций и обратных иммунотолерантных состояний, лечения иммунодефицитов. Возможность использования силы адаптационного потенциала лимфоидного и миелоидного клеточно-опосредованного врожденного иммунитета необходимо рассматривать при разработке вакцинных адъювантов следующего поколения.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, иммунологическая память, разработка вакцин.

UDC 612.017.11:615.371:001.18

### Trained Innate Immunity as the Basis for New Strategies in Vaccine Development

Yelyseyeva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozersky V. I., Kolpak S. A.

**Abstract.** The review article deals with new possibilities of rational design of vaccines. Such possibilities are opened by improving knowledge about pathogen-host interactions and mechanisms of the immune system. During the last decade, numerous studies have led to a revision of the paradigm in immunology.

It turns out that innate immune cells can create immunological memory similar to that observed in adaptive immunity and appropriate mechanisms for the protection of lower organisms (including archaee, bacteria, invertebrates and plants), which increases their resistance to reinfection. The phenomenon of increasing the resistance of the innate immune system to re-infection was called trained immunity or innate immune memory. A similar enhancement of the function of innate immunity is also described for vertebrates, mammals, and humans.

The basis of the trained immunity is the functional reprogramming of the innate immune cells by pattern recognition receptors activating, which results in enhanced non-specific antimicrobial responses when re-encountered with the microbes. During the induction of trained immunity, due encounters with inflammatory stimuli, the cells undergo functional and transcriptional reprogramming toward increased activation and development of altered responses to subsequent stimuli.

Trained immunity can be induced by various infectious or non-infectious agents, namely: LPS,  $\beta$ -glucan, chitin, oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)), as well as viruses or even parasites are considered as potent inducers of innate immune memory. Innate immune cells (monocytes, macrophages, dendritic cells, NK cells) can provide protection against some infections in vaccination models regardless of lymphocytes. The literature describes nonspecific protective effects of BCG, measles vaccine, oral polio vaccine, and experimental vaccines, such as the live attenuated goiter's BPZE1 vaccine, the oral live attenuated Salmonella Typhi Ty21a vaccine, and other ones, the effect of which is associated with trained immunity. Many facts of cross-protection between infections with different pathogens have been accumulated.

Experimental studies have shown that priming mice with microbial ligands of pattern recognition receptors can protect against subsequent lethal infection. The data of growing body of research suggest that epigenetic reprogramming underlies innate immune tolerance.

Trained immunity can also play a significant role in supporting various disorders: induction and / or maintenance of autoimmune and auto-infectious diseases, appearance of various harmful processes that are associated with the development of atherosclerosis, diabetes, neurodegenerative diseases.

Since trained immunity is important for protecting of the human body and responses to the vaccine, trained immunity modulation is a promising direction for new vaccine approaches, therapies and therapeutic goals like: potentiation of trained immunity can protect against secondary infections and invasive immunotolerant states, and treatment of immunodeficiencies.

The possibility of using of the force of the adaptive potential of lymphoid and myeloid cell-mediated innate immunity should be considered in the development of next-generation vaccine adjuvants.

**Keywords:** innate immunity, immunological memory, development of vaccines.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 07.06.2019 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування