

Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности

Б. В. Каральник^{*1,2}, Б. И. Алимбекова², Л.Т. Ералиева³

¹ Научное медицинское общество, г. Алматы

² Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, филиал Национального центра общественного здравоохранения Республики Казахстан

³ Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан

Резюме

Актуальность проблемы защиты от Covid-19 с помощью БЦЖ-вакцинации имеет важное значение не только для коронавирусных инфекций и должна рассматриваться с общебиологических и иммунологических (система врожденного иммунитета) позиций. **Цель.** На основе анализа известных научных фактов обсудить роль липидных компонентов и некоторых вакцин в стимуляции системы врожденного иммунитета, в частности – в индукции гетерологического иммунного ответа и защиты от различных патогенов, включая SARS-Cov-19. **Заключение.** Анализ данных 51 научной публикации, включающей результаты исследований с применением различных методов от иммунологических (*in vitro* и *in vivo*) до эпидемиологических, выявил реальные возможности гетерологической защиты от различных инфекций с помощью иммунизации БЦЖ и, по некоторым данным, коревой вакциной. Одновременно с этим возник ряд пока остающихся неясными вопросов: какова длительность гетерологической защиты; каково оптимальное время введения BCG по отношению к периоду вспышки опасной инфекции, урон от которой необходимо уменьшить. Проанализированные в обзоре материалы обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований и возможность использования уже накопленных данных для защиты, в первую очередь лиц из групп риска, от опасных инфекций, особенно в период, когда вакцин против них еще нет. Проведенный анализ позволяет также ожидать развития нового направления – системной вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: инфекции, коронавирусы, Covid-19, вакцина, профилактика, БЦЖ, липиды, врожденный иммунитет

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Каральник Б. В., Алимбекова Б. И., Ералиева Л.Т. Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 18–24. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>.

Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities

BV Karalnik^{*1,2}, BI Alimbekova², LT Eralieva³

¹ Scientific Medical Society, Almaty, Republic of Kazakhstan

² Kh. Zhumatov Scientific Center of Hygiene and Epidemiology, branch of National Center for Public Health, Republic of Kazakhstan

³ National Scientific center of Phthisiopulmonology Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance. The relevance of protection against SARS-Cov-19 by means of BCG vaccination is important not only with respect to coronavirus infections. That issue should be considered in light of overall biological and immunological pillars (innate immunity system). **Aims.** To consider the role of the lipid components and certain vaccines in stimulation of the innate immunity system, in particular, in induction of the heterogenous immune response and protection against various pathogens, including Covid-19, based on analysis of known scientific facts. **Conclusions.** The relevant database has been analyzed (51 scientific publications), including studies with application of various methods from immunological tests (*in vitro* and *in vivo*) to epidemiological trials. The analysis revealed the meaningful potential of heterogenous protection against various infections by means of BCG immunization, and according to some data, measles vaccine capacity. Simultaneously on the basis of performed analysis, the following issues that so far remained unclear have been identified: what is the duration of heterogenous protection; what is the optimal timing for BCG administration as related to the outbreak period of dangerous infection for the sake of decrease of its harm. The analyzed materials of that review substantiate the rationale for further continuation of the scientific studies and possibility for application of already accumulated data in order to protect, primarily the risk groups, against dangerous infections, especially in the timeframe when no relevant vaccines are available. Besides, the conducted review serves as the leverage for expected development of the new preventive medicine dimension – the systemic vaccine prophylaxis.

* Для переписки: Каральник Борис Вольфович, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научного медицинского общества г. Алматы, Республика Казахстан. +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104. © Каральник Б. В. и др.
 ** For correspondence: Karalnik Boris V., Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher of Scientific Medical Society, Almaty, Republic of Kazakhstan. +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104. ©Karalnik BV et al.

Key words: infections, coronaviruses, Covid-19, vaccines and prophylaxis, BCG, lipids, innate immunity
No conflict of interest to declare.

For citation: Karalnik BV, Alimbekova BI, Eralieva LT. Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 18–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>.

Введение

Семейство коронавирусов включает многочисленные виды патогенов животных и человека. Ранее человечество уже столкнулось с такими инфекциями, как SARS (тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV) и ближневосточный респираторный синдром MERS, вызванный MERS-CoV. С конца 2019 г., когда появились заболевания Covid-19 (вызванные вскоре идентифицированным SARS-CoV-2.), актуальность коронавирусных инфекций, способов их профилактики и лечения резко возросла. Растущий интерес к этому вирусу обусловлен его значительным потенциалом изменчивости (способность быстро осваивать новых хозяев и передаваться от человека человеку), огромным уроном, наносимым человеческой популяции и экономике.

Разработка противовирусных стратегий должна учитывать все характеристики нового коронавируса, в том числе мутационную изменчивость вирусов этого семейства и их влияние на иммунную систему человека. Например, изучение на одном из ранее известных CoV механизма мутагенеза неструктурного белка 14, участвующего в противодействии противовирусному ответу хозяина, показало, что подобные механизмы нужно принимать во внимание при разработке противовирусных стратегий для модуляции врожденного иммунного ответа [1]. Другой пример. Уже вскоре после начала пандемии SARS-CoV-2 американские исследователи провели сравнение заболеваемости и смертности от Covid-19 в странах с различной политикой БЦЖ-вакцинации. БЦЖ является аттенуированным штаммом *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*). Они пришли к заключению, что страны, не проводившие противотуберкулезную вакцинацию, пострадали более значительно [2]. В странах, в которых БЦЖ-вакцинацию начали проводить сравнительно недавно, смертность была высокой из-за незащищенности лиц старших возрастов. Результаты этого исследования некоторыми учеными были восприняты как предварительные. Но следует учесть, что влияние БЦЖ-вакцинации на заболеваемость и смертность от различных причин, включая инфекции, гетерологичные по отношению к туберкулезу, изучается давно. Поэтому продолжающие накапливаться данные многих исследований о гетерологичной протективной активности БЦЖ, видимо, нужно учитывать в разработке стратегий вакцинопрофилактики и, возможно, лечения различных инфекционных заболеваний, включая коронавирусные инфекции. В этом обзоре в широком плане

рассматриваются накопленные научные данные о влиянии BCG-вакцинации на взаимодействие возбудителей инфекций, включая коронавирусы, и макроорганизма, включая человека.

БЦЖ защищает не только от туберкулеза

БЦЖ – вакцинация в экспериментах защищала животных от вирусных, бактериальных и протозойных инфекций [3], хотя в некоторых экспериментальных моделях вирусных инфекций не вызывала неспецифическую защиту [4].

Вакцинация БЦЖ защищает людей не только от туберкулеза, но и от лепры и других нетуберкулезных микобактериальных инфекций [5]. В течение 3 и 6 лет после вакцинации БЦЖ обеспечивала профилактический эффект в отношении рецидивов простого герпеса у людей в 19 и 9% случаев соответственно [6]. Вакцинация БЦЖ защищала людей от экспериментальной инфекции ослабленным вакцинным штаммом вируса желтой лихорадки [7]. У младенцев с низкой массой тела в Гвинеи-Бисау после ранней вакцинации БЦЖ снижение смертности от всех причин, особенно в результате сепсиса новорожденных, респираторных инфекций и лихорадки, оказалось меньшим, чем у младенцев, не получивших БЦЖ [8]. Хотя дискуссия о роли БЦЖ-вакцинации в таких позитивных побочных эффектах не прекращается, о многих аналогичных данных позднее сообщил N. Curtis [9].

О важных не только в практическом, но и в фундаментальном отношении результатах недавно сообщили MLT Berendsen с соавт. [10]. Среди детей в возрасте от 4,5 до 36 месяцев наличие рубца БЦЖ в целом было связано со снижением смертности на 41%. Снижение смертности составило 66%, если у матери также был рубец БЦЖ, но только 8%, если у матери не было рубца БЦЖ. Следовательно, прошлое примирование матерей БЦЖ может иметь важное значение для влияния вакцинации БЦЖ на выживание ребенка. Обеспечение вакцинации БЦЖ среди матерей и детей может оказать значительное влияние на снижение уровня детской смертности. В общебиологическом аспекте приведенные результаты подтверждают также наследование приобретенных в онтогенезе признаков.

Брюшнотифозная Vi (антиген получен из *Salmonella Typhi* Ty2 4446 или *S. Typhi* Bathnagar)-полисахаридная вакцина снижала провоспалительные реакции на невакцинные (не Vi) микробные стимулы, но предшествующее введение БЦЖ уменьшало этот нежелательный побочный эффект [11]. Некоторые авторы сообщают, что БЦЖ, живая тривакцина «корь, краснуха, паротит»,

а также *Candida* могут защищать от SARS-Cov-2 лиц из группы высокого риска [12]. Многие исследователи на основании своих данных поддерживают эту гипотезу [13–16 и др.]. При этом некоторые авторы отмечают, что ряд вопросов (например, как влияет ранняя вакцинация БЦЖ на отдаленное по времени инфицирование вирусом, как долго сохраняется способность к гетерологическому ответу после вакцинации БЦЖ в период пандемии) требует проведения специальных исследований.

Введение БЦЖ в мочевой пузырь – предпочтительный метод лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [17 и другие]. Это – результат иммуномодулирующих свойств вакцины. БЦЖ и даже туберкулин оказывали некоторый положительный эффект при лечении папиллом [18,19]. Исходя из того, что БЦЖ является хорошим средством против вирусных и аутоиммунных заболеваний, IK Sharquie предполагает, что эту вакцину можно применить для лечения SARS-CoV-2 инфекции [20].

Наряду с вышеизложенным опубликована попытка альтернативного объяснения результатов гетерологической профилактической эффективности БЦЖ. Так, в странах с высокой младенческой смертностью значительный положительный эффект на показатель младенческой смертности могут оказать и другие факторы, например, пробиотики [21]. Но на основании данного результата предполагать роль пробиотиков в снижении младенческой смертности из-за расширения спектра иммунного ответа на вакцинацию нельзя: любые факторы, укрепляющие здоровье, будут снижать показатель смертности младенцев. Проведенный ВОЗ независимый мета-анализ показал, что БЦЖ и вакцины против кори сокращают общую смертность больше, чем это можно было бы ожидать, благодаря их воздействию на заболевания, для профилактики которых их разработали и применяют [22].

Врожденный иммунитет и активационные особенности БЦЖ

Расширенный спектр ответа на антигенный стимул является свойством системы врожденного иммунитета. Очевидно, что исследования роли врожденного иммунитета в активации гетерологического ответа на вакцинацию следует продолжать. Немалую роль в таких исследованиях играют экспериментальные модели *in vitro*. Например, в такой модели изучили тренировку моноцитов наиболее часто используемыми активаторами врожденного иммунитета – β -глюканом, БЦЖ и окисленным липопротеином низкой плотности (oxLDL). Были получены важные результаты: воздействие БЦЖ и oxLDL привело к увеличению продукции активных форм кислорода, а β -глюкана, напротив, привело к их снижению. Увеличение активных форм кислорода отражает активацию врожденного иммунитета при воздействии БЦЖ и oxLDL путем развития тренированного иммунитета [23].

БЦЖ индуцирует память врожденной иммунной системы [7,24–26]. Этот феномен, заключающийся

в развитии гетерологических иммунных ответов и развитии иммунной памяти, получил название «тренированный иммунитет (training immunity)». При развитии тренированного иммунитета в результате БЦЖ-вакцинации происходит эпигенетическое перепрограммирование реакции моноцитов [27,28 и др.]. Введение БЦЖ вызывает устойчивые изменения в иммунной системе, связанные с неспецифическим ответом на инфекции, как на уровне тренированного иммунитета, так и на уровне гетерологических ответов Th1/Th17. Гетерологическая продукция Th1 (IFN- γ) и Th17 (IL-17 и IL-22) иммунных ответов на немикобактериальную стимуляцию моноцитов оставалась сильно повышенной даже через год после вакцинации младенцев БЦЖ [29]. У неонатально вакцинированных БЦЖ младенцев уменьшается продукция противовоспалительных цитокинов. Это подтверждает гипотезу о модуляции этой вакциной врожденной системы иммунитета [30].

Недавно высказано соображение, что в клинических испытаниях влияния БЦЖ на иммунный ответ к гетерологическим антигенам важно учитывать количество использованных доз БЦЖ, что пока не изучено [31]. Видимо, целесообразно считаться и с возможностью штаммовых особенностей вакцины БЦЖ разных производителей. Роль штаммовых особенностей возбудителя продемонстрирована на примере оспенных вакцин: штаммы оспенной вакцины, такие как Vaccinia или Vaccinia Ankara, могут оказывать *in vitro* противоположный эффект на стимулированный невакцинным антигеном тренированный иммунитет человеческих моноцитов [32]. Возможно, результаты, полученные в этой (не БЦЖ) модели, проливают некоторый свет на различную эффективность гетерологической защиты (например, смертность от разных причин) при использовании в разных странах БЦЖ различных производителей из разных вакцинных штаммов).

Известно, что коронавирусы подавляют врожденный противовирусный иммунитет. Это четко показано на моделях культур макрофагов при определении продуцируемых ими провоспалительных цитокинов, в частности, ключевого элемента системы врожденного иммунитета – интерферона β при изучении ответа на вирулентные для человека вирусы острого тяжелого респираторного синдрома [33], восточно-средиземноморского респираторного синдрома [34] и при изучении SARS-Cov-2 [35]. Эти результаты подтверждают целесообразность стимуляции системы врожденного иммунитета при коронавирусных инфекциях, хотя при этом важно избежать развития цитокинового супершторма, для чего, очевидно, необходимо дальнейшее проведение специальных исследований [36].

Значение липидов и содержащих их структур в побочных позитивных эффектах БЦЖ-вакцинации

Применяющиеся до настоящего времени вакцины были разработаны и уже более 200 лет

применяются для борьбы с конкретными инфекциями. Очень тщательно исследуются возможные редкие побочные негативные эффекты вакцинации. Но побочные позитивные эффекты вакцинации до сих пор в официальных документах оценивать не принято – ни в одной инструкции к производимой вакцине о них даже не упоминается. Тем не менее БЦЖ давно и хорошо известна как активатор иммунного ответа на различные антигены: она входит в состав полного адьюванта Фрейнда, часто используемого в экспериментальной иммунологии.

Еще в 1981 г. было показано, что БЦЖ, по сравнению с другими микобактериями, стафилококками и коринебактериями различных видов, обладает наиболее богатым составом фосфолипидов, которые индуцируют у иммунизированных кроликов наиболее широкий ответ антител к фосфолипидам различных изученных в работе бактерий [37]. Иммуноактивные свойства липидов известны. Клетки врожденной системы иммунитета располагают рецепторами, распознающими молекулярный образ патогена (PAMP), в частности, различные липиды и структуры, их содержащие: липополисахарид (ЛПС) – лиганд для TLR4, липопротеины, липотейхоевые кислоты, гликолипиды, липоарабиноманнан – для TLR2, диациллированные липопептиды – для TLR2/6, триациллипептиды – для TLR2/1, мономерный ЛПС – для CD14 [38,39]. Они относятся к мощным индукторам тренированного иммунитета [40]. Бактериальные или синтетические липиды, в смеси с антигенами или конъюгированные с ними, проявляют адьювантные свойства, стимулируя системные или локальные иммунные ответы слизистых при разных путях введения вакцин [41], активируя при этом систему врожденного иммунитета [42]. Два липидсодержащих адьюванта лицензированы ВОЗ: Al(OH)₃+AS04 (3-О-дезацил-4-монофосфорил А), полученный из *S. minisotae*, и MF59 (эмульсия масла в воде). AS04 входит в состав двух вакцин – одной из папилломавирусных и одной из гепатитных В [43,44]. При применении этих вакцин был продемонстрирован высокий иммуногенный эффект AS04. Этот липидный адьювант в опытах на мышах индуцировал экспансию и мобилизацию факторов врожденного иммунитета [45]. Монофосфорил липид А в эксперименте усиливает иммуногенность живой вакцины *Francisella tularensis*, авторы расценивают это как шаг в направлении создания субъединичной вакцины против туляремии [46]. Изучение протективной активности против вируса гриппа А бактериальной везикулы, содержащей модифицированный липид А, показало значительную защиту мышей от смертельной дозы пандемических вирусов H1N1, PR8, H5N2 и высокопатогенных вирусов H5N1 [47]. Этот результат также демонстрирует широкий спектр гетерологической защиты, обеспечиваемой липидом А. Монофосфорил липид А в комбинации с олигодезоксинуклеотидом обеспечивает улучшение не только гомо-, но и гетерологической защиты

от гриппа при иммунизации коммерческой гриппозной лизатной вакциной [48].

Липид А находится как бы в сердцевине врожденного иммунитета. В зависимости от своей структуры липид А и его дериваты обладают или токсическими свойствами, или действуют как мощный активатор врожденной иммунной системы хозяина через Toll-подобный рецептор 4/комплекс рецепторов миелоидного фактора дифференцировки 2 (TLR4 / MD-2) [49].

Приведенные факты демонстрируют широкие иммуноактивные свойства липидов, в частности, фосфолипидных структур, их активирующее влияние на систему врожденного иммунитета и в результате – на расширение спектра иммунного ответа. Это в значительной степени объясняет обеспечение гетерологического ответа на различные вакцины, исходно предназначенные для защиты от конкретных инфекций, если такие вакцины используют в сочетании с предварительным или одновременным введением BCG, чрезвычайно богатой фосфолипидами. Конечно, установленное значение липидов в активации системы врожденного иммунитета не исключает возможности сходной активности других факторов, например, коревой вакцины [12,22].

Заключение

Понимание и использование множества факторов, влияющих на качество вакцин, привело к созданию комплексного направления вакцинологии – системной вакцинологии. В последние годы она проходит замечательный путь: от акцента на ключевую роль иммуногена и разработки метода обратной вакцинологии к четкому пониманию важности роли иммуногена в обязательном сочетании с ролью адьювантов и путей доставки антигена. Разработка новых составов вакцин, включающих компоненты, активирующие необходимым образом систему врожденного и адаптивного иммунитета, и эффективных путей доставки иммуногена, должна обеспечить не только более активный ответ, но и развитие более долговременной иммунной памяти. Основанные на уже установленных характеристиках тренированного иммунитета вакцины, несомненно, будут способствовать расширению как формул вакцин, так и спектра их протективной активности [50].

Дополнительные возможности открываются, в частности, благодаря накапливающимся данным о стимуляции гетерологических иммунных ответов некоторыми известными и лицензированными вакцинами (БЦЖ, коревая вакцина). Расширение возможностей обусловлено более глубоким пониманием функций и роли врожденного иммунитета и увеличивает потенциал иммунопрофилактики более широкого спектра инфекций, особенно в период, когда новая инфекция появилась, а вакцины еще нет. Такое понимание расширяет также возможности лечебного применения вакцин.

В перспективе, очевидно, нужно будет учитывать и особенности микробиома конкретного человека, поскольку «гемопозитические и негемопозитические клетки врожденной иммунной системы стратегически расположены на границе между хозяином и микробиомом» [52]. Углубляются представления и о возможной роли генетических рекомбинаций между возбудителями и человеком и их влиянии на результаты вакцинации [53,54]. Все это в дальнейшем позволит сделать очередные шаги

Материалы данного обзора также позволяют надеяться на эффективность такого подхода.

1. Becares M, Pascual-Iglesias A, Nogales A, et al. Mutagenesis of coronavirus nsp14 reveals its potential role in modulation of the innate immune response. *J. Virol.* 2016;90:5399–5414. doi:10.1128/JVI.03259-15.
2. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality GHJ for Covid-19: the epidemiological study. *BMJ Yale med R.* doi.org/10.1101/2020.03.24.200429373.
3. Freyne B, Marchant A, Curtis N. BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: intervention studies in animal models infection diseases. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015;109(1):52–61. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru1197>.
4. de Bree C, Marjijnssen RJ, Kel JM, et al. Bacillus Calmette–Guérin-induced trained immunity is not protective for experimental influenza A/Anhui/1/2013(H7N9) infection in mice. *Front. Immunol.* 2018; Pub. 30 April. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00869>.
5. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Nontuberculous Mycobacterial Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases.* 2018;218(5):679–687. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy207>.
6. Hippmann G, Weckeli M, Rosenkranz AR, et al. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination//Wien Klin Wochenschr. 1992;104(7):200–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523844> PMID:1523844 er/1_BCG_report_revised_version_online.pdf
7. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host et Microbe.* 2018;23(1):89–100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>.
8. Aaby, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination-at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *Pediatr. Infect. Dis. Journ.* 2011;204:245–252. doi:10.1093/infdis/jir240
9. Curtis N. BCG vaccination and all cause neonatal mortality. *Pediatr. Infect. Dis. Journ.* 2019;38(2):195–197. DOI: 10.1097/INF.0000000000002230.
10. Berendsen MLT, Bjerregaard ChO, Bles P, et al. Maternal priming Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine scarring in mothers enhances the survival of their child with a BCG vaccine scar. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2020;9:166–172. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy142> Published: 03 February 2019.
11. Blok BA, Arts RJW, van Crevel R, et al. Differential effects of BCG vaccine on immune responses induced by Vi polysaccharide typhoid fever vaccination: an explorative randomized trial. *Eur J Clin Microb Infect Dis.* 2020; 39:1177–1184. doi.org/10.1007/s10096-020-03813-y. Accepted: 12 January 2020 / Published online: 17 February.
12. Salman S, Saleem ML. Routine immunization may protect childhood against COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; Mar 25 (1-serial number 5):11–13. doi:10.21608/jcbr.2020.mar 25 doi:10.1016/j.mehy.2020.109689. PMID:PMC727057979 PMID:32240961.
13. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med Hypotheses.* 2020; Apr 6. PMID:PMC7136957 <https://doi.org/1.10.1016/j.mehy.2020.109707>
14. Dayal D, Gupta S. Connecting BCG vaccination and COVID-19. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20053272>
15. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Publ. shed Online April 30, 2020; https://doi.org/10.1016/j. doi.org/10.1016 https://S0140-6736(20)31025-4*
16. Macedo A, Febra C. Relation between BCG coverage rate and COVID-19 infection worldwide. *Med Hypotheses* 2020;142:109816. PMID:PMC7201219 PMID:32408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.109816>
17. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, et al. Immunotherapy for bladder cancer//Res Rep Urol 2015;7:65–79. doi.org/10.2147/rru.s63447
18. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Al-Nuaimy AA, et al. Bacille Calmette–Guérin immunotherapy of viral warts//Saudi Med J. 2008; 29(4):589–593.

22

19. Sharquie KE, Al-Rawi J, Nuaimi A, et al. Tuberculin as Intraleosomal Therapy for Viral Warts – Single-Blind, Split, Placebo, Controlled Study. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2016; 6(5):191–198. <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2016.65024>
20. Sharquie IK. BCG is a Good Immunotherapeutic Agent for Viral and Autoimmune Diseases: Is it a New Weapon against Coronavirus (COVID-19)? *Electronic Journal of General Medicine* 2020; 17(6):em229 e: 2516–3507. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7892>.
21. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India//*Nature*. 2017;(548):407–412.
22. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;(355):1–70.
23. Bekkering S, Blok BA, Joosten LAB, et al. In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clin vaccine immunol*. 2016. Doi: 10.1128/CVI.00349-16
24. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via genetic reprogramming of monocytes. *PNAS*. October 23, 2020;109:17537–17542. doi.org/10.1073/pnas.1202870109.
25. Flanagan KL, van Crevel R, Curtis N, et al. Optimize Network. Heterologous («nonspecific») and sex-differential effects of vaccines: epidemiology, clinical trials, and emerging immunologic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2013;57:283–289.
26. Goodridge HS, Ahmed SSI, Curtis N, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Publ 09 May 2016;Nature Reviews Immunology*. 2016; 16:392–400.
27. Arts RJW, Netea MG. Epigenetic rewiring of monocytes in BCG vaccination. In: *The value of BCG and TNF in autoimmunity (Second Edition)*. Ed.: Faustman DL. Chapter 8 ELSEVIER Academic Press 2018;109–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814603-3.00008-2>
28. O'Neil LAJ, et al, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20:335–337 <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>.
29. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Long-Lasting Effects of BCG Vaccination on Both Heterologous Th1/Th17 Responses and Innate Trained Immunity. *J. Immune* 2014;6:152–158.
30. Freine B, Donath S, Kaya G, et al. Neonatal BCG vaccination influences cytokine responses to Toll-like receptor ligand and heterologous antigens. *J. Inf Dis*. 2018; 217(11):798–1808. doi.org/10.1093/infdis/jiy069
31. Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. *Pharmazie*. 2020;75(4):159. Apr. 6 2020. doi: 10.1691/ph.2020.0444.
32. Blok BA, Jensen KJ, Aaby P, et al. Opposite effects of Vaccinia and modified Vaccinia Ankara on trained immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):449–456. DOI:10.1007/s10096-018-03449-z PMID: 30719592
33. Cheung CHY, Poon LLM, Ng JHY, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. virol*. 2005; doi:10.1128/jvi.79.12.7819-7826.2005
34. Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol*. 2013;94(12): First Publ 01 December 2013. doi.org/10.1099/vir.0.055533-0. <https://doi.org/10.1099/vir.0.055533-0>.
35. Chu H, Chan J Fuk-Woo, Yuen T. TSZ-Tai, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-Co with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14–e23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5) Get rights and content
36. Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors; the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Available online 1 July 2020. In Press <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.
37. Каральник Б. В., Разбаш М. П., Ахметова Е. А. Фосфолипидные антигены бактерий и их таксономическое значение. *Журнал Гигиены, Эпидемиологии, Микробиологии и Иммунологии*. Прага. 1981.25 (2):163–170.
38. Ахметова Н. К., Кимилевский М. В. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противои инфекционный. Москва: Практическая медицина; 2008. 256 С.
39. Петров Р. В., Хаустов Р. М. Иммуногены и вакцины нового поколения. Москва: «ГЭОТАР-Медиа»; 2011. 608 С.
40. Rusek P, Wala M, Druszczyńska M, et al. Infectious agents as stimuli of trained innate immunity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2):456. doi.org/10.3390/ijms19020456.
41. Bartlett S, Skwarczynski M, Toth I. Lipids as activators of innate immunity in peptide vaccine delivery. *Current Med Chemistry*. 2018. <https://doi.org/10.2174/0929867325666181026100849>.
42. Giannini SL, Hanon PM, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 14 August 2006; 24(33–34):5937–5949. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
43. Levie K, Gjørup I, Skinhoj MA. 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix B in healthy young adults. *Scand. J. Infect. Dis*. 2002; 34(8):610–614. Publ. online: 08 Jul 2009 <https://doi.org/10.1080/00365540110080881>
44. Boland G, Beran J, Lievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine*. 2004; 23(3):316–320. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.006>.
45. Hernandez A, Bohannon JK, Luan L, et al. The role of MyD88-and TRIF-dependent signaling in monophosphoryl lipid A-induced expansion and recruitment of innate monocytes//*J. Leukocyte Biology*. 2016;100(6):1311–1322. doi.org/10.1189/jlb.1A0216-072R.
46. Richard K, Mann BJ, Qin A, et al. Monophosphoryl lipid A enhances efficacy of Francisella LVS-cationic nanoparticle subunit vaccine against F. tularensis Schu S4 challenge by augmenting both humoral and cellular immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2017; 24(3):e00574–16. DOI:10.1128/cvi.00574-16.
47. Bae E-H, Seo SH, Rim C, et al. Bacterial outer membrane vesicles provide broad-spectrum protection against Influenza virus infection via recruitment and activation of macrophages. *J. innate immun*. 2019; 1:316–329. <https://doi.org/10.1159/000494098>.
48. Eun-JuKo, Lee Y, Lee Y-T, et al. MPL and CpG combination adjuvants promote homologous and heterosubtypic cross protection of inactivated split influenza virus vaccine. *Antiviral Research*. 2018; 156:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.06.004>.
49. Molinaro A, Holst O, Di Lorenzo F, et al. Chemistry of Lipid A: At the Heart of Innate Immunity. *Chemistry Europe*. 2014; 21(2). First publ. 29 October 2014. <https://doi.org/10.1002/chem.201403923>.
50. Sanchez-Ramon S, Conejero L, Netea MG, et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious formulation. *Front Immunol*. 2018; 9 Article 2936.
51. WHO, EUR/RC65/17 Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Досмупно на: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/283804/65wd17e_Rev1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf.
52. Thaïs ChA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;(535):65–74.
53. Сергеев В. П., Пальцев М. А. Физиология паразитизма и проблема биологической безопасности. Москва: Издательство «Медицина», Издательство «ШИК» 2008. 144 С.
54. Харченко Е. П. Распространенность генетических рекомбинаций между вирусами и человеком, возможное их влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;6:4–14.
55. O'Connor E, The J, Ashish M, et al. Bacillus Calmette G. (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Medicine. Future oncology*. 2020;16(19): commentary. Publ. Online 14 May <https://doi.org/10.1093/fon2020-0381-0381>.
56. Johnson BS, Laloraya M A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization. *tokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.

Reference

1. Becares M, Pascual-Iglesias A, Nogales A, et al. Mutagenesis of coronavirus nsp14 reveals its potential role in modulation of the innate immune response. *J. Virol*. 2016;90:5399–5414. doi:10.1128/JVI.03259-15.
2. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality GHJ for Covid-19: the epidemiological study. *BMJ Yale medR*. doi.org/10.1101/2020.03.24.200429373.
3. Freyne B, Marchant A, Curtis N. BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: intervention studies in animal models infection diseases. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2015;109(1):52–61. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru197>.
4. de Bree C, Marjijnissen RJ, Kel JM, et al. Bacillus Calmette-Guérin-induced trained immunity is not protective for experimental influenza A/Anhui/1/2013(H7N9) infection in mice. *Front. Immunol*. 2018; Publ. 30 April. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00869>.
5. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Nontuberculous Mycobacterial Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(5):679–687. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy207>.
6. Hippmann G, Weckell M, Rosenkranz AR, et al. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination//*Wien Klin Wochenschr*. 1992;104(7):200–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523844> PMID:1523844 er/1_BCG_report_revised_version_online.pdf
7. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host et Microbe*. 2018;23(1):89–100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>.
8. Aaby, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination—at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *Pediatr. Infect. Dis. Journ*. 2011;204:245–252. doi: 10.1093/infdis/jir240
9. Curtis N. BCG vaccination and all cause neonatal mortality. *Pediatr. Infect. Dis. Journ*. 2019;38(2):195–197. DOI: 10.1093/INF.0000000000002230.
10. Berendsen MLT, Bjerregård CHO, Bles P, et al. Maternal priming Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine scarring in mothers enhances the survival of their child with a BCG vaccine scar. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc*. 2020;9:166–172. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy142> Published: 03 February 2019.
11. Blok BA, Arts RJW, van Crevel R, et al. Differential effects of BCG vaccine on immune responses induced by Vi polysaccharide typhoid fever vaccination: an explorative randomized trial. *Eur J Clin Microb Infect Dis*. 2020; 39:1177–1184. doi.org/10.1007/s10096-020-03813-y. Accepted: 12 January 2020 /Published online: 17 February.
12. Salman S, Salem ML. Routine immunization may protect childhood against COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; Mar 25 (1-serial number 5):11–13. doi:10.21608/jcbr.2020. mar 25 doi:10.1016/j.mehy.2020.109689. PMID:PMC727057979 PMID:32240961.
13. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med Hypotheses*. 2020; Apr 6. PMID:PMC7136957 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109707>
14. Dayal D, Gupta S. Connecting BCG vaccination and COVID-19. *medRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20053272>
15. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Publ. shed Online April 30, 2020; https://doi.org/10.1016/ doi.org/10.1016 https:// S0140-6736(20)31025-4*

16. Macedo A, Febr C. Relation between BCG coverage rate and COVID-19 infection worldwide. *Med Hypotheses* 2020;142:109816. PMID:32408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.109816>
17. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, et al. Immunotherapy for bladder cancer//*Res Rep Urol* 2015;7:65–79. doi.org/10.2147/rru.s63447
18. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Al-Nuaimi AA, et al. Bacille Calmette-Guérin immunotherapy of viral warts//*Saudi Med J*. 2008; 29(4):589–593.
19. Sharquie KE, Al-Rawi J, Nuaimi A., et al. Tuberculin as Intraleisional Therapy for Viral Warts – Single-Blind, Split, Placebo, Controlled Study. *Jurnal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2016; 6(5):191–198. <https://doi.org/10.4236/jcda.2016.65024>
20. Sharquie IK. BCG is a Good Immunotherapeutic Agent for Viral and Autoimmune Diseases: Is it a New Weapon against Coronavirus (COVID-19)? *Electronic Journal of General Medicine* 2020; 17(6):em229 e: 2516–3507. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7892>
21. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India//*Nature*. 2017;(548):407–412.
22. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;(355):51–70.
23. Bekkering S, Blok BA, Joosten LAB, et al. In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clin vaccine immunol*. 2016. Doi: 10.1128/CVI.00349-16
24. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via genetic reprogramming of monocytes. *PNAS*. October 23. 2020;109:17537–17542. doi.org/10.1073/pnas.1202870109.
25. Flanagan KL, van Crevel R, Curtis N, et al. Optimizing the Heterologous («nonspecific») and sex-differential effects of vaccines: epidemiology, clinical trials, and emerging immunologic mechanisms//*Clin Infect Dis*. 2013;57:283–289.
26. Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Publi* 09 May 2016; *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16:392–400.
27. Arts RJW, Netea MG. Epigenetic rewiring of monocytes in BCG vaccination. In: *The value of BCG and TNF in autoimmunity (Second Edition)*. Ed.: Faustman DL. Chapter 8 ELSEVIER Academic Press 2018;109–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814603-3.00008-2>
28. O'Neil LAJ, et al, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20:335–337 <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>.
29. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Long-Lasting Effects of BCG Vaccination on Both Heterologous Th1/Th17 Responses and Innate Trained Immunity. *J. Immune* 2014;6:152–158.
30. Freine B, Donath S, Kaya G, et al. Neonatal BCG vaccination influences cytokine responses to Toll-like receptor ligand and heterologous antigens. *J. Inf Dis*. 2018; 217(11):798–1808. doi.org/10.1093/infdis/jiy069.
31. Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. *Pharmazie*. 2020;75(4):159. Apr. 6 2020. doi: 10.1691/ph.2020.0444.
32. Blok BA, Jensen KJ, Aaby P, et al. Opposite effects of Vaccinia and modified Vaccinia Ankara on trained immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):449–456. DOI:10.1007/s10096-018-03449-z PMID: 30719592.
33. Cheung CHY, Poon LLM, Ng IHY, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. virol*. 2005; doi:10.1128/jvi.79.12.7819-7826.2005.
34. Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol*. 2013;94(12): First Publ 01 December 2013. doi.org/10.1099/vir.0.055533-0. <https://doi.org/10.1099/vir.0.055533-0>.
35. Chu H, Chan J Fuk-Woo, Yuen T. Tsz-Tai, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-Co with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14–e23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5) Get rights and content
36. Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors; the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Available online 1 July 2020. In Press <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.
37. Karalnik BV, Razbasch MP, Ahmetova EA Phospholipid bacterial antigens and their taxonomic significance *Journal of Gigyene, Epidemiology, Microbiology and Immunology*. Praha. 1981;25(2):163–170 (In Russ.).
38. Akhmatova NK, Kimilevsky MV. Innate immunity antitumor and antiinfectious. *Moscow: Practical Medicine*; 2008:256 (In Russ.).
39. Petrov RV, Chaitov RM. Immunogens and vaccines of new generation. *Moscow: «Geotar-Media*; 2011:08 (In Russ.).
40. Rusek P, Wala M, Druszczyńska M, et al. Infectious agents as stimuli of trained innate immunity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2):456. doi.org/10.3390/ijms19020456.
41. Bartlett S, Skwarczynski M, Toth I. Lipids as activators of innate immunity in peptide vaccine delivery. *Current Med Chemistry*. 2018. <https://doi.org/10.2174/0929867325666181026100849>.
42. Giannini SL, Hanon PM, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 14 August 2006; 24(33–34):5937–5949. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
43. Levie K, Gjorup I, Skinhof MA. 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix B in healthy young adults. *Scand. J. Infect. Dis*. 2002; 34(8):610–614. Publ. online: 08 Jul 2009 <https://doi.org/10.1080/00365540110080881>
44. Boland G, Beran J, Lievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine*. 2004; 23(3):316–320. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.006>.
45. Hernandez A, Bohannon JK, Luan L, et al. The role of MyD88-and TRIF-dependent signaling in monophosphoryl lipid A-induced expansion and recruitment of innate immunocytes//*J. Leukocyte Biology*. 2016;100(6):1311–1322. doi.org/10.1189/jlb.1A0216-072R.
46. Richard K, Mann BJ, Qin A, et al. Monophosphoryl lipid A enhances efficacy of Francisella LVS-cationic nanoparticle subunit vaccine against F. tularensis Schu S4 challenge by augmenting both humoral and cellular immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2017; 24(3):e00574–16. DOI:10.1128/cvi.00574-16.
47. Bae E-H, Seo SH, Rim C, et al. Bacterial outer membrane vesicles provide broad-spectrum protection against Influenza virus infection via recruitment and activation of macrophages. *J. innate immun*. 2019; 1:316–329. <https://doi.org/10.1159/000494098>.
48. Eun-JuKo, Lee Y, Lee Y-T, et al. MPL and CpG combination adjuvants promote homologous and heterosubtypic cross protection of inactivated split influenza virus vaccine. *Antiviral Research*. 2018; 156:107–115 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.06.004>.
49. Molinaro A, Holst O, Di Lorenzo F, et al. Chemistry of Lipid A: At the Heart of Innate Immunity. *Chemistry Europe*. 2014; 21(2). First publ. 29 October 2014. <https://doi.org/10.1002/chem.201403923>.
50. Sanchez-Ramon S, Conejero L, Netea MG, et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious formulation. *Front Immunol*. 2018; 9 Article 2936.
51. WHO, EUR/RC65/17 Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/283804/65wd17e_Rev1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf.
52. Thaïs ChA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;(535):65–74.
53. Sergiev VP, Paltcev MA. Physiology of parasitism and biological safety problem. *Moscow: Mockery «Medicine», Mockery «SCHIK»* 2008. 144 (In Russ.).
54. Kharchenko EP. The occurrence of genetic recombination between viruses and human, it's possible influence on vaccination Epidemiology and vaccine prophylactic. 2019;18(6):4–14 (In Russ.).
55. O'Connor E, The J, Ashish M, et al. Bacillus Calmette G. (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Medicine. Future oncology*. 2020;16(19): commentary. Publ. Online 14 May. <https://doi.org/10.2217/fon2020-0381on-0381>.
56. Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.

Об авторе

- **Каральник Борис Вольфович** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научного медицинского общества г. Алматы, Республика Казахстан, Научного центра гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жумаева, филиал Национального центра общественного здравоохранения Республики Казахстан +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104.

Поступила: 05.06.2020. Принята к печати: 02.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Karalnik Boris V.** – Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher of Scientific Medical Society. Almaty, Republic of Kazakhstan, Kh. Zhumatov Scientific Center of Hygiene and Epidemiology, branch of National Center for Public Health. +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104.

Received: 05.06.2020. Accepted: 02.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.