

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ И COVID-19



В.Н. Зорина

ФГБУ Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Значительная часть осложнений COVID-19 и проявлений постковидного синдрома связана с аутоиммунными реакциями, вызываемыми SARS-CoV-2. Ключевым механизмом реализации аутоиммунитета при COVID-19 является молекулярная мимикрия, задействованная в развитии цитокинового шторма, системного мультиорганный гипервоспаления, эндотелиальной дисфункции, а также являющаяся триггером развития аутоиммунных заболеваний (аутоиммунной тромбоцитопении, аутоиммунного васкулита, синдрома Гийена–Барре, синдрома Миллера–Фишера, аутоиммунной нейропатии, аутоиммунного тиреоидита, ревматоидного артрита и других) после перенесенного COVID-19. В целом выявлено 59 общих иммунных детерминант в 80 эпитопах спайк-белка SARS-CoV-2 с 53 противовоспалительными белками, рецепторами, регулирующими пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также иммунный ответ. Обнаружено, что среди 37 белков вируса, только 8 не имеют иммуногенных участков, идентичных белкам человека. Перекрестное реагирование приводит к формированию более 15 отдельных типов аутоантител, включая антифосфолипидные антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину I, антитела к трансмембранному рецептору аденозина A2b, адипонектину, фосфатидилсерин-протромбиновые аутоантитела, антинуклеарные антитела, антитела к митохондриям M2, аутоантитела против интерферонов I типа и других цитокинов, хемокинов, компонентов комплемента и белков клеточных мембран. Формирующиеся при COVID-19 аутоантитела реагируют с антигенами клеток щитовидной железы, сердечной и скелетных мышц, легкого, суставов, печени, почек, головного и костного мозга, периферической нервной системы, кожи и жировой ткани, желудочно-кишечного тракта, яичек, глаза, а также с антигенами митохондрий, опосредуя развитие тяжелых осложнений заболевания и постковидного синдрома. Наличие 24 гомологичных пентапептидов с *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *H. influenzae* и *N. meningitidis* создает риск развития неэффективного иммунного ответа при вакцинации на фоне повышенного риска аутоиммунных осложнений. Необходимо обязательно учитывать феномен молекулярной мимикрии при разработке новых подходов к реабилитации и лечению COVID-19, а также при разработке и тестировании вакцин против SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** молекулярная мимикрия, COVID-19, SARS-CoV-2, аутоиммунитет, постковидный синдром, поствакцинальные осложнения.

## THE MOLECULAR MIMICRY AND COVID-19

Zorina V.N.

Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** A significant part of the complications of COVID-19 and manifestations of post-COVID syndrome is associated with autoimmune reactions caused by SARS-CoV-2. The key mechanism for enabling autoimmunity in COVID-19 results from molecular mimicry, which is involved in developing cytokine storm, systemic multiorgan hyperinflammation, endothelial dysfunction, also being a trigger for arising post-COVID-19 autoimmune diseases (autoimmune

---

**Адрес для переписки:**

Зорина Вероника Николаевна  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1,  
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.  
Тел.: 8 (812) 372-51-23.  
E-mail: nilimmun@yandex.ru

**Contacts:**

Veronika N. Zorina  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Bekhtereva str., 1, Golikov Research Center of Toxicology.  
Phone: +7 (812) 372-51-23.  
E-mail: nilimmun@yandex.ru

**Для цитирования:**

Зорина В.Н. Молекулярная мимикрия и COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 841–852. doi: 10.15789/2220-7619-TMM-8878

**Citation:**

Zorina V.N. The molecular mimicry and COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 841–852. doi: 10.15789/2220-7619-TMM-8878

© Зорина В.Н., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TMM-8878>

thrombocytopenia, autoimmune vasculitis, Guillain–Barré syndrome, Miller–Fisher syndrome, autoimmune neuropathy, autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis, etc.). Overall, there have been identified 59 common immune determinants in 80 epitopes of the SARS-CoV-2 spike protein and 53 anti-inflammatory proteins, receptors regulating cell proliferation, differentiation and apoptosis as well as immune response. It was found that among the 37 viral proteins, only 8 of them bear no immunogenic regions identical to human proteins. Cross-reactivity results in emergence of more than 15 distinct types of autoantibodies including antiphospholipid antibodies against cardiolipin and beta-2-glycoprotein I, antibodies specific to transmembrane adenosine receptor A2b, adiponectin, phosphatidylserine-prothrombin, antinuclear antigens, mitochondrial M2, type I interferons, and other cytokines, chemokines, complement components and cell membrane proteins. Autoantibodies formed during COVID-19 react to antigens of cells located in the thyroid gland, cardiac and skeletal muscles, lung, joints, liver, kidneys, brain and bone marrow, peripheral nervous system, skin and adipose tissue, gastrointestinal tract, testicles, eyes as well as mitochondrial antigens, mediating development of severe disease-related complications and post-COVID syndrome. The presence of 24 homologous pentapeptides with those found in *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *H. influenzae* and *N. meningitidis* poses a risk of developing ineffective vaccination immune response paralleled with higher risk of autoimmune complications. It is imperative to take into account the phenomenon of molecular mimicry while proposing new approaches for rehabilitation and treatment of COVID-19 as well as in development and testing of vaccines against SARS-CoV-2.

**Key words:** *molecular mimicry, COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmunity, post-COVID syndrome, post-vaccination complications.*

## Особенности патогенеза SARS-CoV-2 и аутоиммунные проявления вирусной инфекции

За последние 20 лет выявлено три случая появления нового коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром: SARS-CoV в 2003 г., MERS-CoV в 2012 г. и, наконец, SARS-CoV-2, вызывавший COVID-19, в 2019 г. [9]. В период с декабря 2019 г. по сентябрь 2022 г. в мире зарегистрировано более 600 млн случаев заражения SARS-CoV-2, более 6 млн зараженных умерло от инфекции или осложнений. Клиническое течение COVID-19 отличается крайней изменчивостью: у некоторых людей заболевание протекает бессимптомно, в то время как у других наблюдаются лихорадка, сухой кашель, anosmia и потеря вкуса, повышенная утомляемость, головная боль, ассоциированная с гиперсинтезом цитокинов воспалительная реакция, нарушения свертываемости крови, эндотелиальная дисфункция, сердечная аритмия, диарея, нарушения функции печени и почек, пневмония, приводящая к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и тяжелой дыхательной недостаточности [7, 8, 19, 26]. Первичная инфекция SARS-CoV-2 сопровождается системным высвобождением вирусной РНК (РНКемией), способствующей активации каскада реакций врожденного иммунного ответа и гиперактивации свертывания, приводящей к легочным и системным иммуноtromбозам, включая венозные локальные тромбозы [18].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (ACE-2) и трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), экспрессируемые пневмоцитами II типа и многими другими

типами клеток (в том числе сосудистого эндотелия), для того, чтобы обеспечить слияние оболочки с клеточной мембраной и проникнуть внутрь клетки. Кроме того, SARS-CoV-2 подавляет экспрессию ACE-2 в клетках-мишенях, прямо или опосредованно провоцируя избыточную выработку ангиотензина II, активацию воспалительной реакции, сужение просвета сосудов, избыточную пролиферацию клеток, разрыхление плотности стенок капилляров и экссудацию, что способствует распространению инфекции и приводит к развитию легочного фиброза [8].

COVID-19 ассоциирован с изменениями в субпопуляциях циркулирующих лейкоцитов и с массивным увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, особенно IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, TNF $\alpha$ , GM-CSF (с так называемым «цитокиновым штормом») [7, 8]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 также зафиксировано повышение уровней IL-2, IL-7, MIP-1 $\alpha$ , IP-10, MCP-1, IFN $\gamma$  [32]. Спровоцированный SARS-CoV-2 гиперсинтез цитокинов индуцирует выработку хемокинов, провоспалительных белков и активирует неконтролируемую воспалительную реакцию, что в конечном итоге может приводить к смерти от полиорганной недостаточности [7, 8].

Изменения наблюдаются и в клеточном звене иммунного ответа: значительно снижается количество NK и T-клеток при тяжелом COVID-19, выявляется меньше наивных T-клеток и индуцированных T-регуляторных (iTreg) клеток (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low+</sup>), способных подавить гипервоспаление, то есть в целом развивается вирус-индуцированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [32]. Выявлена активация экстрафолликулярных B-клеток у пациентов в критическом состоянии [15]. Отмечено нарушение субпопуляцион-

ного состава, изменения соотношения «регуляторных» и «провоспалительных» Tfh-клеток, а также снижение контроля за антителопродуцирующими В-клетками, аналогичное наблюдаемому при аутоиммунной патологии [2].

Способность SARS-CoV-2 вызывать гиперстимуляцию иммунной системы провоцирует формирование разнообразных антител с триггерными эффектами [8]. Очевидно, что далеко не все клинические проявления системного заболевания COVID-19 можно объяснить исключительно последствиями взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 с клеточными мембранами тканей, экспрессирующих ACE-2. В частности, развитие диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии часто сопровождается повышенными уровнями аутоантител к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину, что свидетельствует об участии аутоиммунной реактивности в патогенезе COVID-19. Многие клинические проявления поражений ЦНС, кожи, желудочно-кишечного тракта и других органов также связаны не с прямым воздействием SARS-CoV-2, а с аутоиммунными реакциями [19, 30].

Известно, что помимо генетической предрасположенности, значительную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют внешние триггеры, в том числе вирусная инфекция [9]. Среди вирусов, описанных в качестве триггеров аутоиммунных заболеваний: парвовирус В19, вирус Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса 6 типа, Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1), вирус гепатита А и С, а также возбудители краснухи, кори и эпидемического паротита. Установлено, что данные вирусы провоцируют развитие аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, первичный билиарный холангит, рассеянный склероз, полимиозит, увеит, пурпuru Шенлейна–Геноха, системный ювенильный идиопатический артрит, тиреоидит Хашимото, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1 типа и другие [8, 9, 19]. Известно, что ВИЧ, HTLV-1 и вирусный гепатит С вызывают аутоиммунные реакции, способствуя образованию аутоантител класса G (анти-Ro52, анти-Ro60 и других), антиядерных антител, анти-ДНК, анти-Sm-D и многих других [8]. Установлено, что как минимум два распространенных человеческих коронавируса (HCoV-229E и HCoV-OC43) ассоциированы с развитием рассеянного склероза; сообщалось о перекрестной иммунной реактивности Т-клеток с эпитопами миелина и с антигенами HCoV-229E [19]. При этом коронавирусы в принципе обладают чрезвычайно нейроинвазивными характеристиками и способны вызывать прямое повреждение центральной нервной системы через Т-клетки или активацию комплемента [30].

Ранее было высказано предположение, что тромбоцитопения, возникавшая у пациентов после заражения предыдущим эпидемическим коронавирусом (SARS-CoV-1), имеет иммунную природу. Были отмечены случаи перекрестной реактивности — у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (СКВ, синдром Шегрена, РА и другие) выявлен положительный результат при тестировании на наличие антител к антигену SARS-CoV-1, несмотря на отсутствие данной инфекции в анамнезе [19].

Установлено, что SARS-CoV-2 способствует возникновению аутоиммунных процессов даже в большей степени, чем другие вирусы. Описано множество случаев развития аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, аутоиммунного васкулита, синдрома Гийена–Барре и синдрома Миллера–Фишера, синдрома активации макрофагов, аутоиммунной нейропатии, аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, РА, СКВ и рассеянного склероза у переболевших COVID-19 [8, 14, 19, 32].

Известно, что многие вирусные инфекции могут вызывать аутоиммунные реакции через реализацию целого ряда механизмов, включая так называемое «распространение эпитопов», «активацию свидетеля», реакции перекрестного реагирования (молекулярная мимикрия), а также реакции на ранее скрытые антигенные детерминанты [32]. Согласно мнению ряда исследователей, в индукции аутоиммунного ответа SARS-CoV-2 ключевым механизмом является молекулярная мимикрия [8, 19].

Помимо специфического цитопатического эффекта, многие вирусы могут индуцировать реакции гиперчувствительности типа II и IV, и SARS-CoV-2, очевидно, не является исключением. Ныне описано множество теорий о том, как именно данный вирус опосредует гипертрофическое состояние. К примеру, предполагается, что повреждение сосудов за счет отложения иммунных комплексов может приводить к антителозависимому усилению репликации вируса в экспрессирующих Fc-рецептор клетках [32].

Не последнюю роль в патогенезе COVID-19 играет и выраженная нейтрофилия. Активация и высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), или нетоз, сопровождаемый выделением сети внеклеточных волокон (преимущественно состоящих из ДНК и хроматина), может также служить источником аутоантигенов, приводящих к аутоиммунным состояниям. Экскретируемая эластаза дополнительно провоцирует высвобождение пептидиларгининдеиминазы (PAD), усиливающих цитруллинирование собственных белков (в том числе гистонов), делая их аутореактивными [8].

Многочисленные данные демонстрируют вероятность формирования у больных COVID-19 более 15 отдельных типов аутоантител. У многих пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопровождавшимся образованием тромбов в различных органах, обнаружены антифосфолипидные антитела: у каждого второго обследованного выявлены связанные с фосфолипидным синдромом аутоантитела к кардиолипину (aCL) и бета-2-гликопротеину I ( $\beta$ 2GPI). Фосфатидилсерин-протромбиновые аутоантитела (PS-PT) также связаны с более высокой частотой тромбозов и выявлялись у каждого четвертого больного. У 10% больных с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 были обнаружены нейтрализующие аутоантитела против интерферонов I типа [8]. Помимо антифосфолипидных антител, у пациентов с COVID-19 выявлены антинуклеарные антитела (ANA), антитела к аннексину A2, цитокинам (GM-CSF, IL-6, IL-10), хемокинам, компонентам комплемента и белкам клеточных мембран, включая белки глии [15, 19]. Особую озабоченность вызывает способность формирующихся при COVID-19 аутореактивных антител преодолевать гематоэнцефалический барьер [14].

После успешной элиминации вируса SARS-CoV-2 из организма часто наблюдается ряд тяжелых осложнений, обусловленных вирус-индуцированным аутоиммунным ответом, сохраняющимся после острой фазы COVID-19, в виде персистирующих аутореактивных Т-клеток и антител [14]. Точного определения постковидного синдрома нет, но наиболее распространенными симптомами являются повышенная утомляемость (как результат дисфункции вегетативной нервной системы) и одышка, сохраняющиеся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19. Через 3 месяца у переболевших фиксируются рентгенологические отклонения в 71% случаев и нарушения функции легких в 25% случаев, притом что только 10% больных перенесли тяжелую пневмонию [33], что свидетельствует о реализации патологических процессов уже после острой вирусной инфекции. Другие стойкие симптомы могут сохраняться до шести месяцев и включают когнитивные и психические нарушения, боли в груди и суставах, учащенное сердцебиение, миалгию, нарушения обоняния и вкуса, кашель, головную боль, выпадение волос, бессонницу, свистящее дыхание, ринорею, мокроту, желудочно-кишечные и сердечные заболевания. Реже встречаются: озноб, приливы, боли в ушах и нарушения зрения. Описаны случаи структурных и метаболических нарушений головного мозга, ассоциированных со стойкими неврологическими симптомами, такими как потеря памяти, anosmia и утомляемость, при этом первоначальная тяжесть COVID-19 не играет суще-

ственной роли [33]. Появление множественных неврологических нарушений после COVID-19, включая хроническую усталость или двигательные расстройства, во многом напоминают так называемый «летаргический энцефалит», от которого пострадало более миллиона человек во время пандемии «испанки» 1918 г. [14].

Таким образом, явления аутореактивности играют ключевую роль в патогенезе COVID-19 и постковидного синдрома. Невозможно объяснить развитие аутоиммунных процессов только повышением доступности ранее «забарьерных» антигенов или изменениями состава циркулирующей крови в процессе развития массивного воспалительного процесса. Однако перекрестная реактивность, возникающая при гомологии аминокислотной последовательности эпитопов SARS-CoV-2 с тканевыми белками человека, остается не только важнейшим, но и наименее изученным фактором патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома [30].

## Роль молекулярной мимикрии в патогенезе COVID-19 и синдрома пост-COVID

Феномен молекулярной мимикрии описан еще в 60-х гг. прошлого века, когда было высказано предположение о том, что микроорганизмы могут ускользать от иммунного надзора, поскольку их поверхностные белки по структуре сходны с белками клеток «хозяина». В дальнейшем было установлено, что многие антитела к эпитопам микроорганизмов и антиген-специфические Т-лимфоциты способны перекрестно реагировать с белками клеток «хозяина», приводя к повреждению тканей и запуская активацию других звеньев иммунной системы [3]. В целом, молекулярная мимикрия возникает, когда рецептор лимфоцитов распознает собственный белок как антиген чужеродного патогена из-за сходства структуры, что приводит к перекрестной иммунной реактивности. При неизбежно развивающемся после подобной реакции воспалении нарушаются барьерные функции организма и иммунные клетки получают доступ к ранее недоступным им аутоантигенам, что провоцирует дальнейшее развитие аутоиммунных процессов [12, 19].

Известно, что многие вирусы используют молекулярную мимикрию, что приводит к развитию аутоиммунного воспаления и повреждению тканей при формировании антител. В частности, антитела к ядерному антигену-1 вируса Эпштейна–Барр (EBNA-1) перекрестно реагируют с основным белком миелина, белок оболочки ретровирусов человека (HERV) имеет сходную последовательность с тремя миелиновыми белками [21].

SARS-CoV-2 тоже использует молекулярную мимикрию для своей защиты: выявлено, что формирующиеся у больных COVID-19 аутоантитела к IFN ( $\alpha$ ,  $\omega$ ) нейтрализуют способность интерферонов блокировать вирус [19]. Установлено, что аутоантитела к IFN $\alpha$  есть и у здоровых людей, однако выявляются в 2 раза реже, чем у больных COVID-19 (8,8% против 18%) и в значительно меньшей концентрации (до 12,0 нг/мл и ниже против 26,8 и выше) [4].

Предполагается, что при COVID-19 механизмы молекулярной мимикрии задействованы в развитии цитокинового шторма, системного мультиорганного гипервоспаления, синдрома активации макрофагов, ферритинемии, эндотелиальной дисфункции [12]. Выявлены многочисленные случаи структурного сходства антигенов вируса SARS-CoV-2 и человека. В частности, описано более 30 гептапептидов, линейная последовательность которых является общей для SARS-CoV-2 и человеческого протеома (авторы предполагают, что при формировании вторичной и третичной структур белков возможны дополнительные совпадения) [8]. Проведенный другой группой исследователей математический анализ выявил уже более 50 структурных аналогий между белками SARS-CoV-2 и пептидами человека, в том числе представляющими собой рецепторы, участвующие в клеточных сигнальных путях и регулирующие такие важные процессы, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и иммунный ответ. Значительная часть общих для вируса и человека иммунореактивных пентапептидов обнаруживалась в 80 эпитопах гликопротеина «шипов» SARS-CoV-2: выявлено 59 общих иммунных детерминант с 53 противовоспалительными человеческими белками, которые могут стать мишенями или изменяться/инактивироваться аутоиммунными перекрестными реакциями [12]. В исследовании, посвященном выявлению потенциально иммуногенных эпитопов у белков SARS-CoV-2, обнаружено, что из 37 белков вируса только 8 не имеют иммуногенных участков, а у остальных, за исключением одного нуклеопротеина, все эпитопы имеют последовательности, идентичные белкам человека. Некоторые из иммуногенных последовательностей распознаны как В-клеточные эпитопы, сообщалось о некоторых потенциальных Т-клеточных эпитопах [19].

При изучении перекрестных реакций 55 антител против SARS-CoV-2 с применением человеческих моноклональных антител к спайк-белку, нуклеопротеину и кроличьих поликлональных антител к белкам оболочки и мембраны вируса установлено, что 28 антител реагируют с тканевыми антигенами, представляющими различные группы тканей, включая антигены клеток щитовидной железы, сердеч-

ной и скелетных мышц, легкого, суставов, печени, почек, головного и костного мозга, периферической нервной системы, кожи и жировой ткани, желудочно-кишечного тракта, яичек, глаза, а также антигены митохондрий. Высокая степень гомологии иммуногенных эпитопов SARS-CoV-2 с человеческими белками и антигенами различных тканей может быть одной из основных причин системного поражения организма при COVID-19. Обширная иммунная перекрестная реактивность между антителами к SARS-CoV-2, несомненно, влияет на тяжесть COVID-19, может ускорять дебют или утяжеление аутоиммунных заболеваний [30].

В числе перекрестно-реагирующих белков при COVID-19 идентифицирован рецептор аденозина A2b (AA2BR) — трансмембранный рецептор, регулирующий реакции врожденного иммунитета на метаболический стресс и повреждение клеток. Перекрестные реакции, затрагивающие AA2BR, снижают продукцию цАМФ с последующим повышением уровня провоспалительного TNF $\alpha$ , IL-17 и других цитокинов. Учитывая, что данный рецептор активно экспрессируется и осуществляет регуляторные функции не только в сосудистой сети многих органов (включая селезенку, легкие, толстую кишку и почки), но и на альвеолярных эпителиальных клетках II типа, продуцирующих и секретирующих легочный сурфактант, а также влияет на количество регуляторных Т-клеток (Tregs), воздействующих на уровень противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-35 и трансформирующего фактора роста, аутореактивность только на AA2BR способна объяснить наличие острого респираторного синдрома и системного мультиорганного гипервоспаления при инфицировании SARS-CoV-2 [12].

Установлено, что антитела против SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с белком «мусорщиком» (скавенджером) C163A, связывающим комплекс Hb—гаптоглобин и опосредующим его поглощение макрофагами. Изменения уровня C163A нарушают защиту от окислительного стресса, вызывают внутрисосудистое накопление железа с тяжелыми патологическими последствиями, включая запуск экспрессии металлопротеиназы ADAM17, утяжеляющей окислительный стресс, провоцирующей развитие лимфаденопатии, цитопении и сепсис-подобного состояния [12].

Еще одной мишенью перекрестно-реагирующих антител является адипонектин, модулирующий эндотелиальные молекулы адгезии [12]. Опубликованы сообщения о гомологии фрагментов SARS-CoV-2 с фрагментами шаперонов, а именно белков теплового шока (БТШ-60 и БТШ-90) [16]. Выявлено, что при COVID-19 антитела перекрестно реагируют

с IL-10, IL-35 (цитокины с выраженными противовоспалительными функциями), CREB1 (фактор транскрипции, повышающий выживаемость макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), MY18A (преимущественно экспрессируется в альвеолярных макрофагах и играет важную роль в защите легкого) [12]. Необходимо учитывать, что высокоаффинные антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2, обычно имеют низкий уровень соматических гипермутаций, меньшее количество циклов созревания аффинности увеличивает риск аутореактивности образующихся антител [14].

У пациентов с COVID-19 выявлены антинуклеарные антитела (ANA), антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA) и к двухцепочечной ДНК, антицитоплазматические нейтрофильные антитела (ANCA) аутоантитела к актину и к митохондриям, а также антифосфолипидные (APL) аутоантитела, приводящие к жизнеугрожающим коагулопатиям [16, 30, 31]. В серии экспериментов установлено, что моноклональное антитело против спайк-белка SARS-CoV-2 активно взаимодействует с нейрофиламентом (NFP) митохондриальным M2 (входит в состав пируватдегидрогеназного комплекса), декарбоксилазой глутаминовой кислоты (GAD-65), нуклеарным антигеном (NA). Выявлена умеренная активность реакции с тиреопероксидазой (ТПО) микросомами печени [30]. Другие авторы продемонстрировали взаимодействие антител к SARS-CoV-2 с трансглутаминазами (tTG2, tTG3, tTG6), выявлены ANA и ENA, взаимодействие с основным белком миелина (MBP), митохондриями,  $\alpha$ -миозином, тиреопероксидазой (ТПО), коллагеном, клаудинами 5 и 6, а также с кальций-связывающим белком глиальных клеток S100B [31]. В эксперименте *in vitro* продемонстрировано, что человеческое моноклональное антитело к нуклеопротеину SARS-CoV-2 активно взаимодействует с антигенами митохондрий M2, инсулином-R, окклюдином и зонулином (барьерными белками-мишенями легких, кишечника и гематоэнцефалического барьера), реакции с ферментом GAD-65 и актином были умеренными. Поликлональные кроличьи антитела к белкам оболочки SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с антигенами M2 и эпителиальных клеток кишечника, и, в меньшей степени, с актином, альфа-миозином и фосфолипидами. Поликлональные антитела к мембранным белкам SARS-CoV-2 реагируют с 18 антигенами, сильнее всего с M2 и NFP. Селективное картирование эпитопов с помощью BLAST продемонстрировало гомологию антигенов спайк-белка, нуклеопротеина и других белков SARS-CoV-2 с антигенами тканей человека, в том числе митохондрий M2 (50–78%), F-актином (58–63%) и ТПО (50–70%).

Установлено, что последовательность актина «SIL-ASLSTF» перекрестно реагирует с последовательностью «SVLYNSASFSTF» в цепях А, В, С и Е спайк-белка SARS-CoV-2, а также с цепью Е домена связывания рецептора шипа SARS-CoV-2. Очевидно, что антитела, перекрестно реагирующие с ТПО, могут спровоцировать развитие аутоиммунного тиреоидита, гомология фрагментов вируса с F-актином может быть одной из причин развития кардиомиопатий, перекрестные реакции антител против SARS-CoV-2 с белками-мишенями центральной нервной системы (NFP, GAD-65, бета-амилоид и другие) ассоциированы с неврологическими осложнениями при COVID-19 и повышают риск развития рассеянного склероза или болезни Альцгеймера после перенесенного заболевания [30]. По данным ряда авторов, развитие неврологической симптоматики (миоклонус, судороги, делирий, энцефалопатия), дисфункция гематоэнцефалического барьера и повреждение нейронов при COVID-19 спровоцированы высокими уровнями нейтрализующих высокоаффинных аутоантител к эпитопам SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, перекрестными реакциями с эпитопами эндотелиальных, глиальных и нейрональных клеток [14].

Особую настороженность в плане развития осложнений в отдаленной перспективе вызывают выявленные гомологичные последовательности между SARS-CoV-2 и белками-супрессорами злокачественных опухолей. Установлено, что 29 пентапептидов, общих для шиповидного антигена gp и 19 белков-супрессоров опухолей, встречаются и повторяются в 150 эпитопах SARS-CoV-2, каталогизированных как высокоиммуногенные эпитопы вируса. Очевидно, что данная гомология значительно повышает риск развития Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, олигодендроглиомы, рака молочной железы/яичников, саркомы, злокачественной мезотелиомы, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза, клеточной карциномы в отдаленной перспективе [13]. Долговременные нарушения в процессах созревания и дифференцировки NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, наличие на их поверхности ингибиторных рецепторов также могут снижать эффективность противоопухолевого иммунитета при COVID-19 [2].

Дополнительной проблемой, ассоциированной с молекулярной мимикрией, является выявленная перекрестная реакция антител к эпитопам SARS-CoV-2 с другими вирусами [26]. По некоторым данным, SARS-CoV-2-реактивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки обнаруживаются у 40–60% не подвергавшихся воздействию вируса людей, что указывает на перекрестно-реактивное распознавание Т-клеток между

циркулирующими коронавирусами, вызывающими «обычную» ОРВИ и SARS-CoV-2. То есть наблюдается «активация свидетеля», при которой инфекция может привести к активации Т-клеток, которые, в свою очередь, могут активировать препримированные аутореактивные Т-клетки. Предполагается, что возникавшие ранее иммунные ответы на другие патогены (*B. pertussis*, *C. tetani*, *C. diphtheriae*, *H. influenzae* и/или *N. meningitidis*) могут усиливать иммунный ответ на SARS-CoV-2. Следовательно, первичный ответ на вирус может трансформироваться во вторичный (или даже третичный) ответ на ранее встреченные патогены, о которых иммунная система сохранила память. Это означает, что преобладающим может быть анамнестический и, по определению, чрезвычайно мощный ответ против ранее существовавших иммунных детерминант патогенов, в то время как иммунный ответ против последнего обнаруженного патогена, то есть SARS-CoV-2, может быть слабым или безуспешным. При этом атака на ранее сенсibilizировавшие патогены невозможна, поскольку они более не присутствуют в организме. В результате анамнестический, высокоаффинный, высокоavidный и чрезвычайно мощный вторичный иммунный ответ, вызванный последним встреченным патогеном, то есть SARS-CoV-2, и направленный на перенесенные ранее инфекции, будет поражать единственные доступные мишени, то есть иммунные детерминанты противовоспалительных и других белков человека. В соответствии с этой высоковероятной последовательностью событий молекулярная мимикрия и иммунологическая память могут опосредовать различное патологическое бремя аутоиммунных реакций (от нулевых или легких симптомов до тяжелых и даже летальных) после контакта с SARS-CoV-2 [12].

## Молекулярная мимикрия при поствакцинальных осложнениях

Общеизвестно, что применение вакцин против вирусов (папилломы человека, гепатита В, гриппа и других) может вызывать дебют или обострение аутоиммунных заболеваний [7]. Еще в конце 1970-х гг. обнаружено, что вакцинация против свиного гриппа в 4–8 раз повышает риск развития синдрома Гийена–Барре за счет перекрестной реактивности формирующихся антител с антигенами человека. Ранее выявлены перекрестные реакции между антигенами миелина и компонентами вакцины против гепатита В, повышающие риск развития рассеянного склероза, а также перекрестные реакции между компонентами вируса папилломы человека и ядерными белками, повышающие

риск развития системной красной волчанки. В 2009 г. вакцина, разработанная для профилактики пандемии H1N1 (на основе инактивированных частиц расщепленного вируса A/SO3), приводила к развитию нарколепсии из-за перекрестной реактивности [30, 31]. Результаты доклинического исследования вакцин против коронавируса SARS-CoV-1 и ближневосточного респираторного синдрома ассоциировались с риском увеличения тяжести заболевания при повторном воздействии вируса дикого типа после вакцинации. В числе предполагаемых патогенетических механизмов назывались усиление индуцированной антителами клеточной цитотоксичности, дисфункция системы комплемента и aberrантная активация врожденного и приобретенного иммунитета [6].

При экстренной разработке вакцин против SARS-CoV-2, параллельно конструировалось до 60 различных вариантов более чем в 40 странах мира. При этом применялось четыре основных подхода: 1) использование цельного вируса (инактивированного или ослабленного), например КовиВак (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»), Covaxin (Bharat Biotech), WIBP-CoV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac); 2) использование вирусного вектора (реплицирующегося или нереплицирующегося), преимущественно генетически модифицированного аденовируса, например «Спутник V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), Convidecia (CanSino Biologics); 3) использование нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), например BNT162b2 на основе РНК (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna); 4) использование белков (фрагментов вирусных белков, белковых субъединиц, вирусоподобных частиц), например RBD-Dimer (Anhui Zhifei Longcom), NVX-CoV2373 (Novavax), ЭпиВакКорона (ГНЦ ВБ «Вектор»). При этом, если ранее вакцины создавались и тестировались в течение 10–15 лет, то сейчас срок разработки сократился до 1–2 лет [29].

В 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило четыре вакцины на основе рандомизированных слепых контролируемых испытаний: две вакцины на основе матричной РНК — BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) и mRNA-1273 (Moderna), которые кодируют белковый антиген SARS-CoV-2; ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), рекомбинантный аденовирусный вектор шимпанзе, кодирующий шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2, и Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen), рекомбинантный аденовирусный вектор типа 26, кодирующий шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2 [11]. В России первой зарегистрированной вакциной стала комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») [1].

Быстрое одобрение и последующее глобальное внедрение вакцин против SARS-CoV-2 неизбежно привело к массовым сообщениям о побочных эффектах после вакцинации. Большинство описанных нежелательных явлений были связаны с рисками, аналогичными фоновым, и не вызывали опасений. Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения Великобритании (MHRA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) публично заявили о чрезвычайно благоприятном соотношении риска и пользы для вакцин против SARS-CoV-2, но, тем не менее, признали наличие риска развития венозной тромбоэмболии после вакцинации [25].

Технологии разработки цельновирионных вакцин достаточно традиционны и риск их применения, в целом, аналогичен перечисленным выше, возникающим при применении вакцин против других вирусов. Однако наличие в структуре SARS-CoV-2 большого количества антигенов, гомологичных антигенам человека, вызывает опасения в плане повышенного риска развития аутоиммунной патологии в долгосрочной перспективе при активной ревакцинации.

В вакцинах Moderna и Pfizer/BioNTech используется новая стратегия применения искусственной информационной РНК (мРНК), генерирующей синтез специфических вирусных белков здоровыми клетками ткани. Концентрация вирусного белка достигает пика через 24–48 ч, затем снижается в результате распада молекулы мРНК [8]. Механизм действия векторной вакцины против SARS-CoV-2 от AstraZeneca также принципиально отличается от «традиционных» вакцин: в организм вводится нереплицирующий аденовирус шимпанзе, кодирующий S-белок SARS-CoV-2, генерирующий после формирования комплементарной информационной РНК выработку вирусного белка организмом. В состав вакцины «Спутник V» входит два вектора на основе аденовирусов человека, содержащие ДНК S-белка. Подобные новые разработки направлены на повышение безопасности вакцин. Однако высокая способность SARS-CoV-2 к молекулярной мимикрии и в этом случае может способствовать развитию аутоиммунного ответа на применение вакцины. Все чаще сообщается о новых случаях аутоиммунных осложнений после вакцинации против COVID-19 (иммунная тромбоцитическая тромбоцитопения, аутоиммунные заболевания печени, синдром Гийена–Барре, IgA-нефропатия, РА и СКВ). По мнению исследователей, молекулярная мимикрия, гиперпродукция аутоантител и дополнительная стимуляция аутоиммунных реакций адьювантами вакцин вносят существенный вклад в патологические процессы [6, 7].

Описаны случаи индуцированной вакциной иммунной тромбоцитической тромбоцитопении (VITT) после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) [5, 11, 25, 28]. VITT проявлялась через 5–20 дней после вакцинации в виде тромбоцитопении, тромбоэмболии, признаков ДВС-синдрома. Добавление донорских тромбоцитов к сыворотке пациента в отсутствие гепарина подтверждало наличие активации тромбоцитов. При этом у молодых людей с острой тромбоцитопенией и церебральным венозным тромбозом через 6–24 дня после введения первой дозы ДНК-вакцины были отрицательные результаты ПЦР-теста и серологического теста на антитела к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2, что исключало возможность влияния бессимптомной инфекции на развитие тромбозов. В целом VITT имеет много общих черт с аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [5, 11, 19, 28]. По некоторым данным, риск образования тромбов после введения вакцины от AstraZeneca составляет около 1:250 000 в общей популяции, но намного выше среди молодых людей (20–29 лет) 1,1:100 000 [5]. Во всех исследованиях отмечалось значительное повышение уровня антител класса G к тромбоцитарному фактору 4 (PF4), обнаруживался повышенный уровень D-димера. Известно, что от 5 до 7% здоровых доноров также имеют антитела к PF4-гепарину, но в низких или следовых концентрациях [24]. Безусловно, инфекция SARS-CoV-2 сама по себе ассоциирована с тромбоэмболическими явлениями, однако они отличаются от выявленных у вакцинированных [25].

По результатам еще одного исследования, у ряда медицинских работников в возрасте от 32 до 54 лет в течение 10 дней после первой иммунизации ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) развились тромбозы необычных локализаций и тяжелая тромбоцитопения, у нескольких — обширное кровоизлияние в мозг. У всех пострадавших были выявлены IgG к комплексам PF4–полианион, повышенные уровни D-димера, у некоторых отмечалось снижение содержания фибриногена и умеренное повышение уровня C-реактивного белка, компонентов комплемента (C1q, C4 и C3) и продуктов их активации (sC5b-9). При сравнении функциональной активности сыворотки больного с типичной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и пострадавших, тромбоциты пациента с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией не активировались, если не добавлялись низкие уровни гепарина, а агрегация тромбоцитов эффективно снижалась при высоких уровнях гепарина. И напротив, тромбоциты в сыворотке пострадавших явно активировались в отсутствие добавления гепарина [24]. Аналогичные данные получены при обследовании 28 пациентов в Германии



и Австрии с осложнениями после вакцинации (с 5-го по 16-й день), давших положительный результат при скрининговом анализе на PF4–гепарин [11]. В целом тромботические побочные эффекты вакцинации напоминают проявления COVID-19, однако проявления заболевания опосредованы одноцепочечным РНК-вирусом, в то время как вакциноассоциированный иммунотромбоз был связан с ДНК-вакциной на основе аденовируса, соответственно патогенетические механизмы различались [18]. Известно, что положительно заряженные комплексы PF4–ДНК стимулируют выраженный интерфероновый ответ посредством взаимодействия с рецептором TLR9, а ДНК в принципе является мощным адьювантом, способным нарушать иммунную толерантность. Соответственно, любая ДНК-вакцина с аденовирусным вектором может вызывать развитие аутоиммунной ВИТТ у восприимчивых людей. Механизмы молекулярной мимикрии контаминантов (вакцинных белков) и аденовирусных векторных белков, по мнению исследователей, вторичны, ведущую роль играют электрохимические взаимодействия ДНК–PF4 и взаимодействия PF4–гепарин [5, 18]. Тем не менее в опубликованных результатах клинических испытаний вакцины «Спутник V» описано только 2 случая иммунотромбоза [17].

Механизмы действия ДНК- и РНК-вакцин различны. В частности, РНК-вакцины используют несколько рецепторов распознавания образцов патогенности, в том числе TLR7, тогда как ДНК-вакцины почти исключительно используют TLR9, связанный с развитием гуморального и клеточного иммунитета против спайк-белка. Согласно опубликованным данным, зарегистрированные случаи иммунотромбозов при использовании РНК-вакцин единичны [18], однако при их применении наблюдается повышенный риск других осложнений аутоиммунной природы.

В частности, к середине 2021 г. в США было зафиксировано более 1200 сообщений о случаях миокардита/перикардита, 67% из которых было выявлено на 2–3 день после получения второй дозы РНК-вакцины. Большинство пострадавших (79%) — мужчины в возрасте до 30 лет, наибольшее количество пострадавших — мужчины в возрасте 16–18 лет. Дополнительный анализ данных выявил повышенный риск развития миокардита/перикардита (12,6 случаев на миллион) среди лиц в возрасте от 12 до 39 лет при получении второй дозы мРНК-вакцины против COVID-19 (в течение 7 дней после введения вакцины), по сравнению с невакцинированными лицами или лицами, получавшими вакцины против COVID-19, не содержащие мРНК. По данным группы исследователей, распространенность миокардита составила

1/20 000 в группе от 16 до 30 лет по сравнению с 1/100 000 в общей популяции, получавшей ту же вакцину [6].

При изучении различий между векторными вакцинами и вакцинами на основе мРНК обследовали 281 вакцинированных, из которых 143 человека (50,9%) получили вакцину BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), а 138 человек (49,1%) — вакцину ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Антитела против PF4 выявлены в 5,6 и 8,0% соответственно (в среднем аутоантитела обнаружены у 6,8% вакцинированных). При COVID-19 данные антитела выявляются у 6,3% пациентов отделения интенсивной терапии и у 17,2% после 10 дней интенсивной терапии [28].

Вызывает опасения информация о влиянии вакцинации на репродуктивную функцию. На небольших выборках пациентов выявлено негативное влияние вакцинации от COVID-19 на сперматогенез у мужчин, гормональный профиль и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин, предположительно аутоиммунной природы. При изучении влияния вакцины «Спутник V» на беременных женщин, выявлено транзитное повышение средних уровней антиовариальных антител, частота выявления IgG-аутоантител к двуспиральной ДНК была выше после вакцинации [1]. В многоцентровом исследовании BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) обнаружено селективное временное снижение концентрации сперматозоидов и общего количества подвижных клеток через 3 месяца после вакцинации. Авторы заявляют о последующем восстановлении функции [10], однако влияние многократных реиммунизаций не оценивалось.

Необходимо особо акцентировать внимание на том, что риск развития вышеперечисленных тяжелых аутоиммунных осложнений после вакцинации невелик, и, при высокой эффективности вакцины, польза всегда значительно перевешивает вред от ее применения. Безопасность разрабатываемых вакцин всегда подтверждается результатами доклинических и клинических исследований до внедрения в клиническую практику. Однако очень быстрое внедрение принципиально новых подходов к разработке вакцин против SARS-CoV-2 неизбежно сопряжено с потенциальными рисками развития осложнений аутоиммунной природы в отдаленной перспективе, особенно при регулярной ревакцинации.

Следует учитывать, что многие аутоиммунные заболевания проявляются только спустя годы после начала образования аутоантител. Соответственно, существует вероятность того, что заболеваемость как в результате заражения SARS-CoV-2, так и после активной ревакцина-

ции может значительно возрасти в ближайшее десятилетие. Развитие аутоиммунной патологии при COVID-19 у детей (болезнь Kawasaki, диабет 1 типа, аутоиммунная гемолитическая анемия), основанное на реализации механизмов молекулярной мимикрии, может быть спровоцировано и регулярной вакцинацией при наличии индивидуальной предрасположенности и перекрестно-реагирующих эпитопов в составе вакцины или факторов, выработку которых стимулирует вакцинация [8]. Обсуждается вопрос возможности участия перекрестно-реагирующих антител к SARS-CoV-2 в развитии нежелательных неврологических симптомов у вакцинированных людей [14]. По некоторым данным, иммунизация антигенами SARS-CoV может вызвать пневмонию [12], выявленная гомология 13 из 24 изученных пентапептидов спайк-белка с белками легочного сурфактанта свидетельствует о риске развития перекрестных реакций и при вакцинации [30]. Установлено, что болезнь Грейвса (аутоиммунный тиреозит) может развиваться как после перенесенной коронавирусной инфекции, так и после вакцинации [20]. Описаны случаи развития синдрома Гийена–Барре после вакцинации. Подобное осложнение встречается редко, однако в мире зарегистрировано уже более 250 случаев [27]. Поскольку SARS-CoV-2 имеет гомологичные последовательности высокоиммуногенных эпитопов с 19 белками-супрессорами злокачественных опухолей, вакцинация может приводить к выраженному снижению их эффективности. Наличие 24 гомологичных пентапептидов с *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *H. influenzae* и *N. meningitidis* создает риск развития неэффективного иммунного ответа при вакцинации на фоне повышенного риска аутоиммунных осложнений [13]. В целом очень сложно дать однозначный ответ на вопрос, может ли именно перекрестная реактивность между антигенами COVID-19 и тканей человека привести к развитию аутоиммунного заболевания в результате вакцинации, поскольку развитие большинства аутоиммунных заболеваний занимает от 3 до 18 лет [30].

Отдельным, до сих пор малоизученным вопросом является реакция организма на многократную ревакцинацию после перенесенного COVID-19. Установлено, что после вакцинации РНК-вакцинами у ранее переболевших формируется гибридный иммунитет с увеличенной шириной и нейтрализующей способностью спектра циркулирующих антител, продуцируется больше специфичных для SARS-CoV-2 RBD В-клеток памяти (CD21<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> и CD21<sup>-</sup>CD27<sup>+/-</sup>) и специфичных антител (IgG и IgA), а также формируется отдельная популяция экспрессирующих IFN $\gamma$  и IL-10 специфичных для спайк-белка CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти. При этом

ландшафт иммунной памяти у переболевших отличается от иммунной памяти людей, ранее не инфицированных SARS-CoV-2. Авторы исследования предполагают, что праймирующая среда, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, формирует иммунную память с множеством факторов усиленного противовирусного иммунитета 1 типа, способствующих усилению защиты, но не полностью восстанавливающихся при повторной вакцинации. Продемонстрировано, что более длительные интервалы между вакцинациями приводят к большему количеству нейтрализующих антител и большему количеству В-клеток, специфичных для SARS-CoV-2. Снижение выраженности иммунного ответа на третью вакцинацию предполагает, что дальнейшие гомологичные вакцины вряд ли будут укреплять клеточную иммунную память к SARS-CoV-2. Соответственно, по мере возникновения новых вариантов вируса, направленных на дальнейшее отклонение от иммунной памяти, будущие стратегии вакцинации, по мнению авторов, должны быть сосредоточены на расширении пула клеток памяти, специфичных для SARS-CoV-2, и увеличении титров антител, нейтрализующих варианты вируса [22]. Однако идея задействовать более широкий репертуар иммунных клеток и перекрестных реакций напрямую сопряжена с повышением риска возникновения осложнений.

Безусловно, вышеперечисленные риски не отменяют необходимости разработки и применения эффективных и безопасных вакцин. Однако необходимо с большой осторожностью подходить к разработке новых и углубленному тестированию ныне существующих вакцин, учитывая все возможные риски. Степень молекулярной мимикрии между SARS-CoV-2 и протеомом человека должна быть тщательно проанализирована в качестве обязательного шага перед разработкой состава вакцины или решения о ее применении [9]. Поскольку возникавшие ранее иммунные ответы на другие патогены могут усиливать иммунный ответ на SARS-CoV-2, необходимо учитывать историю инфекций/вакцинаций конкретного человека [12]. Результаты мониторинга аутореактивных антител и изучения аутоиммунных реакций у больных COVID-19 должны учитываться при разработке и испытании вакцин. Испытания разрабатываемых вакцин обязательно должны включать исследования риска индукции аутореактивных тканеспецифичных антител и связанных с ними клинических признаков [9, 14]. Все выявленные случаи молекулярной мимикрии с наиболее важными регуляторными белками и пептидами необходимо учитывать при разработке вакцин для гарантии их безопасности, все последовательности мРНК, кодирующие пептиды, гомологичные

человеческим, должны быть удалены из структуры вакцин [8, 30, 31]. Только пептидные последовательности, однозначно принадлежащие вирусу, могут служить основой для безопасных и специфических протоколов вакцинации [9]. Необходимо очень тщательно изучить, увеличивается ли количество перекрестно-реагирующих антител после активной реиммунизации. Очень важно выявление наличия высокоаффинных, высокоавидных аутоиммунных перекрестных реакций при разработке вакцин против SARS-CoV-2 [12]. Особенности структуры SARS-CoV-2 и обнаруженные множественные перекрестные реакции с белками и тканями человека обосновывают необходимость очень тщательно исследовать все разработанные и разрабатываемые вакцины, а также стратегии их применения для обеспечения безопасности максимальному количеству вакцинируемых.

## Выводы

1. Множественные случаи молекулярной мимикрии между антигенами SARS-CoV-2 и тканей человека опосредуют тяжелое течение COVID-19.

2. Наличие большого количества гомологичных человеческим последовательностей у антигенов SARS-CoV-2 повышает риск развития аутоиммунной патологии и тяжелого постковидного синдрома, что обосновывает необходимость разработки новых терапевтических подходов к лечению и реабилитации переболевших.

3. Необходимо тщательно проверять разрабатываемые вакцины на отсутствие перекрестных реакций с антигенами человека в целях минимизации риска развития тяжелых поствакцинальных осложнений непосредственно после вакцинации и в отдаленной перспективе.

## Список литературы/References

1. Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Сухих Г.Т. Влияние вакцинации от COVID-19 на иммунный статус и профиль аутоантител у женщин репродуктивного возраста // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 5. С. 979–992. [Dovgan A.A., Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Menzhinskaya I.V., Inviyeva E.V., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Sukhikh G.T. Effect of COVID-19 vaccination on the immune status and autoantibody profile in women of reproductive age. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, vol. 24, no. 5, pp. 979–992. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2515
2. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян Арег А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 409–426. [Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Totolian Areg A. T helper cell subsets and related target cells in acute COVID-19. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 409–442. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882
3. Москалец О.В. Роль инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 4. С. 586–591. [Moskalets O.V. Role of infections in autoimmune disease development. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2017, vol. 98, no. 4, pp. 586–591. (In Russ.)] doi: 10.17750/KMJ2017-586
4. Петриков С.С., Боровкова Н.В., Попугаев К.А., Сторожева М.В., Квасников А.М., Годков М.А. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 279–287. [Petrikov S.S., Borovkova N.V., Popugaev K.A., Storozheva M.V., Kvasnikov A.M., Godkov M.A. Anti-interferon alpha autoantibodies and their significance in COVID-19. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 279–287. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AAA-1789
5. Alam W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: a review of the potential mechanisms and proposed management. *Sci. Prog.*, 2021, vol. 104, no. 2, pp. 1–13. doi: 10.1177/00368504211025927
6. Bozkurt B., Kamat I., Hotez P.J. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation*, 2021, vol. 144, no. 6, pp. 471–484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135
7. Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X.M., Shuai Z.W., Ye D.Q., Pan H.F. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*, 2022, vol. 165, no. 4, pp. 386–401. doi: 10.1111/imm.13443
8. Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2021, vol. 20, no. 4: 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
9. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., Cattalini M., Greenbaum A., Kanduc D., Alijotas-Reig J., Zinserling V., Semenova N., Amital H., Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19, no. 8: 102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
10. Gat I., Kedem A., Dviri M., Umanski A., Levi M., Hourvitz A., Baum M. Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Andrology*, 2022, vol. 10, no. 6, pp. 1016–1022. doi: 10.1111/andr.13209
11. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyrle P.A., Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 22, pp. 2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
12. Kanduc D. From anti-SARS-CoV-2 immune response to the cytokine storm via molecular mimicry. *Antibodies*, 2021, vol. 10, no. 36, pp. 1–13. doi: 10.3390/antib10040036
13. Kanduc D. From anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 immune response to cancer onset via molecular mimicry and cross-reactivity. *Glob. Med. Genet.*, 2021, no. 8, pp. 176–182. [doi:10.1055/s-0041-1735590
14. Kreye J., Reincke S.M., Prüss H. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 11, pp. 645–646. doi: 10.1038/s41577-020-00458-y
15. Lee E., Oh J.E. Humoral immunity against SARS-CoV-2 and the impact on COVID-19 pathogenesis. *Mol. Cells*, 2021, vol. 44, no. 6, pp. 392–400. doi: 10.14348/molcells.2021.0075

16. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2021, no. 33, pp. 155–162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
17. Logunov D.Y., Dolzhenko I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Gushchin V.A., Smolyarchuk E.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L., Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10275, pp. 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
18. McGonagle D., De Marco G., Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. *J. Autoimmun.*, 2021, vol. 121, no. 102662, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102662
19. Moody R., Wilson K., Flanagan K.L., Jaworowski A., Plebanski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 8965, pp. 1–13. doi: 10.3390/ijms22168965
20. Pujol A., Gómez .L.A., Gallegos C., Nicolau J., Sanchís P., González-Freire M., López-González Á.A., Dotres K., Masmiquel L. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.*, 2022, vol. 45, no. 4, pp. 875–882. doi: 10.1007/s40618-021-01707-0
21. Ramasamy R., Mohammed F., Meier U.C. HLA DR2b-binding peptides from human endogenous retrovirus envelope, Epstein–Barr virus and brain proteins in the context of molecular mimicry in multiple sclerosis. *Immunol. Lett.*, 2020, no. 217, pp. 15–24. doi: 10.1016/j.imlet.2019.10.017
22. Rodda L.B., Morawski P.A., Fahning M.L., Howard C.A., Franko N., Logue J., Eggenberger J., Stokes C., Golez I., Hale M., Gale M., Chu H.Y., Campbell D.J., Pepper M. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell*, 2022, no. 185, pp. 1–14. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.018
23. Roghani A. The influence of COVID-19 vaccination on daily cases, hospitalization, and death rate in Tennessee, United States: case study. *JMIRx Med.*, 2021, vol. 2, no. 3: e29324. doi: 10.2196/29324
24. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Ahlen M.T., Wiedmann M., Aamodt A.H., Skattør T.H., Tjønnfjord G.E., Holme P.A. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 22, pp. 2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
25. Scully M., Singh D., Lown R., Poles A., Solomon T., Levi M., Goldblatt D., Kotoucek P., Thomas W., Lester W. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 23, pp. 2202–2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385
26. Shrock E., Fujimura E., Kula T., Timms R.T., Lee I.H., Leng Y., Robinson M.L., Sie B.M., Li M.Z., Chen Y., Logue J., Zuiani A., McCulloch D., Lelis F.J.N., Henson S., Monaco D.R., Travers M., Habibi S., Clarke W.A., Caturegli P., Laeyendecker O., Piechocka-Trocha A., Li J.Z., Khatri A., Chu H.Y.; MGH COVID-19 Collection & Processing Team; Villani A.C., Kays K., Goldberg M.B., Hacohen N., Filbin M.R., Yu X.G., Walker B.D., Wesemann D.R., Larman H.B., Lederer J.A., Elledge S.J. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science*, 2020, vol. 370, no. 6520: eabd4250. doi: 10.1126/science.abd4250
27. Thant H.L., Morgan R., Paese M.M., Persaud T., Diaz J., Hurtado L. Guillain-Barré syndrome after Ad26.COV2.S vaccination. *Am. J. Case. Rep.*, 2022, no. 23: e935275. doi: 10.12659/AJCR.935275
28. Thiele T., Ulm L., Holtfreter S., Schönborn L., Kuhn S.O., Scheer C., Warkentin T.E., Bröker B.M., Becker K., Aurich K., Selleng K., Hübner N.O., Greinacher A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood*, 2021, vol. 138, no. 4, pp. 299–303. doi: 10.1182/blood.2021012217
29. Velikova T., Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol. Int.*, 2021, vol. 41, no. 3, pp. 509–518. doi: 10.1007/s00296-021-04792-9
30. Vojdani A., Vojdani E., Kharratian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 11, no. 617089, pp. 1–16. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089
31. Vojdani A., Kharratian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin. Immunol.*, 2020, vol. 217, no. 108480, pp. 1–2. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
32. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2022, vol. 94, no. 1, pp. 54–62. doi: 10.1002/jmv.27292
33. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2021, vol. 53, no. 10, pp. 737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397

**Автор:**

**Зорина В.Н.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии ФГБУ Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

**Author:**

**Zorina V.N.**, DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Applied Toxicology and Pharmacology, Toxicology Department, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 27.04.2023  
Принята к печати 28.08.2023

Received 27.04.2023  
Accepted 28.08.2023