

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ И COVID-19

Зорина В.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства

THE MOLECULAR MIMICRY AND COVID-19

Zorina V.N.

The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency

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 бета2-гликопротеину I, антитела к трансмембранному рецептору аденозина A2b, адипонектину, фосфатидилсерин-протромбиновые аутоантитела, антинуклеарные антитела, антитела к митохондриальным 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 развитие постковидного синдрома. Наличие 24 гомологичных пентапептидов с *Bordetella pertussis*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *H.*

influenzae и *N. Meningitides* 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

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 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 beta2-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 *Bordetella pertussis*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *H. influenzae* and *N. Meningitides* 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.

Keywords: molecular mimicry, COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmunity, post-COVID syndrome, post-vaccination complications

1 **Введение.**

2 *Особенности патогенеза SARS-CoV-2 и аутоиммунные проявления*
3 *вирусной инфекции*

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

23 Известно, что вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с
24 ангиотензинпревращающим ферментом-2 (ACE-2) и трансмембранной
25 сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), экспрессируемыми пневмоцитами
26 второго типа и многими другими типами клеток (в том числе сосудистого
27 эндотелия), для того, чтобы слить оболочку с клеточной мембраной и
28 проникнуть внутрь клетки. Кроме того, SARS-CoV-2 подавляет экспрессию
29 ACE-2 в клетках-мишенях, прямо или опосредованно провоцируя избыточную

30 выработку ангиотензина II, активацию воспалительной реакции, сужение
31 просвета сосудов, избыточную пролиферацию клеток, разряжение плотности
32 стенок капилляров и экссудацию, что способствует распространению
33 инфекции и приводит к развитию легочного фиброза [8].

34 COVID-19 ассоциирован с изменениями в субпопуляциях
35 циркулирующих лейкоцитов и с массивным увеличением концентрации
36 провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, особенно ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-
37 10, ИЛ-17, ФНО- α , GM-CSF (с так называемым «цитокиновым штормом») [7,
38 8]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 также зафиксировано
39 повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-7, MIP-1 α , IP-10, MCP-1, ИФН- γ [32].
40 Спровоцированный SARS-CoV-2 гиперсинтез цитокинов индуцирует
41 выработку хемокинов, провоспалительных белков и активирует
42 неконтролируемую воспалительную реакцию, что в конечном итоге может
43 приводить к смерти от полиорганной недостаточности [7, 8].

44 Изменения наблюдаются и в клеточном звене иммунного ответа:
45 значительно снижается количество NK и Т-клеток при тяжелом COVID-19,
46 выявляется меньше наивных Т-клеток и индуцированных Т-регуляторных
47 (iTreg) клеток (CD45+CD3+CD4+CD25+CD127^{low}+), способных подавить
48 гипервоспаление, то есть в целом развивается вирус-индуцированный
49 вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [32]. Выявлена активация
50 экстрафолликулярных В-клеток у пациентов в критическом состоянии [15].
51 Отмечено нарушение субпопуляционного состава, изменения соотношения
52 «регуляторных» и «провоспалительных» Tfh-клеток, а также снижение
53 контроля за антитело-продуцирующими В-клетками, аналогичное
54 наблюдаемому при аутоиммунной патологии [2].

55 Способность SARS-CoV-2 вызывать гиперстимуляцию иммунной
56 системы способствует, помимо прочего, образованию разнообразных
57 аутоантител с триггерными эффектами [8]. Очевидно, что далеко не все
58 клинические проявления системного заболевания COVID-19 можно объяснить

59 исключительно последствиями взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 с
60 клеточными мембранами тканей, экспрессирующих ACE-2. В частности,
61 развитие диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии часто
62 сопровождается повышенными уровнями аутоантител к кардиолипину и b2-
63 гликопротеину, что свидетельствует об участии аутоиммунной реактивности
64 в патогенезе COVID-19. Многие клинические проявления поражений ЦНС,
65 кожи, желудочно-кишечного тракта и других органов также связаны не с
66 прямым воздействием SARS-CoV-2, а с аутоиммунными реакциями [19, 30].

67 Известно, что помимо генетической предрасположенности,
68 значительную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют внешние
69 триггеры, в том числе вирусная инфекция [9]. Среди вирусов, описанных в
70 качестве триггеров аутоиммунных заболеваний: парвовирус В19, вирус
71 Эпштейна-Барра (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса 6 типа, Т-
72 лимфотропный вирус человека (HTLV-1), вирус гепатита А и С, а также
73 возбудители краснухи, кори и эпидемического паротита. Установлено, что
74 данные вирусы провоцируют развитие аутоиммунных заболеваний, включая
75 ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), синдром
76 Шегрена, первичный билиарный холангит, рассеянный склероз, полимиозит,
77 увеит, пурпуру Шенлейна-Геноха, системный ювенильный идиопатический
78 артрит, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, аутоиммунный гепатит,
79 сахарный диабет 1 типа и другие [8, 9, 19]. Известно, что ВИЧ, HTLV-I и
80 вирусный гепатит С вызывают аутоиммунные реакции, способствуя
81 образованию аутоантител класса G (анти-Ro52, анти-Ro60 и других), анти-
82 ядерных антител, анти-ДНК, анти-Sm-D и многих других [8]. Установлено, что
83 как минимум два распространенных человеческого коронавируса (HCoV-229E
84 и HCoV-OC43) ассоциированы с развитием рассеянного склероза, сообщалось
85 о перекрестной иммунной реактивности Т-клеток с эпитопами миелина и с
86 антигенами HCoV-229E [19]. При этом коронавирусы в принципе обладают
87 чрезвычайно нейроинвазивными характеристиками и способны вызывать

88 прямое повреждение центральной нервной системы через Т-клетки или
89 активацию комплемента [30].

90

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

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

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

113 Помимо специфического цитопатического эффекта, многие вирусы
114 могут индуцировать реакции гиперчувствительности типа II и IV, и SARS-
115 CoV-2, очевидно, не является исключением. Ныне описано множество теорий
116 о том, как именно данный вирус опосредует гипервоспалительное состояние.

117 К примеру, предполагается, что повреждение сосудов за счет отложения
118 иммунных комплексов может приводить к антителозависимому усилению
119 репликации вируса в экспрессирующих Fc-рецептор клетках [32].

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

129 Многочисленные данные демонстрируют вероятность формирования у
130 больных COVID-19 более 15 отдельных типов аутоантител. У многих
131 пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопровождавшимся образованием
132 тромбов в различных органах, обнаружены антифосфолипидные антитела: у
133 каждого второго обследованного выявлены связанные с фосфолипидным
134 синдромом аутоантитела кардиолипину (aCL) и бета2-гликопротеину I
135 (β 2GPI). Фосфатидилсерин-протромбиновые аутоантитела (PS-PT) также
136 связаны с более высокой частотой тромбозов и выявлялись у каждого
137 четвертого больного. У 10% больных с тяжелой пневмонией на фоне COVID-
138 19 были обнаружены нейтрализующие аутоантитела против интерферонов I
139 типа [8]. Помимо антифосфолипидных антител, у пациентов с COVID-19
140 выявлены антинуклеарные антитела (ANA), антитела к аннексину A2,
141 цитокинам (GM-CSF, IL-6, IL-10), хемокинам, компонентам комплемента и
142 белкам клеточных мембран, включая белки глии [15, 19]. Особую
143 озабоченность вызывает способность формирующихся при COVID-19
144 аутореактивных антител преодолевать гематоэнцефалический барьер [14].

145 После успешной элиминации вируса SARS-CoV-2 из организма часто
146 наблюдается ряд тяжелых осложнений, обусловленных вирус-
147 индуцированным аутоиммунным ответом, сохраняющимся после острой фазы
148 COVID-19, в виде персистирующих аутореактивных Т-клеток и антител [14].
149 Точного определения постковидного синдрома нет, но наиболее
150 распространенными симптомами являются повышенная утомляемость (как
151 результат дисфункции вегетативной нервной системы) и одышка,
152 сохраняющиеся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19. Через
153 3 месяца у переболевших фиксируются рентгенологические отклонения в 71%
154 случаев и нарушения функции легких в 25% случаев, при том, что только 10%
155 больных перенесли тяжелую пневмонию [33], что свидетельствует о
156 реализации патологических процессов уже после острой вирусной инфекции.
157 Другие стойкие симптомы могут сохраняться до шести месяцев и включают
158 когнитивные и психические нарушения, боли в груди и суставах, учащенное
159 сердцебиение, миалгию, нарушения обоняния и вкуса, кашель, головную боль,
160 выпадение волос, бессонницу, свистящее дыхание, ринорею, мокроту,
161 желудочно-кишечные и сердечные заболевания. Реже встречаются: озноб,
162 приливы, боли в ушах и нарушения зрения. Описаны случаи структурных и
163 метаболических нарушений головного мозга, ассоциированных со стойкими
164 неврологическими симптомами, такими как потеря памяти, anosmia и
165 утомляемость, при этом, первоначальная тяжесть COVID-19 не играет
166 существенной роли [33]. Появление множественных неврологических
167 нарушений после COVID-19, включая хроническую усталость или
168 двигательные расстройства, во многом напоминают так называемый
169 «летаргический энцефалит», от которого пострадало более миллиона человек
170 во время пандемии «испанки» 1918 года [14].

171 Таким образом, явления аутореактивности играют ключевую роль в
172 патогенезе COVID-19 и постковидного синдрома. Невозможно объяснить
173 развитие аутоиммунных процессов только повышением доступности ранее

174 «забарьерных» антигенов или изменениями состава циркулирующей крови в
175 процессе развития массивного воспалительного процесса. Однако,
176 перекрестная реактивность, возникающая при гомологии аминокислотной
177 последовательности эпитопов SARS-CoV-2 с тканевыми белками человека,
178 остается не только важнейшим, но и наименее изученным фактором
179 патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома [30].

180 *Роль молекулярной мимикрии в патогенезе COVID-19 и синдрома*
181 *пост-COVID*

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

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

202 SARS-CoV-2 тоже использует молекулярную мимикрию для своей
203 защиты – выявлено, что формирующиеся у больных COVID-19 аутоантитела
204 к ИФН (α , ω) нейтрализуют способность интерферонов блокировать вирус
205 [19]. Установлено, что аутоантитела к ИФН- α есть и у здоровых людей, однако
206 выявляются в 2 раза реже, чем у больных COVID-19 (8,8% против 18%) и в
207 значительно меньшей концентрации (до 12,0 нг/мл и ниже против 26,8 и выше)
208 [4].

209 Предполагается, что при COVID-19 механизмы молекулярной
210 мимикрии задействованы в развитии цитокинового шторма, системного
211 мультиорганный гипервоспаления, синдрома активации макрофагов,
212 ферритинемии, эндотелиальной дисфункции [12]. Выявлены многочисленные
213 случаи структурного сходства антигенов вируса SARS-CoV-2 и человека. В
214 частности, описано более 30 гептапептидов, линейная последовательность
215 которых является общей для SARS-CoV-2 и человеческого протеома (авторы
216 предполагают, что при формировании вторичной и третичной структуры
217 белков возможны дополнительные совпадения) [8]. Проведенный другой
218 группой исследователей математический анализ выявил уже более 50
219 структурных аналогий между белками SARS-CoV-2 и пептидами человека, в
220 том числе представляющими собой рецепторы, участвующие в клеточных
221 сигнальных путях и регулирующие такие важные процессы, как
222 пролиферация, дифференцировка, апоптоз и иммунный ответ. Значительная
223 часть общих для вируса и человека иммунореактивных пентапептидов
224 обнаруживалась в 80 эпитопах гликопротеина «шипов» SARS-CoV-2:
225 выявлено 59 общих иммунных детерминант с 53 противовоспалительными
226 человеческими белками, которые могут стать мишенями или
227 изменяться/инактивироваться аутоиммунными перекрестными реакциями
228 [12]. В исследовании, посвященном выявлению потенциально иммуногенных
229 эпитопов у белков SARS-CoV-2, обнаружено, что среди 37 белков вируса,
230 только 8 не имеют иммуногенных участков, а у остальных, за исключением

231 одного нуклеопротеина, все эпитопы имеют последовательности, идентичные
232 белкам человека. Некоторые из иммуногенных последовательностей
233 распознаны как В-клеточные эпитопы, сообщалось о некоторых
234 потенциальных Т-клеточных эпитопах [19].

235 При изучении перекрестных реакций 55 антител против SARS-Cov-2, с
236 применением человеческих моноклональных антител к спайк-белку,
237 нуклеопротеину и кроличьих поликлональных антител к белкам оболочки и
238 мембраны вируса, установлено, что 28 антител реагируют с тканевыми
239 антигенами, представляющими различные группы тканей, включая антигены
240 клеток щитовидной железы, сердечной и скелетных мышц, легкого, суставов,
241 печени, почек, головного и костного мозга, периферической нервной системы,
242 кожи и жировой ткани, желудочно-кишечного тракта, яичек, глаза, а также
243 антигены митохондрий. Высокая степень гомологии иммуногенных эпитопов
244 SARS-CoV-2 с человеческими белками и антигенами различных тканей может
245 быть одной из основных причин системного поражения организма при
246 COVID-19. Обширная иммунная перекрестная реактивность между
247 антителами к SARS-CoV-2, несомненно, влияет на тяжесть COVID-19, может
248 ускорять дебют или утяжеление аутоиммунных заболеваний [30].

249 В числе перекрестно-реагирующих белков при COVID-19
250 идентифицирован рецептор аденозина A2b (AA2BR) – трансмембранный
251 рецептор, регулирующий реакции врожденного иммунитета на
252 метаболический стресс и повреждение клеток. Перекрестные реакции,
253 затрагивающие AA2BR, снижают продукцию цАМФ с последующим
254 повышением уровня провоспалительного ФНО- α , ИЛ-17 и других цитокинов.
255 Учитывая, что данный рецептор активно экспрессируется и осуществляет
256 регуляторные функции не только в сосудистой сети многих органов (включая
257 селезенку, легкие, толстую кишку и почки), но и на альвеолярных
258 эпителиальных клетках II типа, продуцирующих и секретирующих легочный
259 сурфактант, а также влияет на количество регуляторных Т-клеток (Tregs),

260 воздействующих на уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-
261 35 и трансформирующего фактора роста, аутореактивность только на AA2BR
262 способна объяснить наличие острого респираторного синдрома и системного
263 мультиорганный гипервоспаления при инфицировании SARS-CoV-2 [12].

264 Установлено, что антитела против SARS-CoV-2 перекрестно реагируют
265 с белком «мусорщиком» (скавенджером) С163А, связывающим комплекс
266 Нб-гаптоглобин и опосредующим его поглощение макрофагами. Изменения
267 уровня С163А нарушают защиту от окислительного стресса, вызывают
268 внутрисосудистое накопление железа с тяжелыми патологическими
269 последствиями, включая запуск экспрессии металлопротеиназы ADAM17,
270 утяжеляющей окислительный стресс, провоцирующей развитие
271 лимфаденопатии, цитопении и сепсис-подобного состояния [12].

272 Еще одной мишенью перекрестно-реагирующих антител является
273 адипонектин, модулирующий эндотелиальные молекулы адгезии [12].
274 Опубликованы сообщения о гомологии фрагментов SARSCoV-2 с
275 фрагментами шаперонов, а именно белков теплового шока (БТШ-60 и БТШ-
276 90) [16]. Выявлено, что при COVID-19 антитела перекрестно реагируют с
277 ИЛ-10, ИЛ-35 (цитокины с выраженными противовоспалительными
278 функциями), CREB1 (фактор транскрипции, повышающий выживаемость
279 макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), MY18A (преимущественно экспрессируется
280 в альвеолярных макрофагах и играет важную роль в защите легкого) [12].
281 Необходимо учитывать, что высокоаффинные антитела, нейтрализующие
282 SARS-CoV-2, обычно имеют низкий уровень соматических гипермутаций,
283 меньшее количество циклов созревания аффинности увеличивает риск
284 аутореактивности образующихся антител [14].

285 У пациентов с COVID-19 выявлены антинуклеарные антитела (ANA),
286 антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA) и к двухцепочечной
287 ДНК, антицитоплазматические нейтрофильные антитела (ANCA)
288 аутоантитела к актину и к митохондриям, а также антифосфолипидные (APL)

289 аутоантитела, приводящие к жизнеугрожающим коагулопатиям [16, 30, 31]. В
290 серии экспериментов установлено, что моноклональное антитело против
291 спайк-белка SARS-CoV-2 активно взаимодействует с нейрофиламентом (NFP)
292 митохондриальным M2 (входит в состав пируватдегидрогеназного
293 комплекса), декарбоксилазой глутаминовой кислоты (GAD-65), нуклеарным
294 антигеном (NA). Выявлена умеренная активность реакции с
295 тиреопероксидазой (ТПО) микросомами печени [30]. Другие авторы
296 продемонстрировали взаимодействие антител к SARS-CoV-2 с
297 транслугутиназами (tTG2, tTG3, tTG6), выявлены ANA и ENA,
298 взаимодействие с основным белком миелина (MBP), митохондриями, α -
299 миозином, тиреопероксидазой (ТПО), коллагеном, клаудинами 5 и 6, а также
300 с кальций-связывающим белком глиальных клеток S100B [31]. В
301 эксперименте *in vitro* продемонстрировано, что человеческое моноклональное
302 антитело к нуклеопротеину SARS-CoV-2 активно взаимодействует с
303 антигенами митохондрий M2, инсулином-R, окклюдином и зонулином
304 (барьерными белками-мишенями легких, кишечника и
305 гематоэнцефалического барьера), реакции с ферментом GAD-65 и актином
306 были умеренными. Поликлональные кроличьи антитела к белкам оболочки
307 SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с антигенами M2 и эпителиальных
308 клеток кишечника, и, в меньшей степени, с актином, альфа-миозином и
309 фосфолипидами. Поликлональные антитела к мембранным белкам SARS-
310 CoV-2 реагируют с 18 антигенами, сильнее всего с M2 и NFP. Селективное
311 картирование эпитопов с помощью BLAST продемонстрировало гомологию
312 антигенов спайк-белка, нуклеопротеина и других белков SARS-CoV-2 с
313 антигенами тканей человека, в том числе митохондрий M2 (50-78%), F-
314 актином (58-63%) и ТПО (50-70%). Установлено, что последовательность
315 актина «SIL-ASLSTF» перекрестно реагирует с последовательностью
316 «SVLYNSASFSTF» в цепях А, В, С и Е спайк-белка SARS-CoV-2, а также с
317 цепью Е домена связывания рецептора шипа SARS-CoV-2. Очевидно, что

318 антитела, перекрестно реагирующие с ТПО могут спровоцировать развитие
319 аутоиммунного тиреоидита, гомология фрагментов вируса с F-актином может
320 быть одной из причин развития кардиомиопатий, перекрестные реакции
321 антител против SARS-CoV-2 с белками-мишенями центральной нервной
322 системы (NFP, GAD-65, бета-амилоид и другие) ассоциированы с
323 неврологическими осложнениями при COVID-19, и повышают риск развития
324 рассеянного склероза или болезни Альцгеймера после перенесенного
325 заболевания [30]. По данным ряда авторов, развитие неврологической
326 симптоматики (миоклонус, судороги, делирий, энцефалопатия), дисфункция
327 гематоэнцефалического барьера и повреждение нейронов при COVID-19
328 спровоцированы высокими уровнями нейтрализующих высокоаффинных
329 аутоантител к эпитопам SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости,
330 перекрестными реакциями с эпитопами эндотелиальных, глиальных и
331 нейрональных клеток [14].

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

346 Дополнительной проблемой, ассоциированной с молекулярной
347 мимикрией, является выявленная перекрестная реакция антител к эпитопам
348 SARS-CoV-2 с другими вирусами [26]. По некоторым данным, SARS-CoV-2-
349 реактивные CD4+ Т-клетки обнаруживаются у 40–60% не подвергавшихся
350 воздействию вируса людей, что указывает на перекрестно-реактивное
351 распознавание Т-клеток между циркулирующими коронавирусами,
352 вызывающими «обычную» ОРВИ и SARS-CoV-2. То есть наблюдается
353 «активация свидетеля», при которой инфекция может привести к активации Т-
354 клеток, которые, в свою очередь, могут активировать препримированные
355 аутореактивные Т-клетки. Предполагается, что возникавшие ранее иммунные
356 ответы на другие патогены (*B. pertussis*, *C. tetani*, *C. diphtheriae*, *H. influenzae*
357 и/или *N. Meningitides*) могут усиливать иммунный ответ на SARS-CoV-2.
358 Следовательно, первичный ответ на вирус может трансформироваться во
359 вторичный (или даже третичный) ответ на ранее встреченные патогены, о
360 которых иммунная система сохранила память. Это означает, что
361 преобладающим может быть анамнестический и, по определению,
362 чрезвычайно мощный ответ против ранее существовавших иммунных
363 детерминант патогенов, в то время как иммунный ответ против последнего
364 обнаруженного патогена, то есть SARS-CoV-2, может быть слабым или
365 безуспешным. При этом атака на ранее сенсibilizировавшие патогены
366 невозможна, поскольку они более не присутствуют в организме. В результате
367 анамнестический, высокоаффинный, высокоavidный и чрезвычайно мощный
368 вторичный иммунный ответ, вызванный последним встреченным патогеном,
369 то есть SARS-CoV-2, и направленный на перенесенные ранее инфекции, будет
370 поражать единственные доступные мишени, то есть иммунные детерминанты
371 противовоспалительных и других белков человека. В соответствии с этой
372 высоковероятной последовательностью событий молекулярная мимикрия и
373 иммунологическая память могут опосредовать различное патологическое

374 время аутоиммунных реакций (от нулевых или легких симптомов до тяжелых
375 и даже летальных) после контакта с SARS-CoV-2 [12].

376 *Молекулярная мимикрия при поствакцинальных осложнениях*

377 Общеизвестно, что применение вакцин против вирусов (папилломы
378 человека, гепатита В, гриппа и других) может вызывать дебют или обострение
379 аутоиммунных заболеваний [7]. Еще в конце 1970-х годов обнаружено, что
380 вакцинация против свиного гриппа в 4-8 раз повышает риск развития
381 синдрома Гийена-Барре за счет перекрестной реактивности формирующихся
382 антител с антигенами человека. Ранее выявлены перекрестные реакции между
383 антигенами миелина и компонентами вакцины против гепатита В,
384 повышающие риск развития рассеянного склероза, а также перекрестные
385 реакции между компонентами вируса папилломы человека и ядерными
386 белками, повышающие риск развития системной красной волчанки. В 2009
387 году вакцина, разработанная для профилактики пандемии H1N1 (на основе
388 инактивированных частиц расщепленного вируса A/SO3), приводила к
389 развитию нарколепсии из-за перекрестной реактивности [30, 31]. Результаты
390 доклинического исследования вакцин против коронавируса SARS-CoV-1 и
391 ближневосточного респираторного синдрома ассоциировались с риском
392 увеличения тяжести заболевания при повторном воздействии вируса дикого
393 типа после вакцинации. В числе предполагаемых патогенетических
394 механизмов назывались усиление индуцированной антителами клеточной
395 цитотоксичности, дисфункция системы комплемента и aberrantная активация
396 врожденного и приобретенного иммунитета [6].

397 При экстренной разработке вакцин против SARS-CoV-2, параллельно
398 конструировалось до 60 различных вариантов более чем в 40 странах мира.
399 При этом применялось четыре основных подхода: 1) использование цельного
400 вируса (инактивированного или ослабленного), например КовиВак (ФГБНУ
401 «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»), Covaxin (Bharat Biotech), WIBP-CoV
402 (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac); 2) использование вирусного вектора

403 (реплицирующегося или нереплицирующегося), преимущественно
404 генетически модифицированного аденовируса, например Спутник V (ФГБУ
405 «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S
406 (Johnson & Johnson), Convidecia (CanSino Biologics); 3) использование
407 нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), например BNT162b2 на основе РНК
408 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna); 4) использование белков
409 (фрагментов вирусных белков, белковых субъединиц, вирусоподобных
410 частиц), например RBD-Dimer (Anhui Zhifei Longcom), NVX-CoV2373
411 (Novavax), ЭпиВакКорона (ГНЦ ВБ «Вектор»). При этом, если ранее вакцины
412 создавались и тестировались в течение 10-15 лет, то сейчас срок разработки
413 сократился до 1-2 лет [29].

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

425 Быстрое одобрение и последующее глобальное внедрение вакцин
426 против SARS-CoV-2 неизбежно привело к массовым сообщениям о побочных
427 эффектах после вакцинации. Большинство описанных нежелательных явлений
428 были связаны с рисками, аналогичными фоновым, и не вызывали опасений.
429 Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского
430 назначения Великобритании (MHRA) и Европейское агентство по
431 лекарственным средствам (EMA) публично заявили о чрезвычайно

432 благоприятном соотношении риска и пользы для вакцин против SARS-CoV-2,
433 но, тем не менее, признали наличие риска развития венозной тромбоэмболии
434 после вакцинации [25].

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

442 В вакцинах Moderna и Pfizer/BioNTech используется новая стратегия
443 применения искусственной информационной РНК (мРНК), генерирующей
444 синтез специфических вирусных белков здоровыми клетками ткани.
445 Концентрация вирусного белка достигает пика через 24-48 ч, затем снижается
446 в результате распада молекулы мРНК [8]. Механизм действия векторной
447 вакцины против SARS-CoV-2 от AstraZeneca также принципиально отличается
448 от «традиционных» вакцин: в организм вводится нереплицирующий
449 аденовирус шимпанзе, содержащий фрагмент ДНК S-белка, генерирующий,
450 после формирования комплементарной информационной РНК, выработку
451 вирусного белка организмом. В состав Спутника V входит два вектора на
452 основе аденовирусов человека, содержащие ДНК S-белка. Подобные новые
453 разработки направлены на повышение безопасности вакцин. Однако, высокая
454 способность SARS-CoV-2 к молекулярной мимикрии и в этом случае может
455 способствовать развитию аутоиммунного ответа на применение вакцины. Все
456 чаще сообщается о новых случаях аутоиммунных осложнений после
457 вакцинации против COVID-19 (иммунная тромбоцитопения, тромбоцитопения,
458 аутоиммунные заболевания печени, синдром Гийена-Барре, IgA-нефропатия,
459 ревматоидный артрит и системная красная волчанка). По мнению
460 исследователей, молекулярная мимикрия, гиперпродукция аутоантител и

461 дополнительная стимуляция аутоиммунных реакций адьювантами вакцин
462 вносят существенный вклад в патологические процессы [6, 7].

463 Описаны случаи индуцированной вакциной иммунной тромботической
464 тромбоцитопении (ВИТТ) после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)
465 [5, 11, 25, 28]. ВИТТ проявлялась через 5-20 дней после вакцинации в виде
466 тромбоцитопении, тромбоэмболии, признаков ДВС-синдрома. Добавление
467 донорских тромбоцитов к сыворотке пациента в отсутствие гепарина
468 подтверждало наличие активации тромбоцитов. При этом, у молодых людей с
469 острой тромбоцитопенией и церебральным венозным тромбозом через 6-24
470 дня после введения первой дозы ДНК-вакцины, были отрицательные
471 результаты ПЦР теста и серологического теста на антитела к белку
472 нуклеокапсида SARS-CoV-2, что исключало возможность влияния
473 бессимптомной инфекции на развитие тромбозов. В целом, ВИТТ имеет много
474 общих черт с аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией
475 [5,11,19, 28]. По некоторым данным, риск образования тромбов после
476 введения вакцины от AstraZeneca составляет около 1:250 000 в общей
477 популяции, но намного выше среди молодых людей (20-29 лет) 1,1:100 000 [5].
478 Во всех исследованиях отмечалось значительное повышение уровня антител
479 класса G к тромбоцитарному фактору 4 (PF4), обнаруживался повышенный
480 уровень D-димера. Известно, что от 5 до 7% здоровых доноров также имеют
481 антитела к PF4-гепарину, но в низких или следовых концентрациях [24].
482 Безусловно, инфекция SARS-CoV-2 сама по себе ассоциирована с
483 тромбоэмболическими явлениями, однако, они отличаются от выявленных у
484 вакцинированных [25].

485 По результатам еще одного исследования, у ряда медицинских
486 работников в возрасте от 32 до 54 лет в течение 10 дней после первой
487 иммунизации ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) развились тромбозы
488 необычных локализаций и тяжелая тромбоцитопения, у нескольких -
489 обширное кровоизлияние в мозг. У всех пострадавших были выявлены IgG к

490 комплексам PF4-полианион, повышенные уровни D-димера, у некоторых
491 отмечалось снижение фибриногена и умеренное повышение С-реактивного
492 белка, компонентов комплемента (C1q, C4 и C3) и продуктов их активации
493 (sC5b-9). При сравнении функциональной активности сыворотки больного с
494 типичной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и пострадавших,
495 тромбоциты пациента с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией не
496 активировались, если не добавлялись низкие уровни гепарина, а агрегация
497 тромбоцитов эффективно снижалась при высоких уровнях гепарина. И
498 напротив, тромбоциты в сыворотке пострадавших явно активировались в
499 отсутствие добавления гепарина [24]. Аналогичные данные получены при
500 обследовании 28 пациентов в Германии и Австрии с осложнениями после
501 вакцинации (с 5-го по 16-й день), давших положительный результат при
502 скрининговом анализе на PF4-гепарин [11]. В целом, тромботические
503 побочные эффекты вакцинации напоминают проявления COVID-19, однако
504 проявления заболевания опосредованы одноцепочечным РНК-вирусом, в то
505 время как вакциноассоциированный иммунотромбоз был связан с ДНК-
506 вакциной на основе аденовируса, соответственно патогенетические
507 механизмы различались [18]. Известно, что положительно заряженные
508 комплексы PF4-ДНК стимулируют выраженный интерфероновый ответ
509 посредством взаимодействия с рецептором TLR9, а ДНК в принципе является
510 мощным адьювантом, способным нарушать иммунную толерантность.
511 Соответственно, любая ДНК-вакцина с аденовирусным вектором может
512 вызывать развитие аутоиммунной ВИТТ у восприимчивых людей. Механизмы
513 молекулярной мимикрии контаминантов (вакцинных белков) и
514 аденовирусных векторных белков, по мнению исследователей, вторичны,
515 ведущую роль играют электрохимические взаимодействия ДНК-PF4 и
516 взаимодействия PF4-гепарин [5, 18]. Тем не менее, в опубликованных
517 результатах клинических испытаний вакцины «Спутник V» описано только 2
518 случая иммунотромбоза [17].

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

527 В частности, к середине 2021 года в США было зафиксировано более
528 1200 сообщений о случаях миокардита/перикардита, 67% из которых было
529 выявлено на 2-3 день после получения второй дозы РНК-вакцины.
530 Большинство пострадавших (79%) – мужчины в возрасте до 30 лет,
531 наибольшее количество пострадавших – мужчины в возрасте 16-18 лет.
532 Дополнительный анализ данных выявил повышенный риск развития
533 миокардита/ перикардита (12,6 случаев на миллион) среди лиц в возрасте от
534 12 до 39 лет при получении второй дозы мРНК-вакцины против COVID-19 (в
535 течение 7-дневного интервала), по сравнению с невакцинированными лицами
536 или лицами, получавшими вакцины против COVID-19, не содержащие мРНК.
537 По данным группы исследователей, распространенность миокардита
538 составила 1/20 000 в группе от 16 до 30 лет по сравнению с 1/100 000 в общей
539 популяции, получавшей ту же вакцину [6].

540 При изучении различий между векторными вакцинами и вакцинами на
541 основе мРНК, обследовали 281 вакцинированных, из которых 143 человека
542 (50,9%) получили вакцину BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), а 138 человек (49,1%)
543 получили вакцину ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Антитела против PF4
544 выявлены в 5,6% и в 8,0% соответственно (в среднем аутоантитела
545 обнаружены у 6,8% вакцинированных). При COVID-19 данные антитела
546 выявляются у 6,3% пациентов отделения интенсивной терапии и у 17,2% после
547 10 дней интенсивной терапии [28].

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

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

572 Следует учитывать, что многие аутоиммунные заболевания
573 проявляются только спустя годы после начала образования аутоантител.
574 Соответственно, существует вероятность того, что заболеваемость как в
575 результате заражения SARS-CoV-2, так и после активной ревакцинации может
576 значительно возрасти в ближайшее десятилетие. Развитие аутоиммунной

577 патологии при COVID-19 у детей (болезнь Кавасаки, диабет 1 типа,
578 аутоиммунная гемолитическая анемия), основанное на реализации
579 механизмов молекулярной мимикрии, может быть спровоцировано и
580 регулярной вакцинацией, при наличии индивидуальной предрасположенности
581 и перекрестно-реагирующих эпитопов в составе вакцины или факторов,
582 выработку которых стимулирует вакцинация [8]. Обсуждается вопрос
583 возможности участия перекрестно-реагирующих антител к SARS-CoV-2 в
584 развитии нежелательных неврологических симптомов у вакцинированных
585 людей [14]. По некоторым данным, иммунизация антигенами SARS-CoV
586 может вызвать пневмонию [12], выявленная гомология 13 из 24 изученных
587 пентапептидов спайк-белка с белками легочного сурфактанта свидетельствует
588 о риске развития перекрестных реакций и при вакцинации [30]. Установлено,
589 что болезнь Грейвза (аутоиммунный тиреоидит) может развиваться как после
590 перенесенной коронавирусной инфекции, так и после вакцинации [20].
591 Описаны случаи развития синдрома Гийена-Барре после вакцинации.
592 Подобное осложнение встречается редко, однако в мире зарегистрировано уже
593 более 250 случаев [27]. Поскольку SARS-CoV-2 имеет гомологичные
594 последовательности высокоиммуногенных эпитопов с 19 белками-
595 супрессорами злокачественных опухолей, вакцинация может приводить к
596 выраженному снижению их эффективности. Наличие 24 гомологичных
597 пентапептидов с *Bordetella pertussis*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *H. influenzae* и *N.*
598 *Meningitides* создает риск развития неэффективного иммунного ответа при
599 вакцинации на фоне повышенного риска аутоиммунных осложнений [13]. В
600 целом, очень сложно дать однозначный ответ на вопрос, может ли именно
601 перекрестная реактивность между антигенами COVID-19 и тканей человека
602 привести к развитию аутоиммунного заболевания в результате вакцинации,
603 поскольку развитие большинства аутоиммунных заболеваний занимает от 3 до
604 18 лет [30].

605 Отдельным, до сих пор малоизученным вопросом является реакция
606 организма на многократную ревакцинацию после перенесенного COVID-19.
607 Установлено, что после вакцинации РНК-вакцинами у ранее переболевших
608 формируется гибридный иммунитет с увеличенной широтой и
609 нейтрализующей способностью спектра циркулирующих антител,
610 продуцируется больше специфичных для SARS-CoV-2 RBD В-клеток памяти
611 (CD21+CD27+ и CD21⁻CD27+/-) и специфичных антител (IgG и IgA), а также
612 формируется отдельная популяция экспрессирующих ИФН- γ и ИЛ-10
613 специфичных для спайк-белка CD4+ Т- клеток памяти. При этом ландшафт
614 иммунной памяти у переболевших отличается от иммунной памяти людей,
615 ранее не инфицированных SARS-CoV-2. Авторы исследования предполагают,
616 что праймирующая среда, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, формирует
617 иммунную память с множеством факторов усиленного противовирусного
618 иммунитета 1-ого типа, способствующих усилению защиты, но не полностью
619 восстанавливающихся при повторной вакцинации. Продемонстрировано, что
620 более длительные интервалы между вакцинациями приводят к большему
621 количеству нейтрализующих антител и большему количеству В-клеток,
622 специфичных для SARS-CoV-2. Снижение выраженности иммунного ответа
623 на третью вакцинацию предполагает, что дальнейшие гомологичные вакцины
624 вряд ли будут укреплять клеточную иммунную память к SARS-CoV-2.
625 Соответственно, по мере возникновения новых вариантов вируса,
626 направленных на дальнейшее уклонение от иммунной памяти, будущие
627 стратегии вакцинации, по мнению авторов, должны быть сосредоточены на
628 расширении пула клеток памяти, специфичных для SARS-CoV-2, и
629 увеличении титров антител, нейтрализующих варианты вируса [22]. Однако
630 идея задействовать более широкий репертуар иммунных клеток и
631 перекрестных реакций напрямую сопряжена с повышением риска
632 возникновения осложнений.

633 Безусловно, вышеперечисленные риски не отменяют необходимости
634 разработки и применения эффективных и безопасных вакцин. Однако
635 необходимо с большой осторожностью подходить к разработке новых и
636 углубленному тестированию ныне существующих вакцин, учитывая все
637 возможные риски. Степень молекулярной мимикрии между SARS-CoV-2 и
638 протеомом человека должна быть тщательно проанализирована в качестве
639 обязательного шага перед разработкой состава вакцины или решения о ее
640 применении [9]. Поскольку возникавшие ранее иммунные ответы на другие
641 патогены могут усиливать иммунный ответ на SARS-CoV-2, необходимо
642 учитывать историю инфекций/вакцинаций конкретного человека [12].
643 Результаты мониторинга аутореактивных антител и изучения аутоиммунных
644 реакций у больных COVID-19 должны учитываться при разработке и
645 испытании вакцин. Испытания разрабатываемых вакцин обязательно должны
646 включать исследования риска индукции аутореактивных тканеспецифичных
647 антител и связанных с ними клинических признаков [9, 14]. Все выявленные
648 случаи молекулярной мимикрии с наиболее важными регуляторными белками
649 и пептидами необходимо учитывать при разработке вакцин для гарантии их
650 безопасности, все последовательности мРНК, кодирующие пептиды,
651 гомологичные человеческим, должны быть удалены из структуры вакцин [8,
652 30, 31]. Только пептидные последовательности, однозначно принадлежащие
653 вирусу, могут служить основой для безопасных и специфических протоколов
654 вакцинации [9]. Необходимо очень тщательно изучить, увеличивается ли
655 количество перекрестно-реагирующих антител после активной
656 реиммунизации. Очень важно изучение наличия высокоаффинных,
657 высокоавидных аутоиммунных перекрестных реакций при разработке вакцин
658 против SARS-CoV-2 [12]. Особенности структуры SARS-CoV-2 и выявленные
659 множественные перекрестные реакции с белками и тканями человека
660 обосновывают необходимость очень тщательно исследовать все

661 разработанные и разрабатываемые вакцины, а также стратегии их применения,
662 для обеспечения безопасности максимальному количеству вакцинируемых.

663

664 **ВЫВОДЫ**

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

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

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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Зорина Вероника Николаевна, доктор биологических наук (д.б.н.), ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства

Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса:

192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
тел. +7(812)372-51-23, nilimmun@yandex.ru

Zorina Veronika Nikolayevna, Doctor of Biological Science (D.Sc.), Leading Researcher of laboratory of applied toxicology and pharmacology of toxicology department of Golikov Research Center of Toxicology. The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency
192019, Russia, St. Petersburg, Bekhtereva st. 1, Golikov Research Center of Toxicology
+7(812)372-51-23, nilimmun@yandex.ru

Блок 2. Метаданные статьи

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ И COVID-19

THE MOLECULAR MIMICRY AND COVID-19

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Molecular mimicry and COVID-19

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

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

Обзоры

Количество страниц текста – 24, количество таблиц – 0, количество рисунков – 0.

27.04.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
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., Inviyaeva 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, Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya, 2022, vol. 24, no. 5, pp. 979-992	https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2515/1583 [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 // Russian Journal of Infection and Immunity / Infektsiya i immunitet. 2022, vol. 12, no. 3, pp. 409-426	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1882/1506 [doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882]
3	Москалец О.В. Роль инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний.	Moskalets O.V. Role of infections in autoimmune disease development.	https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/6879/5518 [doi: 10.17750/KMJ2017-586]

	Казанский медицинский журнал, 2017, Т. 98, № 4, С.586-591	Kazan medical journal, 2017, vol.98, no. 4, pp. 586-591	
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 // Russian Journal of Infection and Immunity / Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 279–287	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1789/1468 [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	-	https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/00368504211025927?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acr.ossref.org [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	-	https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONHA.121.056135?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acr.ossref.org

			[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	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.13443 [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, pp. 102792	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221000550?via%3Dihub [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, pp. 102597	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220301610?via%3Dihub [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	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.13209 [doi: 10.1111/andr.13209]

	motile count among semen donors. Andrology, 2022, vol. 10, no. 6, pp. 1016-1022		
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	-	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104840?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [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	-	https://www.mdpi.com/2073-4468/10/4/36 [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	-	https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1735590 [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.	-	https://www.nature.com/articles/s41577-020-00458-y

	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	-	https://www.molcells.org/journal/view.html?doi=10.14348/molcells.2021.0075 [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	-	https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2021/03000/COVID_19_and_autoimmune_diseases.8.aspx [doi:10.1097/BOR.00000000000000776]
17	Logunov D.Y., Dolzhikova 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.,	-	https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext [doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8]

	<p>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</p>		
18	<p>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</p>	-	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841121000706?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.jaut.2021.102662]</p>
19	<p>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</p>	-	<p>https://www.mdpi.com/1422-0067/22/16/8965 [doi; 10.3390/ijms22168965]</p>

20	<p>Pujol A., Gómez .LA., 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-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. J. Endocrinol. Invest., 2022, vol. 45, no. 4, pp. 875-882</p>	-	<p>https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-021-01707-0 [doi: 10.1007/s40618-021-01707-0]</p>
21	<p>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</p>	-	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247819303359?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.imlet.2019.10.017]</p>
22	<p>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</p>	-	<p>https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00328-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422003282%3Fshowall%3Dtrue [doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.018]</p>

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	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8363125/ [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	-	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104882?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [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	-	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105385?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [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.,	-	https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abd4250?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver

	Zuiani A., McCulloch D., Lelis F.JN., 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., Hacoheh 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		=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acr ossref.org [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	-	https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/935275 [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	-	https://ashpublications.org/blood/article/138/4/299/475972/Frequency-of-positive-anti-PF4-polyanion-antibody [doi: 10.1182/blood.2021012217]

	COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 . Blood, 2021, vol. 138, no. 4, pp. 299-303		
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	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-021-04792-9 [doi: 10.1007/s00296-021-04792-9]
30	Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian 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	-	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.617089/full [doi: 10.3389/fimmu.2020.617089]
31	Vojdani A, Kharrazian 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	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620304253?via%3Dihub [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	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27292 [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	-	https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2021.1924397 [doi: 10.1080/23744235.2021.1924397]
----	--	---	--