

*Санкт-Петербургский государственный университет*

*Норматов Муслимбек Гуломович*

**Биоинформатический анализ антигенной мимикрии белков  
коронавирусов и аутоантигенов человеческих эндокриноцитов**

**Bioinformatic analysis of antigenic mimicry of Coronavirus proteins  
and autoantigens of human endocrinocytes**

Выпускная квалификационная работа

по направлению подготовки «Биология»

основная образовательная программа магистратуры

«Биоинформатика»

Работа выполнена на базе лаборатория мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета

Научный руководитель: к.м.н., доц., Чурилов Леонид Павлович

Научный консультант: PhD, проф., Йекбун Адигюзель (Турция)

Санкт-Петербург; 2023 г.

## Содержание

<b>Введение</b> .....	3
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	4
1.1. Антигенная мимикрия и SARS-CoV-2 .....	4
1.2. Аутоиммунные заболевания .....	7
1.2.1. Аутоиммунные эндокринопатии .....	9
1.3. Постковидный синдром .....	13
1.4. Патогенетически значимые иммуногенные белки SARS-CoV-2.....	13
1.5. Цель и задачи исследования.....	16
1.5.1. Цель исследования.....	16
1.5.2. Задачи исследования.....	16
<b>Глава 2. Материал и методы</b> .....	17
2.1. Материал исследования .....	17
2.2. Методы исследования .....	19
<b>Глава 3. Результаты и обсуждение</b> .....	21
3.1. Результаты.....	21
3.2. Обсуждение.....	26
<b>Глава 4. Выводы</b> .....	33
<b>Благодарности</b> .....	36
<b>Список литературы</b> .....	37

## Введение

Молекулярная мимикрия между пептидами белков человека и микробов/вирусов/паразитов – широко распространенное явление, давно ассоциируемое с этиологией аутоиммунных расстройств, спровоцированных экзогенными патогенами. В последние годы растет объем фактических данных о корреляции между SARS-CoV-2 и аутоиммунитетом [[doi: 10.1097/BOR.0000000000000776](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776)]. В этом контексте большой интерес представляет анализ иммуногенного потенциала пептидов, общих для спайкового, мембранного, нуклеокапсидного белков коронавируса человека (S, M, N - белка) и антигенов эндокриноцитов человека, участвующих в наиболее распространенных аутоиммунных эндокринопатиях. Наиболее распространенной аутоиммунной эндокринопатией, возникающей после перенесения инфекции COVID-19, является аутоиммунное поражение щитовидной железы [[doi: 10.1002/jmv.27292](https://doi.org/10.1002/jmv.27292)]. По мнению ряда авторов [[doi: 10.1016/j.aace.2021.11.001](https://doi.org/10.1016/j.aace.2021.11.001)], аутоиммунное поражение надпочечников является наиболее существенным моментом патогенеза тяжелого течения COVID-19, поскольку адекватный ответ надпочечников предотвращал бы развивающийся в клинике COVID-19 цитокиновый шторм и гемодинамический шок. Поэтому большой интерес представляет обнаружение антигенной мимикрии между антигенами коронавируса и надпочечников. Не меньший интерес представляет и обнаружение антигенной мимикрии между антигенами коронавируса человека и аутоантигенами гипофиза и  $\beta$  - клеток островков Лангерганса, ввиду того, что как гипофизит, так и инсулит могут формироваться в исходе вирус-индуцированного аутоиммунного процесса [Eisenbarth, G. S. (Ed.). (2010). *Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects*. Springer Science & Business Media.].

Данное исследование было направлено на выявление белков человека, которые имеют значительную структурную гомологию с белками SARS-CoV-2, что представляет практический интерес в контексте прогноза и диагностики осложнений новой коронавирусной инфекции и при разработке наиболее безопасных вакцин для борьбы с ней.

**Исследование поддержано грантом РФФ № 22-15-00113 (соглашение от 13.05.2022).**

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Антигенная мимикрия и SARS-CoV-2

Существование антигенной мимикрии свыше века назад предугадал автор теории симбиогенезиса, выпускник Санкт-Петербургского университета, крупный отечественный биолог Константин Сергеевич Мережковский (1855-1921) [1]. Он считал, что данное явление обусловлено эволюционными процессами и общими предками прокариот и эукариот. Для иммунологии это означает, что содержание в микроорганизмах определенных антигенов, которые реагируют перекрестно с человеческими, способно приводить к тому, что ответ иммунной системы снижается в рамках реакции на внедрившиеся микроорганизмы. В дальнейшем это приводит к негативным проявлениям болезни, включая различные инфекции с осложнениями аутоиммунного типа, например, как это происходит при ряде вирусных заболеваний [2].

Пандемия коронавирусной инфекции породила всплеск постковидных подострых и хронических нарушений здоровья, в частности, различные виды постковидного синдрома. Постковидный синдром чаще наблюдается у людей, которые перенесли острую инфекцию в нетяжелой и даже легкой форме, и число таких пациентов в мире растет [3]. В постковидном синдроме выделяют два паттерна течения: (1) подострый, который содержит симптомы и формы патологии, присутствующие от 4 до 12 недель по окончании острого COVID-19; и (2) хронический постковидный синдром, который содержит симптомы, сохраняющиеся или присутствующие за пределами 12 недель с момента острого начала COVID-19 и не связанные с другими диагнозами [4]. Последний мета-анализ показал, что у 80% пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, развивался симптомокомплекс, включающий несколько долгосрочных признаков [5]. Выявлены нервно-психические, ревматические, респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, а зачастую также - эндокринные проявления. Так, более 40% пациентов сообщают о не снимаемой ночным отдыхом усталости в течение 7-9 месяцев после острого разрешения COVID-19, а выраженность большинства симптомов даже усиливается через 7 или 9 месяцев по сравнению с ранним периодом выздоровления (3, 10 недель) [6]. Патологический аутоиммунитет играет ключевую патогенетическую роль в постковидных осложнениях [7]. Другая растущая группа лиц включает тех, у кого имеются побочные проявления после вакцинации против COVID-19, причем они, предположительно, также имеют во многом аутоиммунное/аутовоспалительное происхождение [8]. Довольно часто постковидный синдром, а также побочные эффекты вакцинации против COVID-19 затрагивают

эндокринную регуляцию, нарушая функции щитовидной железы [9], гипофиза [10], надпочечников [11], панкреатических островков [12] и гонад [13].

Высказана гипотеза, что именно молекулярная мимикрия между антигенами SARS-CoV-2 и человека служит провокационным механизмом патологического аутоиммунитета, вызванного новой коронавирусной инфекцией [14, 15]. Это предположение распространяются и на последствия COVID-19 [16, 17].

В дополнение к шиповидному белку SARS-CoV-2 (S-белок) было показано, что несколько других вирусных антигенов имеют большое значение как в патогенезе инфекции, так и в саногенезе — при иммунном ответе против COVID-19.

Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 (N-белок) служит его иммунодоминантным антигеном, более того, антитела против N-белка достигают самых высоких титров среди иммуноглобулинов против всех вирусных специфичностей у людей, ранее инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [18]. Мембранный белок (M-белок) SARS-CoV-2 играет значимую роль в развитии и возникновении заболевания из-за его участия в антиинтерферогенных и про-апоптотических эффектах, а также обладает хорошей иммуногенностью [19, 20].

Аутоиммунные осложнения после случаев коронавирусных инфекций подозревали еще до нынешней пандемии SARS-CoV-2. В 2004 году при вспышке атипичной тяжелой вирусной пневмонии в Китае была выдвинута гипотеза о молекулярной мимикрии между возбудителем SARS-CoV-1 и антигенами гипофиза [20a]. Позже сезонные малопатогенные коронавирусы стали рассматриваться как причина не только острых респираторных вирусных инфекций, но и возможной провокации поражений ЦНС в результате аутоиммунитета [20b].

Показано важнейшее значение ответной реакции со стороны надпочечников при COVID-19, которая заключается в том, что организм старается всячески поддерживать жизнеспособность даже при крайне тяжелой острой инфекции, а также любых формах инфекционно-токсического шока (включая и так называемый цитокиновый шторм) [21] и обращено внимание на аутоиммунные поражения надпочечников у жертв летального COVID-19 [22]. Имеются многочисленные данные об обострении аутоиммунных тиропатий во время и после инфекции COVID-19 и отдельные сообщения о случаях поражений щитовидной железы при антикоронавирусной вакцинации [23, 24]. Описаны нарушения функций гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата при

инфекции COVID-19 и в постковидном периоде [23]. Показано влияние инфекции COVID-19 на течение и тяжесть сахарного диабета и получены патологоанатомическими данные о поражении при этом панкреатических островков [25].

Коронавирус SARS-CoV-2 является возбудителем пандемии COVID-19. COVID-19 - инфекционное заболевание, типичными симптомами которого считают одышку, кашель, лихорадку [26, 27] и потерю обоняния и вкуса [28]. Интересно, что, несмотря на более, чем 660 миллионов подтвержденных случаев заболевания во всем мире [29], примерно около трети из них протекали бессимптомно [30]. Тем не менее, у инфицированных SARS-CoV-2 людей, даже при нетяжелом течении острого периода инфекции, могут наблюдаться различные осложнения, связанные с болезнью, включая поражение печени [31], почек [32], сердечно-сосудистые осложнения, включая васкулиты, миокардит, сердечную недостаточность, тромбо-ишемические нарушения [33], а также тромбоцитопению [34]. Иммунный ответ на COVID-19 может принимать различные формы и достигать разной интенсивности [35], при этом у ряда пациентов было обнаружено обогащение сыворотки крови аутоантителами, реагирующими с различными белками человека [36]. Хотя причина разнообразия тяжести и последствий заболевания, связанная как с изменчивостью патогена, так и с реактивностью пациентов, не вполне понятна, молекулярная мимикрия может дать этому одно из возможных объяснений.

Молекулярная мимикрия возникает, когда неродственные белки имеют общие области высокомолекулярного сходства, что позволяет им осуществлять сходные и неожиданные пространственные взаимодействия с другими белками. Когда молекулярная мимикрия влияет на антигены, против которых вырабатываются антитела, и которые распознаются антигенными рецепторами лимфоцитов, могут возникать перекрестно-реактивные антитела и клоны лимфоцитов. Молекулярная мимикрия между антигенами возбудителя и белками человека может вызывать аутоиммунный ответ, когда антитела против возбудителя ошибочно взаимодействуют с белками человека, что иногда приводит к преходящим, а чаще - к хроническим аутоиммунным заболеваниям [37]. Альтернативно, молекулярную мимикрию можно рассматривать через призму гетерологичного иммунитета, когда предшествующее воздействие патогенного антигена может привести к краткосрочному или долгосрочному полному или частичному усилению иммунного ответа на другой патоген, располагающий аналогичным антигеном [38]. Более того, молекулярная мимикрия под влиянием антигена может также привести к перекрестному иммунитету и

облегчить альтернативное проникновение вируса в клетки с участием иммунных комплексов [39].

Шиповидный белок SARS-CoV-2 отвечает за проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина [40]. Шип, или «спайк», расположена на поверхности вируса, служа одним из наиболее важных антигенных белков SARS-CoV-2 [41]. Основным компонентом в вакцинах против SARS-CoV-2 спайковый белок играет важнейшую роль. Кроме того, молекулярное взаимодействие между спайковыми белками и белками человека или со спайковыми белками и другими патогенами человека может приводить к образованию перекрестно-реактивных антител в ответ на SARS-CoV-2 или вакцинацию. Перекрестно-реактивные антитела могут привести к разнообразным симптомам различной степени тяжести в разных популяциях и на разных стадиях развития заболеваний, как это наблюдалось для COVID-19. Следует отметить, что существует целый ряд генетических и эпигенетических факторов, которые способствуют вероятности развития у человека аутоиммунного ответа и антигенной мимикрии [42]. Поэтому один и тот же белок может по-разному процессироваться антиген-представляющими клетками разных индивидов, обладающих неодинаковым гаплотипом главного комплекса гистосовместимости, как с использованием гомологичных последовательностей, так и без их участия. Более того, обнаружение аутоиммунного потенциала и перекрестного иммунитета с использованием случаев молекулярной мимикрии между пептидами коронавируса и белками человека может помочь точнее понять патогенез болезни, улучшить его лечение и создать безопасные вакцины против SARS-CoV-2. Предыдущие исследования предсказывали молекулярную мимикрию между белками шипа SARS-CoV-2 и человека, используя сходство последовательности [43] с известными эпитопами в базе данных иммунных эпитопов (IEBD) [44] и сходство последовательности и структуры в целом [45, 46].

## 1.2. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания (АЗ) – это хронические формы патологии, вызванные потерей иммунологической толерантности к аутоантигенам, которые могут вызывать системные или органоспецифические повреждения. Глобальная распространенность АЗ оценивается в 3,225/100,000. АЗ являются частой причиной заболеваемости и смертности, особенно у женщин среднего возраста [47, 48]. Генетические и экологические факторы служат основными в патогенезе АЗ. Согласно концепции мозаики аутоиммунитета (И. Шенфельд, Д. Айзенберг, 1989) АЗ — аддитивно-полигенные болезни с пороговым эффектом по воздействию ряда факторов, способных либо гиперстимулировать иммунную

систему (адьювантоподобный эффект), либо провоцировать срыв толерантности иным способом (в частности, путем мимикрии). И первое, и второе, даже в отношении одного и того же фактора, зависит от того, как у данного индивида презентруются антигены и регулируется аутоиммунитет (и то, и другое генетически детерминировано) [49]. Инфекции и воздействие условно-патогенных микроорганизмов (как и других факторов окружающей среды) может спровоцировать начало или обострение АЗ [50-52]. Многие виды инфекций способны влиять на одно или несколько из этих заболеваний, и наоборот - один микроорганизм у разных индивидов может провоцировать более одного АЗ [47, 53]. Аутоиммунный ответ опосредован аутореактивными Т- и В-лимфоцитами, ответственными за выработку растворимых медиаторов (в частности, цитокинов, ряд из которых имеют свойства ростовых факторов и хемокинов) и аутоантител. Это приводит к воспалительному повреждению тканей или нарушению в них процессов молекулярного распознавания (блокирование или стимуляция рецепторов аутоантителами к ним). Процесс может быть системным и полиорганным, например, в случае красной волчанки или органоспецифическим, как при сахарном диабете I типа [54].

Инфекции и аутоиммунитет тесно связаны. Их возбудители могут быть триггерами аутоиммунных заболеваний, что было показано на животных моделях [47, 50, 53, 54]. Более того, они могут участвовать в активации и последующей клональной пролиферации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, играющих решающую роль в развитии аутоиммунной патологии. Почти все АЗ этиологически связаны, по крайней мере, с одной инфекцией [47]. Кроме того, у пациентов с АЗ повышен риск инфекций как следствие иммуносупрессорного лечения [47, 51]. Так, у больных системной красной волчанкой легкой степени тяжести, находящихся на лечении и вакцинированных против вируса *Varicella zoster*, повышена частота реактивации вируса [55]. Согласно «гигиенической гипотезе», инфекции и паразитозы могут действовать и как защитный механизм против развития аутоиммунных заболеваний. Однако хорошо известно, что они также провоцируют аутоиммунные повреждения [56]. Более того, как упоминалось выше, один или несколько микроорганизмов могут быть связаны с одними и теми же АЗ [47, 54]. Важно, что эта ассоциация может быть в разной степени актуальна для разных популяций, учитывая эволюционный эффект, оказываемый некоторыми инфекционными агентами, и генерирующей популяционную устойчивость, что, в свою очередь, влияет на риск развития аутоиммунных заболеваний [57]. Аутоантитела также могут выявляться при инфекционных заболеваниях у пациентов без развившихся аутоиммунных заболеваний [58, 59], а значит, само присутствие патогена не всегда может привести к возникновению нефизиологических

аутоиммунных проявлений. Более того, аутоиммунитет - не синоним аутоиммунного заболевания. Патогенна только его определенная, повышенная интенсивность, когда физиологические процессы аутораспознавания разрегулированы. Как впервые указывал еще основоположник иммунологии И.И. Мечников, минимальная интенсивность аутоиммунных процессов свойственна норме и даже может играть защитную и/или регуляторную роль [60].

### 1.2.1. Аутоиммунные эндокринопатии

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы включают ряд болезней, которым свойственны общие извращенные проявления клеточного и гуморального антитироидного иммунного ответа. Классически само понятие «аутоиммунное заболевание щитовидной железы» включает в себя две крайние формы: хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото и диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса - фон Базедова), первая связана с существенной инфильтрацией щитовидной железы Т- или В — лимфоцитами и клеточно-опосредованной гибелью тироцитов, а вторая - с образованием функциональных стимулирующих аутоантител к белковой и ганглиозидной частям рецептора ТТГ, причем без выраженной клеточной инфильтрации. Тем не менее, поскольку ни гуморальный, ни клеточный иммунитет не развиваются строго изолированно, в большинстве случаев и при определенной длительности аутоиммунной тиропатии признаки этих двух ее крайних форм комбинируются [61].

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы имеет своим результатом клинические признаки дисфункции: гипо- или гипертироз и нарушения роста железы. Картина, в зависимости от спектра и функциональности аутоантител и аутореактивных лимфоцитов, может варьировать от тиротоксического криза до микседемы и от атрофии железы - до крайней степени её гиперплазии (так называемого «зоба»). Другие клинические варианты аутоиммунных поражений щитовидной железы включают подострый лимфоцитарный тиреоидит Де-Кервена, фиброзно-атрофический тиреоидит Риделя, послеродовой тиреоидит, лекарственный тиреоидит (например, индуцированный интерферонами, ингибиторами контрольных точек Т-лимфоцитов или амиодароном) и, наконец, плюригландулярные аутоиммунные синдромы с поражением щитовидной железы. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенными среди всех аутоиммунных болезней и поражают до 5% населения, а в ряде регионов процент пораженных среди женщин достигает до 15%! Они имеют тенденцию к семейной встречаемости, ранние их стадии наблюдаются уже в детском и подростковом

возрасте, и у женщин эти заболевания встречаются примерно в шесть раз чаще, чем у мужчин [62].

Этиология аутоиммунного заболевания щитовидной железы мультифакториальна. Она предусматривает взаимодействие генетических (что доказано близнецовым методом) и средовых факторов риска (избыточное потребление йода и йодидов, инфекции и пищевые, лекарственные или профессионально-бытовые токсиканты). Несмотря на явную генетическую основу, тип их наследования аддитивно-полигенный с пороговым эффектом. Некоторые аллели системы HLA ассоциированы с этими заболеваниями. Скрининг генома и анализ сцеплений выявили несколько областей хромосом, которые связаны с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [63, 64].

Аутоиммунный адреналит (ААД) в настоящее время является наиболее распространенной причиной первичной хронической надпочечниковой недостаточности или болезни Аддисона, хотя в прошлом эту роль исполнял туберкулезный адреналит [65]. ААД характеризуется недостаточным производством глюкокортикоидов и/или минералокортикоидов надпочечниками из-за аутоиммунного процесса, разрушающего кору надпочечников, а иногда - и блокирующего ее рецепторы. Болезнь Аддисона — редкое заболевание, однако оно более распространено сейчас, чем в прошлом: пораженность ею в общей популяции увеличилась в три раза по сравнению с 1970 годом [61]. Первичная надпочечниковая недостаточность в развитых странах клинически проявляется у 1 из 8000 человек [67, 68], и ААД служит ее наиболее распространенной причиной на территориях, где нет массового туберкулеза, обуславливая 68–94% её случаев, по разным авторам [66]. Симптомы и признаки надпочечниковой недостаточности зависят от скорости и степени потери функций надпочечников.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является аутоиммунным заболеванием и вызван клеточно-опосредованным разрушением В - клеток панкреатических островков, продуцирующих инсулин. Хотя центральную роль в уничтожении островковых В-клеток играют цитотоксические Т - лимфоциты, аутоантитела, которые секретируются аутореактивными плазматическими клетками и служат диагностическими показателями аутоиммунных процессов при СД1, принимают участие в развитии инсулита, предшествующего, как минимум, на несколько лет, клиническим проявлениям [69, 70]. Последние формируются только когда 80% и более  $\beta$  - клеток островков Лангерганса уже выведены из строя патологическим процессом. Аутоиммунитетом опосредованы даже случаи СД1 типа, связанные с токсическим действием лекарств (пентамидин) и ядов (вакор)

на  $\beta$  — клетки, более того — и экспериментальный аллоксановый диабет нельзя воспроизвести у бестимусных животных с иммунодефицитом, то есть он также имеет иммунопатологическую природу [64].

При СД1 Т – лимфоциты - киллеры уничтожают островковые  $\beta$  – клетки. Нарушение структуры гетероклеточных зон в панкреатическом островке обуславливает отсутствие паракринного тормозного воздействия инсулина  $\beta$  - клеток на продуцирующие глюкагон  $\alpha$  – клетки, что приводит к растормаживанию функции последних и заметному росту уровней глюкагона [71]. Гормональный дисбаланс: отсутствие инсулина + высокий уровень глюкагона - обуславливает резкую активацию глюконеогенеза, конечный продукт которого глюкоза-6-фосфат мгновенно дефосфорилируется в условиях отсутствия инсулина при нормальном уровне глюкокортикоидов из-за блокады гексокиназной реакции и резкой активации глюкозо-6-фосфатазы; образовавшаяся при этом свободная глюкоза выходит из клетки в кровь, формируя феномен гипергликемии. Повышенные уровни контринсулярных гормонов активируют липолиз. Образующийся в ходе бета-окисления жирных кислот избыток ацетил-КоА не способен при этом «сгореть» в цикле Кребса, плохо работающем из-за утилизации трикарбоновых кислот на нужды усиленного глюконеогенеза, что и служит при СД1 основой образования избытка кетонов и холестерина, результируясь диабетическими кетоацидозом и гиперхолестеринемией [72].

За последние десятилетия глобальная заболеваемость СД1 увеличилась почти в 2 раза. Показатель пораженности им возрос до 0,8% и отличается по регионам и в социальном отношении. Так, в регионах России заболеваемость детей и взрослых СД1 коррелирует с факторами, отражающими степень урбанизации соответствующей территории и с содержанием ряда токсичных микроэлементов в волосах местных жителей [73]. В мире частота СД1 наивысшая в Финляндии и самая низкая (более, чем в 80 раз ниже!) в Корее. Крайне пагубные факторы риска СД1 в данном случае — искусственное вскармливание в первом полугодии жизни (пептид из состава коровьего молока обладает антигенной мимикрией с человеческим инсулином!) и высокая распространенность предрасполагающих к аутоиммунитету аллелей HLA в финской популяции [64].

Следует отметить аутоиммунный лимфоцитарный гипопизит (АЛГ) - это воспалительная болезнь гипопиза в хронической форме, которой свойственна лимфоидная инфильтрация, а также нарушения функций гипопиза с дальнейшим формированием полиэндокринопатии [74]. Многие исследователи считают, что в качестве

основополагающих факторов патогенеза выступают механизмы аутоиммунного типа, сопровождающиеся накоплением лимфоцитов в инфильтрате воспалительного типа (чаще всего это В-лимфоциты или CD4+-Т-хелперы), а также наличием макрофагов, плазматических клеток. Нередко прослеживается аномальная экспрессия антигенов HLA II в гипофизарных клетках [75, 76]. При этом примерно в трети случаев гипофизиты можно коморбидно сопоставить с различными другими аутоиммунными эндокринными болезнями, например: болезнь Грейвса-фон Базедова, тиреоидит Хасимото, неврит зрительного нерва, а также СД1 и болезнь Аддисона [77]. Описывают также сочетание АЛГ с ревматологической патологией, наиболее часто - с «сухим» синдромом Гужеро-Шегрена и системной красной волчанкой [78]. Встречаемость АЛГ как и подавляющего большинства аутоиммунопатий больше у женщин, нежели у мужчин (8:1) [79]. С появлением новых методов визуализации гипофиза (компьютерной и магнитно-резонансной томографии, документирующих типичную для этой болезни диффузно-неоднородную картину изображений гипофиза) стало очевидно, что частота АЛГ намного выше, чем считалось ранее [85]. Так, он часто поражает онкологических больных как побочный эффект иммунобиотерапии ингибиторами контрольных точек Т-лимфоцитов, бывает паранеопластическим явлением, а сходные аутоиммунные поражения гипофиза типичны (часто вместе с аутоиммунным тиреоидитом фиброзно-атрофического типа) для системного IgG<sub>4</sub>-зависимого заболевания [80]. Некоторые авторы отмечают нередкое возникновение АЛГ в период беременности у женщин, а также во время послеродового периода. Это объясняется тем, что на фоне свойственной этим состояниям гиперплазии аденогипофиза, а иногда под маской синдрома Шиена (Шихена), вместе с поражением гипоталамуса, которые чаще всего становятся причиной диабета несахарного типа с дефицитом вазопрессина и тяжелыми проявлениями полиурии и полидипсии [81, 64].

Специалисты сходятся во мнении, что для клинических проявлений АЛГ свойственными являются разнообразные симптомы. Основным из них выступает хиазмально-селлярный синдром, который проявляется в том, что гипофиз увеличивается в размерах. В таких случаях у человека обычно встречаются ярко выраженные головные боли, сужение поля зрения, либо же другие проблемы со зрением [82]. Когда клетки гипофиза повреждаются вследствие воздействия воспалительного инфильтрата, их количество снижается. Все это становится причиной формирования гипопитуитаризма мозаичного типа. Одновременно с этим нередко формируется свойственный этой болезни симптом гиперпролактинемии. Отдельные ученые считают, что данный процесс

обусловлен определенными факторами, включая: ножка гипофиза сдавливается ( т.н. «синдром ножки»), осуществление антителоопосредованной стимуляции пролактинэкспрессирующих клеток, минимизацию ингибиторного эффекта дофамина, а также возникновение различных повреждений рецепторов дофамина [83, 84]. Важно отметить, что пролактин — сильный паракринный, юкстакринный и эндокринный стимулятор аутоиммунитета, что создает в этой ситуации порочный круг патогенеза [61].

### 1.3. Постковидный синдром

Борьба с последствиями COVID-19 является одной из наиболее важных задач современной медицинской науки. Нужно понимать, что SARS-CoV-2 часто протекает в тяжелой форме. Характерным его проявлением является поражение органов, системное воспаление иммунитета, кроме того коагулопатия, а также включая метаболические и нейроэндокринные проявления. Необходимо понимать, что даже в легкой форме рассматриваемая инфекция может стать причиной различных дегенеративных изменений большинства органов. Так, это может проявиться в фиброзе легочной ткани, кардиосклерозе, а также разных психических, эмоциональных и функциональных расстройствах. В связи с этим от 10 до 50 процентов людей, которые переболели коронавирусом, на протяжении продолжительного периода остаются разные проблемы со здоровьем. Для описания широкого спектра проявлений перенесенного острого COVID-19 Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2021 г. предложен термин «постковидное состояние» и дано стандартное определение его случая. Повышенная утомляемость, не снимаемая отдыхом, резкое снижение работоспособности, нарушения памяти и внимания, одышка, суставные и мышечные боли являются наиболее распространенными симптомами постковидного состояния, по результатам недавних систематических обзоров и метаанализов. Патогенез его остается не до конца ясным, однако накопленные данные свидетельствуют о ведущей роли иммунных и воспалительных механизмов, приводящих к функциональным нарушениям со стороны многих органов и систем. Данная форма патологии обозначается как «постковидный синдром» (ПКС). Как в развитии ближайших, так и отдаленных последствий COVID-19 в настоящее время признают роль аутоиммунных нарушений [86].

### 1.4. Патогенетически значимые иммуногенные белки SARS-CoV-2.

Группа коронавирусов, которыми болеют люди, причисляется к подгруппе Coronavirinae, входящую в семейство Coronaviridae, которая, в свою очередь, включает 4

рода: Alphacoronavirus, Deltacoronavirus и Betacoronavirus а также Gammacoronavirus. Геном рассматриваемого заболевания (27–32 т.п.н.) представляет собой одноцепочечную РНК с положительным смыслом (+ssRNA), которая больше, чем у любых других РНК-вирусов. Нуклеокапсидный белок (N) формирует капсид вне генома, а геном дополнительно упакован оболочкой, которая связана с тремя структурными белками: мембранным белком (M), шиповидным белком (S) и оболочечным белком (E) [87]. Размер генома члена семейства коронавирусов SARS-CoV-2, который был недавно секвенирован, составляет примерно 29,9 т.п.н. [88]. SARS-CoV-2 содержит четыре структурных белка (S, E, M и N) и шестнадцать неструктурных белков (nsp1-16). Ниже рассматриваются некоторые белки SARS-CoV-2, которые потенциально могут служить мишенями для иммунного ответа, в зависимости от их структуры.

#### Спайковый (шиповидный) белок

Проникновение коронавирусов в клетки опосредуется спайковым гликопротеином (S-белком) [89]. Трансмембранные шиповидные гликопротеины образуют гомотримеры, выступающие над поверхностью вируса. Белок имеет решающее значение для проникновения коронавирусов, поэтому он является привлекательной противовирусной мишенью. Белок S включает в себя 2 функциональные субъединицы: S1 и S2. Так, к первой субъединице относится N-концевой (NTD) и связывающий рецепторы домены (RBD). Следует отметить, что к числу основных функций, свойственных для S1, относится вступление в реакцию с рецептором на клетке, которая является хозяином. Функция субъединицы S2 заключается в слиянии мембран вирусов и клеток-хозяев. Сайт расщепления на границе между субъединицами S1 и S2 называется сайтом расщепления протеазы S1/S2.

Аминокислотная последовательность S-белка SARS-CoV-2 на 76% идентична SARS-CoV, в то же время проявляя большую идентичность, то есть на 97%, с CoV летучей мыши RaTG13. Взаимодействующая с ACE2 область (460–520 аминокислот) высококонсервативна среди CoV [90]. Интересно, что идентичность между SARS-CoV и SARS-CoV-2 снижается в области RBD. Тот факт, что только 74% идентичности присуще RBD этих вирусов, возможно, объясняет, почему они связываются с двумя разными рецепторами на клетках-хозяевах [91]. В случае SARS-CoV отмечено, что возможны мутации в RBD, приводящие к адаптации к клеткам-хозяевам во время пассажа в клеточной культуре [92]. Таким образом, теоретически возможно, что SARS-CoV-2 приобрел мутации в RBD как адаптацию при межвидовой передаче. Мутации в RBD не только повышают

структурную стабильность белка S, но также могут ослаблять связывание антител, вырабатываемых против тех или иных его штаммов [93]. После начального взаимодействия между доменом S1 и рецептором хозяина ACE2, сегмент S2 опосредует слияние мембран хозяина и вирусной мембраны, что позволяет геному вирусной РНК проникать внутрь клеток хозяина [94].

#### Нуклеокапсидный белок

Белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 кодируется девятой ORF вируса и состоит из 419 аминокислот. Как и у других коронавирусов человека, белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 имеет модульную организацию, которую можно разделить на внутренне неупорядоченные области (IDR) и консервативные структурные области, в соответствии с характеристиками последовательности [95]. IDR включают три модуля: N-плечо, центральную богатую Ser/Arg область гибкого линкера (LKR) и С-хвост, а консервативные структурные области включают два модуля: N-концевой домен (NTD) и С-концевой домен (CTD). В первичной структуре NTD и CTD соединены LKR и обычно окружены N-плечом и С-хвостом.

Функция белка нуклеокапсида заключается в упаковке РНК вирусного генома в комплекс длинной спирали рибонуклеокапсида (RNP) и участии в сборке вириона посредством взаимодействия с вирусным геномом и мембранным белком М [96]. Кроме того, было показано, что белок нуклеокапсида коронавирусов человека участвует в таких патогенетических механизмах инфекции как ингибирование продукции интерферонов, РНК-интерференция и апоптоз, выполняя регулируемую роль в жизненных циклах вируса [97]. Кроме того, он является иммунодоминантным антигеном в иммунных ответах хозяина, в связи с чем может использоваться в качестве диагностического антигена и иммуногена [98].

#### Мембранный белок

Мембранный белок является одним из важнейших иммуногенных компонентов коронавирусов человека. Взаимодействие этого белка с белками S и E определяет характерную форму оболочки вириона. Мембранный белок представляет собой многослойный белок, который характеризуется тремя трансмембранными доменами, имеющими С-концевой внутренний и N-концевой внешний концы. Третий трансмембранный домен содержит амфипатическую область на конце. Установлено, что этот регион в высокой степени консервативен у представителей семейства Coronaviridae. Когда последовательность мембранного белка SARS-CoV-2 сравнивали с

последовательностью белков коронавируса летучих мышей Bat-CoV-RaTG-13 и коронавируса малайского панголина CoV-MP-789, на N-конце наблюдалась уникальная вставка остатка серина. Сравнение также показало замены в позиции 70, которая, предположительно, служит частью трансмембранного домена. Считают, что именно мутации в поверхностных N-концевом и трансмембранном домене могли способствовать межвидовой передаче SARS-CoV-2 [99]. Благодаря различным белок–белковым взаимодействиям мембранный белок играет важную роль в сборке вируса и поддержании его структурно-функциональной целостности [100]. Также известно, что мембранные белки коронавирусов человека могут взаимодействовать с РНК, которые кодируют информацию о сигналах упаковки генома [101]. Это подтверждает их центральную роль в сборке частиц вириона. Предполагается, что в качестве одного из основных белков коронавирусов человека мембранный протеин участвует в регуляции репликации и упаковки РНК в зрелые вирусные частицы [102].

#### 1.5. Цель и задачи исследования

##### 1.5.1. Цель исследования.

Охарактеризовать феномен молекулярной мимикрии между пентапептидами белков коронавирусов человека и пептидами тех белков эндокриноцитов щитовидной железы, надпочечников, гипофиза и панкреатических островков, которые служат, согласно имеющимся данным, главными мишенями патологического аутоиммунитета при аутоиммунных эндокринных болезнях у людей.

##### 1.5.2. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Создать новую программу проведения биоинформатического анализа выявления феномена молекулярной мимикрии в белках между коронавирусами человека и эндокриноцитами человека с использованием базы данных UniProtKB.

2. Охарактеризовать методом биоинформатического анализа феномен молекулярной мимикрии спайковых, мембранных и нуклеокапсидных белков коронавирусов человека с аутоантигенами эндокриноцитов человека.

3. Выявить иммунореактивные эпитопы спайковых, мембранных и нуклеокапсидных белков коронавирусов человека, содержащие пентапептиды общие с белками эндокриноцитов человека.

4. Определить расположение идентифицированных пентапептидов в 3D структурах белков коронавируса человека.

## Глава 2. Материал и методы

### 2.1. Материал исследования

Материалом исследования служили следующие базы данных: [UniProtKB](#), [Immune Epitope Database and Analysis Resource \(IEDB\)](#) и [Protein Data Bank \(PDB\)](#).

Все аминокислотные последовательности аутоантигенов человека и аминокислотные последовательности всех спайковых, мембранных и нуклеокапсидных всех типов коронавируса человека в FASTA формате получены из базы данных UniProtKB. В таблице 1 и в таблице 2 приведены использованные данные из базы UniProtKB.

**Таблица 1.** Идентификационные номера спайковых, мембранных и нуклеокапсидных белков всех типов коронавируса человека, взятых для исследования из базы данных UniProtKB.

<b><u>Чел. Коронавирусы</u></b> <b><u>// антигены</u></b>	<b><i>Спайковые белки</i></b>	<b><i>Мембранные белки</i></b>	<b><i>Нуклеокапсидные белки</i></b>
<b><i>SARS-CoV-2</i></b>	P0DTC2	P0DTC5	P0DTC9
<b><i>SARS-CoV</i></b>	P59594	P59596	P59595
<b><i>MERS-CoV</i></b>	R9UQ53	R9UNX5	T2BBK0
<b><i>HCoV-NKU-1</i></b>	S5YA28	Q0ZJ82	S5ZBQ7
<b><i>HCoV-OC43</i></b>	P36334	Q01455	P33469
<b><i>HCoV-NL63</i></b>	Q6Q1S2	U3M6Q8	H9EJA4
<b><i>HCoV-229E</i></b>	P15423	P15422	P15130

**Таблица 2.** Идентификационные номера аутоантигенов эндокриноцитов человека – мишеней патологического аутоиммунитета, взятых для исследования из базы данных UniProtKB.

<b><u>Аутоантигены</u></b> <b><u>эндокринных</u></b> <b><u>клеток</u></b> <b><u>человека</u></b>	<b>Идентификационный номер аутоантигены</b> <b>человека из базы данных UniProt.</b>
Пероксидаза щитовидной железы	P07202

Рецептор тиреотропина	P16473
Тиреоглобулин	P01266
Альфа-енолаза	P06733
<b>Рабфиллин-3а (Раб-эффектор Noc2)</b>	Q9UNE2
Цитотоксический белок Т-лимфоцитов 4	P16410
Пролактин	P01236
Стероидная 21-гидроксилаза	P08686
Стероидная 17-альфа-гидроксилаза	P05093
Глутаматдекарбоксилаза 1	Q99259
Глутаматдекарбоксилаза 2	Q05329
Рецепторного типа тирозин-протеинфосфатазоподобный белок N	Q16849
Рецепторного типа тирозин-протеинфосфатазоподобный белок N2	Q92932
Аутоантиген островковых клеток 1	Q05084
Инсулин	P01308
Рецептор инсулина	P06213
Транспортировщик цинка 8	Q8IWU4
Карбоксипептидаза H	P16870

Исследовали спайковые белки, нуклеокапсидные белки и мембранные белки как важнейшие факторы патогенности и мишени иммунного ответа всех известных коронавирусов человека (как высокопатогенных эпидемических, так и низкопатогенных сезонных) на предмет мимикрии антигенов с несколькими распространенными белками-мишенями аутоиммунных эндокринопатий человека (в частности, гипопаратиреоза, аденомы гипофиза, аденомы надпочечников, инсулинита и тиреоидита, а также болезни Грейвса — фон Базедова).

Проверили наличие антигенной мимикрии коронавирусных протеинов с ключевыми ферментами стероидогенеза в адренокортикоцитах – 21-стероидгидроксилазой и 17-альфа-стероидгидроксилазой.

Изучали антигенную мимикрию коронавирусных и основных тиреоидных аутоантигенов (пероксидаза, тиреоглобулин, рецептор тиреотропного гормона).

Кроме того, изучали антигенную мимикрию аутоантигенов гипофиза – пролактина, экспрессируемых аденогипофизом цитотоксического белка Т-лимфоцитов 4 и альфа-

енолазы, а также экспрессируемого нейрогипофизом и гипоталамусом белка кальций-зависимого экзоцитоза рабфиллина-3а.

Исследовали совокупность вовлеченных в аутоиммунные звенья патогенеза различных форм сахарного диабета аутоантигенов  $\beta$  - клеток островков Лангерганса (глутаматдекарбоксилаза 1, глутаматдекарбоксилаза 2, тирозин-протеинфосфатазоподобный N — протеин рецепторного типа, аутоантиген островковых клеток 1, инсулин (ICA-I), рецептор инсулина, цинк-зависимый транспортер 8 и карбоксипептидаза H).

Исследовали молекулярную мимикрию между белками коронавируса человека, учитывая как сходство последовательностей, так и структурное сходство и поиск по известным эпитопам из IEDB [44]. Молекулярная мимикрия определялась как совпадение по крайней мере пяти одинаковых последовательных аминокислот, которые встречаются как в коронавиральном белке, так и в рассматриваемом эпитопе, где - по крайней мере - три аминокислоты доступны на поверхности белка, а совпадение эпитопа имеет высокое структурное сходство с соответствующей последовательностью из коронавирального белка.

В связи с тем, что минимальную иммунную детерминанту, способную индуцировать высокоспецифичные антитела и определять специфическое взаимодействие антигенов и антител, образует пентапептид [103, 104], в качестве зондов последовательности использовали пентапептиды.

Определяли общность пентапептидов между белками эндокриноцитов человека (щитовидная железа, надпочечники, В-клетки островков Лангерганса, гипофиз) и спайковыми, мембранными или нуклеокадсидными белками всех 7 известных коронавирусов человека.

## 2.2. Методы исследования

Методом исследования служил биоинформационный метод, для реализации которого нами была создана оригинальная компьютерная программа Alignmentaj. В рамках этой программы используемый нами алгоритм сравнивает первичные последовательности белков SARS-CoV-2 и человека, представленные в виде однобуквенного кода. Сравнение белков проводилось путем нахождения последовательных участков одного белка в других, что, является стандартной задачей нахождения подстроки в строке. Алгоритм нахождения

подстроки в строке реализован в стандартных методах многих языков программирования, включая Python, на котором написана программа (<https://github.com/muslimb/MyProekt1>).

Первичную последовательность изучаемого протеина разрезали на пентапептиды, смещенные одним остатком (т.е. MFVFL, FVFLV, VFLVL, FLVLL и т.д.), и полученные вирусные пентапептиды анализировали на наличие в аутоантигене. Вхождения и соответствующие белки были аннотированы.

## Глава 3. Результаты и обсуждение

### 3.1. Результаты

Выявленные в белках общие пентапептиды описаны в таблицах 3-5 ниже. Все они присутствуют в иммунореактивных эпитопах человеческих коронавирусов (Таблицы 6, 7, 8). Пентапептиды иммунореактивных эпитопов выделены жирным шрифтом.

**Таблица 3.** Молекулярная мимикрия спайковых белков коронавирусов человека с аутоантигенами эндокриноцитов человека.

<b>Коронавирусы человека // аутоантигены эндокринных клеток</b>	SARS-CoV-2 (P0DTC2)	SARS-CoV (P59594)	MERS-CoV (R9UQ53)	HCoV-HKU-1 (S5YA28)	HCoV-OC43 (P36334)	HCoV-NL63 (Q6Q1S2)	HCoV-229E (P15423)
Пероксидаза щитовидной железы (P07202)	RAAEI	RAAEI	-	-	-	SFSKL	-
Рецептор тиреотропина (P16473)	LLPLV, ICGDS	ICGDS	DTKIA, ASELS	-	-	ILLVL	VSQTS, IPSLP
Тиреоглобулин (P01266)	LDSKT, FNFSQ, SAIGK	FNFSQ, FLLFL	GFGGD	WYQKP	VVSCL, RVSPG	LQENQ, LKSGV	FVNTT, LQENQ
Альфа-енолаза (P06733)	-	-	-	-	-	IADLA	IADLA
Rab-эффиктор Noc2 (Q9UNE2)	-	-	RLDVL, LDVLE, DVLEQ	-	-	-	-
Цитотоксический белок Т-лимфоцитов 4 (P16410)	-	-	-	-	-	-	-
Пролактин (P01236)	SNLLL	-	-	-	-	TEVRG, NLSSE	-
Стероидная 21-гидроксилаза (P08686)	LQDVV	LQDVV	GTVII	-	PDLSL	-	-
Стероидная 17-альфа-гидроксилаза (P05093)	-	-	-	DTLMQ	-	-	EISTL
Глутаматдекарбоксилаза 1 (Q99259)	VGYPQ, AGAAL	AGAAL	-	-	-	-	DGDGI
Глутаматдекарбоксилаза 2 (Q05329)	-	-	-	-	-	-	-
Рецепторного типа тирозин-протеинфосфатазоподобный N (Q16849)	LPPLL	LPPLL	PLGQS, LVALA	LSTLL, GSSSR	LPPLL, EPALL, LAGVA	RLAAL	RLAAL
Рецепторного типа тирозин-протеинфосфатазоподобный N2 (Q92932)	-	-	AALSA	LMQGV, SSSRS, GAALA	-	-	AVLTY
Аутоантиген островковых клеток 1 (Q05084)	LDPLS, GYQPY	GYQPY, KGYQP, ELLNA	FRKVQ	NASSL	ASLQE	-	-
Инсулин (P01308)	-	-	-	-	-	-	-
Рецептор инсулина (P06213)	-	-	DYYRK, LKELG	FRDLS, TICKS, RKRRS	LKDGV, ENNVV	IVNLL, SNSSS	-
Транспортёр цинка 8 (Q8IWU4)	-	-	LLSLFS	VSSCA, ALLSI	-	-	-
Карбоксипептидаза Н (P16870)	SALLA	-	-	-	-	-	-

**Таблица 4.** Молекулярная мимикрия мембранных белков коронавирусов человека с аутоантигенами эндокриноцитов человека.

<b>Коронавирусы человека // аутоантигены эндокринных клеток</b>	SARS-CoV-2 (P0DTC5)	SARS-CoV (P59596)	MERS-CoV (R9UNX5)	HCoV-HKU-1 (Q0ZJ82)	HCoV-OC43 (Q01455)	HCoV-NL63 (U3M6Q8)	HCoV-229E (P15422)
Пероксидаза щитовидной железы (P07202)	-	-	-	-	-	-	-
Рецептор тиреотропина (P16473)	-	-	TSVTA	-	-	-	-
Тиреоглобулин (P01266)	-	-	-	-	-	-	LFRRA
Альфа-енолаза (P06733)	-	-	-	-	-	-	-
Rab-эффектор Noc2 (Q9UNE2)	-	-	-	-	RLPST	-	-
Цитотоксический белок Т-лимфоцитов 4 (P16410)	-	-	-	-	-	-	-
Пролактин (P01236)	-	-	-	-	-	-	-
Стероидная 21-гидроксилаза (P08686)	-	-	-	-	-	-	-
Стероидная 17-альфа-гидроксилаза (P05093)	-	-	-	-	-	-	-
Глутаматдекарбоксилаза 1 (Q99259)	-	-	-	-	-	-	DGDGI
Глутаматдекарбоксилаза 2 (Q05329)	-	-	-	LWLMW	LWLMW	-	-
Рецепторного типа тирозин- протеинфосфатазоподобный N (Q16849)	TRPLL	-	PLVED	-	-	-	EVNAI
Рецепторного типа тирозин- протеинфосфатазоподобный N2 (Q92932)	-	-	-	-	-	-	EVNAI
Аутоантиген островковых клеток 1 (Q05084)	-	-	-	-	-	-	-
Инсулин (P01308)	-	-	-	-	-	-	-
Рецептор инсулина (P06213)	-	-	-	TVIRG	-	-	TVAVP
Транспортёр цинка 8 (Q8IWU4)	-	-	-	-	-	-	-
Карбоксипептидаза Н (P16870)	GNYKL	GNYKL	-	-	-	-	-

**Таблица 5.** Молекулярная мимикрия нуклеокапсидных белков коронавируса человека с аутоантигенами эндокриноцитов человека.

<b>Коронавирусы человека // аутоантигены эндокринных клеток</b>	SARS-CoV-2 (P0DTC9)	SARS-CoV (P59595)	MERS-CoV (T2BBK0)	HCoV-HKU-1 (S5ZBQ7)	HCoV-OC43 (P33469)	HCoV-NL63 (H9EJA4)	HCoV-229E (P15130)
Пероксидаза щитовидной железы (P07202)	-	-	-	-	PTSGV	-	AAALK
Рецептор тиреотропина (P16473)	-	-	-	-	ILNKP, DVYEL	RGQRV	-
Тиреоглобулин (P01266)	-	RVRGG	-	SASNS, FTVST	-	-	-
Альфа-енолаза (P06733)	-	-	-	-	GKDAT	-	-
Rab-эффектор Noc2 (Q9UNE2)	-	-	-	-	-	-	-
Цитотоксический белок Т-лимфоцитов 4 (P16410)	PPTEP	PPTEP	-	-	-	-	-
Пролактин (P01236)	-	-	-	-	-	-	-
Стероидная 21-гидроксилаза (P08686)	-	-	-	-	-	-	-
Стероидная 17-альфа-гидроксилаза (P05093)	ALLL	ALLL	-	-	-	-	-
Глутаматдекарбоксилаза 1 (Q99259)	-	DNVIL	-	-	-	-	-
Глутаматдекарбоксилаза 2 (Q05329)	-	-	-	-	-	-	-
Рецепторного типа тирозин- протеинфосфатазоподобный N (Q16849)	-	-	SSSRA, SEPPK	-	SSSRA	-	-
Рецепторного типа тирозин- протеинфосфатазоподобный N2 (Q92932)	SSSRS	SSSRS	-	-	-	REENV	RAPSR
Аутоантиген островковых клеток 1 (Q05084)	-	-	-	-	-	-	LGKFL
Инсулин (P01308)	-	-	-	-	-	-	-
Рецептор инсулина (P06213)	-	-	-	-	-	-	-
Транспортёр цинка 8 (Q8IWU4)	-	-	-	-	-	-	-
Карбоксипептидаза Н (P16870)	SSPDD	-	DLQGN	-	-	-	-

С большой долей вероятности можно утверждать, что белки спайковый, мембранный и нуклеокапсидный участвуют в явлениях антигенной мимикрии. Они также могут принимать участие в провоцировании аутоиммунного ответа на эндокриноциты.

**Таблица 6.** Иммунореактивные эпитопы, полученные из спайковых белков человеческих коронавирусов, содержащие пентапептиды, общие для спайковых белков и аутоантигенов эндокриноцитов человека.

<b>IEDB ID иммунореактивного эпитопа</b>	<b>Последовательность эпитопа</b>
534141	tqqliRAAEIrasan
1071273	<b>LLPLVSSQCVNLTTR</b>
1310877	vdctmy <b>ICGDS</b> tecs
1310392	fgtt <b>LDSKT</b> qsliv
1087679	pikdfgg <b>FNFSQ</b> ilpdps
1071651	nqfn <b>SAIGK</b> iqdsls
1069347	dstec <b>SNLLL</b> qygsf
1310448	gk <b>LQDVV</b> nqnaqaln
1309589	sygfgqptng <b>VGYQP</b> rvvv
531783	g <b>AGAAL</b> qipfamqma
1071969	qkfngltv <b>LPPL</b> Ltd
1309593	tttdavdca <b>LDPL</b> Setkctl
1309482	<b>GYQPY</b> rvvvlsfellhapat
1069137	aqyt <b>SALLA</b> gtitg
51379	qliRAAEIrasanlaat
33874	ktsvdcnmy <b>ICGDS</b> tec
64888	tlkyfgg <b>FNFSQ</b> ilpdp
41504	mfi <b>FLLFL</b> tltsgsld
14208	esltttstal <b>gkLQDVV</b>
62872	tagwtfg <b>AGAAL</b> qipfa
3983	aqkfngltv <b>LPPL</b> Ltd
19657	gfytttgi <b>GYQPY</b> rvvv
16417	fknkdglyvy <b>KGYQPI</b>
23437	gyqpyrvvvls <b>ELLNA</b>
1411039	an <b>DTKIA</b> sqlgm
1411879	aqalaki <b>ASELS</b>
1451681	iip <b>GFGG</b> dfnt
1439102	gdiiq <b>RLDV</b> Leq
1455525	ivdiiqr <b>LDVLE</b>
1439102	gdiiqr <b>DVLEQ</b>
1406455	aaanat <b>GTVII</b> s
1419664	dcnl <b>PLGQS</b> lca
1503295	ses <b>AALSA</b> qlak
1519626	ttnea <b>FRKVQ</b> da
1414267	awedg <b>DYYRK</b> ql
1422379	d <b>LKELG</b> nytyyk
1482114	nltk <b>LLSLF</b> mvn
1510167	stl <b>WYQKP</b> flsd
1424576	<b>DTLMQ</b> gvtlssn
1507146	sncfn <b>LSTLL</b> r
1444184	<b>GSSSR</b> sffedll

1424576	dt <b>LMQGV</b> tlssn
144485	g <b>SSRS</b> fiedll
1432711	f <b>GAAL</b> Amekvne
1501401	saafhq <b>NASS</b> La
1462061	ksgan <b>FRDL</b> Slk
1448456	h <b>TICK</b> Sigssm
1489830	psfssr <b>RKRR</b> S
1423081	dnldys <b>VSSCA</b>
1646363	atafnn <b>ALLSI</b> qngfs
1419202	dag <b>VVSC</b> Lykrn
1646031	a <b>RVSPG</b> ciagdrgia
1411536	a <b>PDSL</b> Ldyinat
1441061	gikv <b>LPPL</b> sdn
1408158	afhanss <b>EPALL</b>
1412712	<b>ASLQE</b> iisrlda
1459900	k <b>LKDG</b> Vnfnidd
1455023	it <b>ENNV</b> Vvtstc
1662988	gtcpf <b>SFSKL</b> nnfqkf
1410576	alqtdv <b>LQENQ</b> k
1411387	ansldn <b>LKSG</b> Vi
1418283	ctkgl <b>IADL</b> Ac
1513648	<b>TEVRG</b> srrlaqq
1473904	ltyl <b>NLSSE</b> lkq
1509536	sssfdc <b>IVNLL</b> f
1418007	c <b>SNSS</b> galdtt
1526382	vlvn <b>VSQT</b> Sian
1510901	sv <b>IPSL</b> Prsgsr
1415918	c <b>FVNT</b> Tidnett
1471298	<b>LQENQ</b> rilaasf
1385058	ls <b>IADL</b> Acaqyyngim
1427980	<b>EISTL</b> enksael
1475433	lyvsws <b>DGDG</b> It
36723	litg <b>RLAAL</b>
1648957	ctd <b>AVLTY</b> ssfgvcad

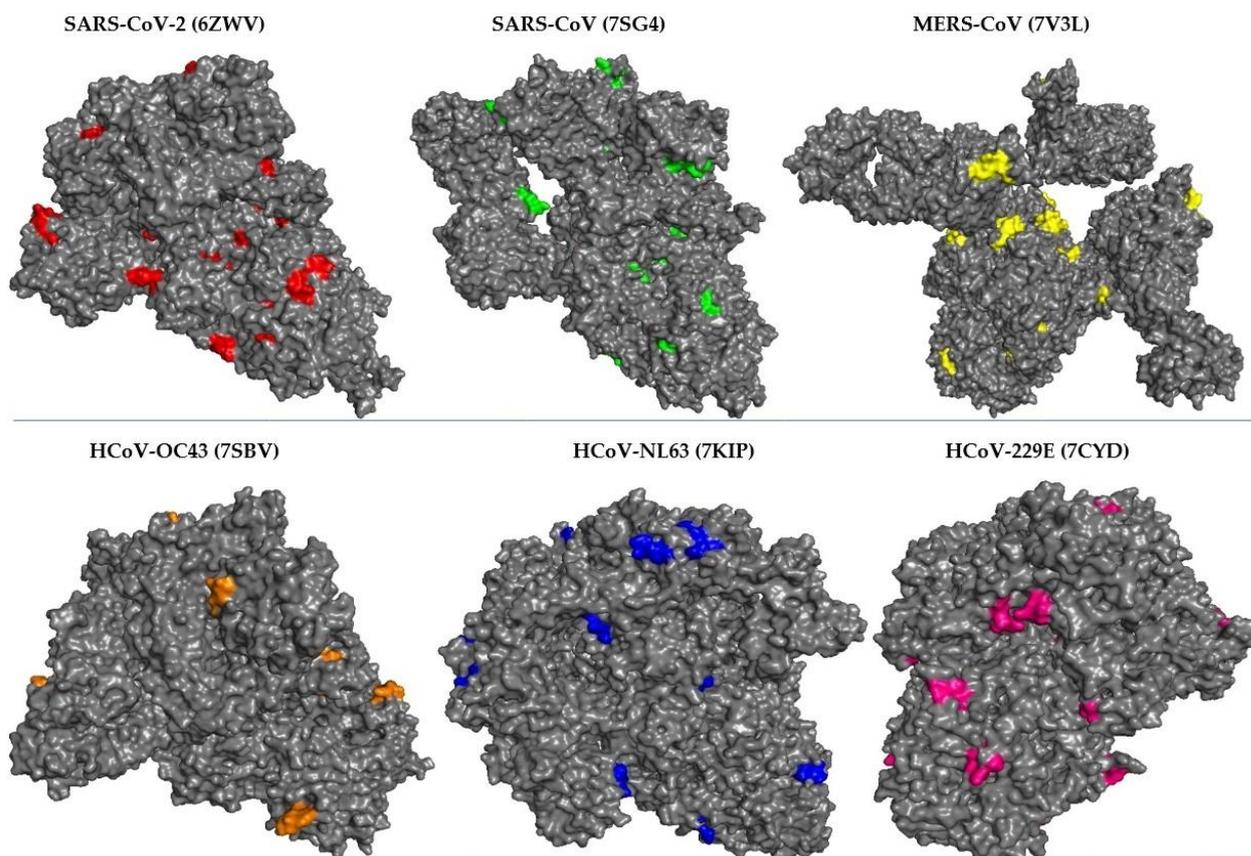
Таблица 7. Иммунореактивные эпитопы, полученные из мембранных белков человеческих коронавирусов, содержащие пентапептиды, общие для мембранных белков и аутоантигенов эндокриноцитов человека.

<b>IEDB ID</b> иммунореактивного эпитопа	<b>Последовательность эпитопа</b>
1312642	hgtil <b>TRPL</b> Leselv
56634	ryri <b>GNYKL</b>
1531436	vyhryri <b>GNYKL</b>
1488579	plveds <b>TSVTA</b> v
1443619	grtvvr <b>PLVED</b> s
1646603	a <b>TVIRG</b> hlyiqgvklg
1498820	<b>RLPST</b> qkgsgmd
1414330	awnp <b>EVNAI</b> vtv
1470736	lpeym <b>TVAVP</b> st

**Таблица 8.** Иммунореактивные эпитопы, полученные из нуклеокапсидных белков человеческих коронавирусов, содержащие пентапептиды, общие для нуклеокапсидных белков и аутоантигенов эндокриноцитов человека.

<b>IEDB ID иммунореактивного эпитопа</b>	<b>Последовательность эпитопа</b>
25542	idayktf <b>PPTEP</b> kkd
2431	al <b>ALLL</b> dr
60669	srggsqassr <b>SSRSR</b> r
1075010	NT <b>NSSPDD</b> qigy
51074	qigyrratr <b>RVRGG</b> dgk
33669	ktf <b>PPTEP</b> kkdkkkk
19442	getal <b>ALLL</b>
7807	ddkdpqfk <b>DNVIL</b> nk
4782	assr <b>SSRSR</b> gnsrnst
1440437	ggnsq <b>SSSR</b> Ass
1423544	dqi <b>SEPPK</b> eqrv
1422553	<b>DLQGN</b> fgdlkfn
1501942	<b>SASNSR</b> pgsrsq
1437039	<b>FTVST</b> qpqenti
1411373	ansgnra <b>PTSGV</b>
1430757	evrqk <b>ILNK</b> Prq
1429244	epqk <b>DVYEL</b> ryn
1409816	akl <b>GKDAT</b> kpq
1436882	ftpgkq <b>SSSR</b> As
1429742	erwrmr <b>RGQRV</b> d
1490443	pt <b>REENV</b> iqcfg
1406449	<b>AAALK</b> slgfdkp
1407387	adepds <b>RAPSR</b> s
1421399	dhph <b>LGKF</b> Leel

Изучение базы данных иммунных эпитопов показало, что все общие с аутоантигенами эндокриноцитов коронавирусные пентапептиды, описанные в таблицах 4, 5, 6, также представлены в эпитопах коронавирусных белков, экспериментально подтвержденных как иммунореактивные [105].



**Рисунок 1.** Расположение мимикрирующих пентапептидов в трехмерной структуре спайкового гликопротеина коронавируса человека (показано с разными цветами):

### 3.2. Обсуждение

Половина похожие пентапептидов, выявленных в нашем результате, относятся к аутоантигенам аутоиммунного заболевания щитовидной железы, именно к крайним формам: болезни Грейвса и аутоиммунному тиреоидиту Хасимито. Неудивительно, что у людей с COVID-19 нередко возникают новые случаи этих заболеваний и усугубляются ранее существовавшие аутоиммунные заболевания щитовидной железы. К примеру, авторы из Турции только что обобщили клинические описания по меньшей мере 20 таких ярких случаев [106].

Связь между СД1 и COVID-19 несколько противоречива, поскольку вновь выявленный на фоне и после коронавирусной инфекции дебют этой болезни требуется четко отличать от ятрогенной гипергликемии, связанной с глюкокортикоидной терапией COVID-19, и от гипергликемии как результата стрессорного компонента патогенеза этой инфекции [107]. Тем не менее, существует множество доказательств, в том числе — патологоанатомических, что новая коронавирусная инфекция может повреждать  $\beta$  – клетки

островков поджелудочной железы, усугубляя течение СД1, а иногда даже провоцируя его начало [108]. СД1 в его фульминантном варианте был также описан после вакцинации против COVID-19 [109]. Эти факты определяют патогенетическую интерпретацию наших данных об общих пентапептидах четырех различных диабетических аутоантигенов и S-белка коронавируса.

Особый интерес представляет наличие общего иммуногенного эпитопа между маркерным аутоантигеном аутоиммунного адреналита, 21-гидроксилазой, и белком SARS-CoV-2. Адекватный стрессорный адренокортикальный ответ при остром COVID-19 является критически важным защитным механизмом против цитокинового шторма и его последствий. Ведь глюкокортикоиды ограничивают системное действие медиаторов воспаления, поддерживая барьерность воспалительных очагов, и служат важными эндогенными факторами устойчивости к острой гипоксии. Сбой адренокортикального ответа может привести к гемодинамическому шоку. Не случайно экзогенные глюкокортикоиды эффективны при лечении тяжелой формы COVID-19 [110]. Поэтому ранее Л.П. Чурилов и соавторы выдвинули идею о том, что антиадреналовый аутоиммунитет может быть одним из решающих звеньев в патогенезе тяжелых и фатальных случаев COVID-19 [111]. Надпочечниковая недостаточность смешанного первичного и вторичного происхождения не является редкостью как при остром COVID-19, так и при пост-COVID-19 синдроме. Об этом сообщалось еще раньше, во время эпидемии, вызванной другим высокопатогенным коронавирусом: SARS-CoV-1 [110].

Лимфоцитарная инфильтрация надпочечников, подобная аутоиммунной болезни Аддисона, была зарегистрирована в смертельных случаях COVID-19 [112]. В исследовании 2021 года Л.П. Чурилов, В.А. Рябкова и Д. Кандук продемонстрировали наличие общих пентапептидов между S-белком SARS-CoV-2 и адренокортикальными рецепторами человека (АКТГ и ангиотензина II), но отсутствие такой гомологии с самим АКТГ [111]. Ключевой фермент адренокортикального стероидогенеза теперь может быть добавлен в список мимикрирующих с коронавирусами аутоантигенов надпочечников.

Существует описание случаев, клинически подозрительных на вовлечение гипофиза при COVID-19 [113] и даже описаны случаи лимфоцитарного гипофизита при COVID-19 [114, 115]. К 2023 г. накопился обширный материал, показывающий, что как новая коронавирусная инфекция, так и в экзистивных случаях – даже вакцинация от нее – способны вызывать гипофизит, инфундибулит, апоплексию гипофиза и гипопитуитаризм [115a]. Тем не менее, данные по возможной мимикрии иммуногенных пептидов S-белка в

отношении аутоантигенов гипофиза были в основном отрицательными. Ранее не удалось обнаружить общих пептидов между S-белком и проопиомеланокортином [111], и теперь снова большинство протестированных в данной работе гипофизарных аутоантигенов, за исключением одного лишь пролактина, не проявили антигенной мимикрии с S-белком SARS-CoV-2. Впрочем, ввиду преимущественного поражения именно лактотрофов аденогипофиза при аутоиммунном гипофизите [Bottazo GF, et al. 1975; Caturegli P, et al. 2008] и в связи с признанной ролью пролактина как ауто-, пара- и эндокринного стимулятора аутоиммунных процессов [Шенфельд И., Мерони П.Л., Чурилов Л.П., 2017], данные об антигенной мимикрии пролактина и S-белка SARS-CoV-2 могут иметь известное патогенетическое значение.

Конечно, наличие любого общего пептида в патогене, даже в составе эпитопов, считающихся иммунореактивными, не является гарантией избыточной провокации аутоиммунитета. Оно служит лишь предпосылкой для нее. Наиболее существенным является то, в каком индивидуальном HLA-контексте будут присутствовать и презентоваться лимфоцитам эти пептиды. Как уже отмечалось выше, разные гаплотипы HLA вызывают различный процессинг одного и того же белкового антигена у разных людей. По образному выражению Л.П. Чурилова, разница между «своими» и «чужими» белками, будучи относительной, может быть как более, так и намного менее очевидной для лимфоцитов, в зависимости от индивидуального гаплотипа HLA, подобно тому, как в ювелирном искусстве - впечатление, производимое одним и тем же драгоценным камнем, сильно зависит от дизайна оправы и выбранного металла, а не только от свойств самоцвета [116].

Возможно, именно поэтому сами по себе гомологии последовательностей, даже если они обширны и подтверждены вычислительной биологией, не обязательно приводят к иммунологической перекрестной реактивности, которая нуждается в подтверждении методами «wet lab». Это было продемонстрировано, например, при аутоиммунном первичном билиарном циррозе в отношении гомологии пируватдегидрогеназы человека и уреазы- $\beta$  из *Helicobacter pylori* [117]. Более того, пептид может вызывать реальную перекрестную иммунореактивность у одних людей и не делать этого у других [118].

Изучение базы данных иммунных эпитопов показало, что все общие пентапептиды, описанные в таблице 6, 7, 8, присутствуют в эпитопах, полученных из спайкового гликопротеина, мембранного белка и нуклеокапсидного белка человеческого

коронавирусов, которые были экспериментально подтверждены как иммунореактивные (см. IEDB, [www.iedb.org/](http://www.iedb.org/)) [105].

Недавно A. Vojdani et al. [119] проверили реальную способность 55 различных аутоантигенов человека, имеющих общие пептиды с SARS-CoV-2 (среди них несколько тех, которые были исследованы в данной работе), взаимодействовать с анти-SARS-CoV-2 моноклональными антителами против S-белка и против других антигенов SARS-CoV-2. В ходе исследования была зарегистрирована умеренная иммунологическая перекрестная реактивность антител к S-белку с человеческой тиреоидной пероксидазой и глутаминовой декарбоксилазой, слабая иммунологическая перекрестная реактивность с тиреоглобулином и отсутствие перекрестной реактивности с енолазой и инсулином, что в целом согласуется с нашими биоинформационными данными.

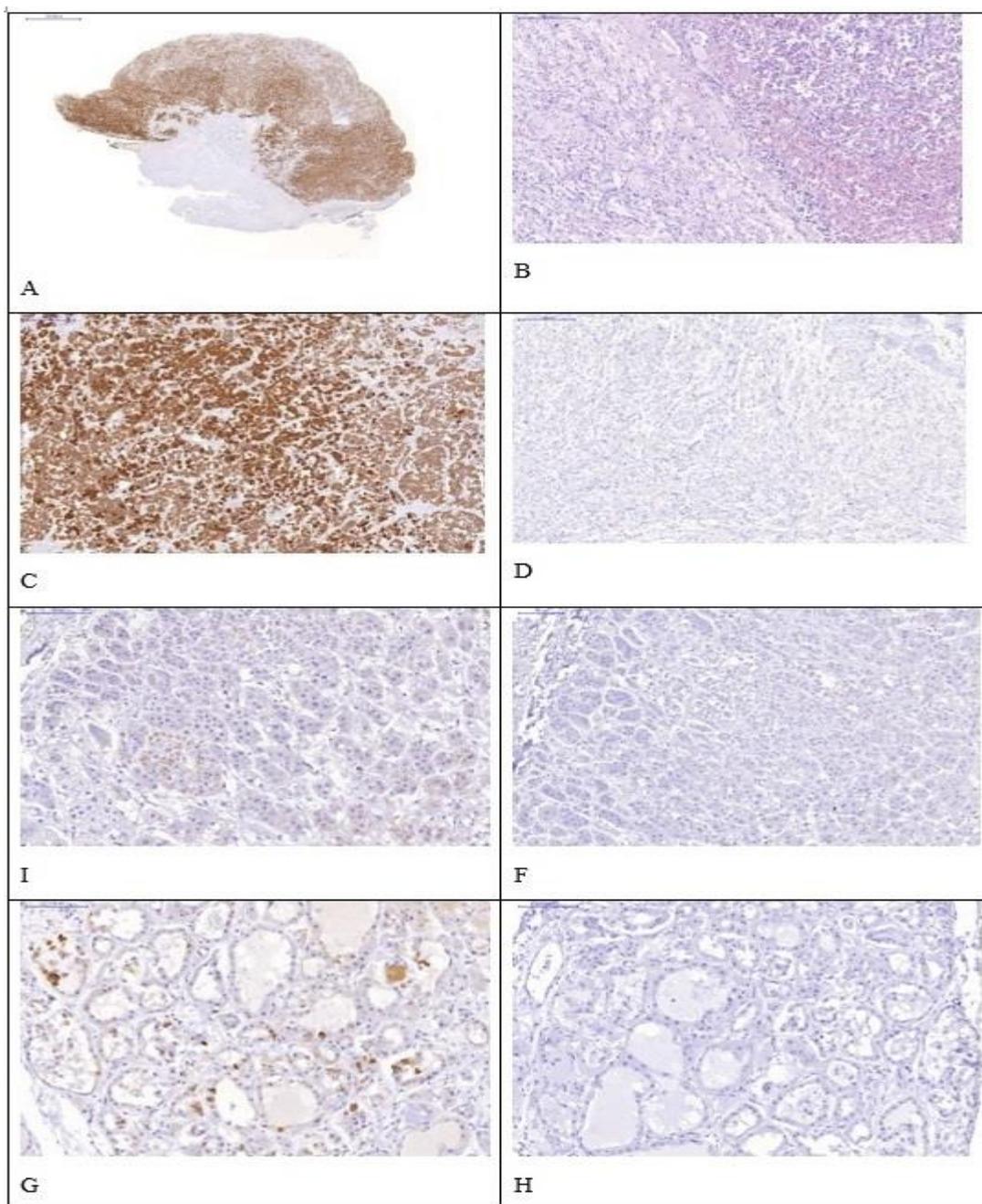
Итак, совместное использование пептидов не является гарантией, а лишь предпосылкой для провоцирования аутоиммунитета, основанного на молекулярной мимикрии. Последнее событие происходит только у носителей определенных гаплотипов HLA, и если именно общий пептид используется при процессинга антигена.

Биоинформатический анализ - необходимый шаг в предварительной оценке рисков и спектра аутоиммунитета при осложнениях COVID-19, включая пост-COVID-19 синдром. Кроме того, он может быть полезен при выборе эпитопов для разработки наиболее безопасных анти-COVID-19 вакцин.

#### Патогистологические данные

С целью верификации предположений о вовлеченности эндокринных органов в патогенез COVID-19, сделанных на основании биоинформатического анализа, произведено иммуногистохимическое исследование органов эндокринной системы (гипофиза, щитовидной железы и надпочечников), взятых при вскрытии у пациентов с тяжелым летальным течением COVID-19 (материал кафедры патологии СПбГУ). Оно показало высокую частоту инфицирования их эндокринных клеток SARS-CoV-2. Однако средство SARS-CoV-2 к эндокринным клеткам было избирательным. Так, обильная экспрессия коронавируса белков клетками аденогипофиза сочеталась с контрастирующим полным отсутствием их экспрессии клетками нейрогипофиза (рис. 6, A-D). Селективное SARS-CoV-2-инфицирование эндокринных клеток не сопровождалось их апоптотической гибелью, о чем свидетельствует отсутствие экспрессии Caspase-3 дегенеративными и умирающими эндокриноцитами (рис. 6, I-H). Последнее, скорее всего, связано с другими механизмами

гибели, преобладающими в клетках, пораженных COVID-19. Аналогичный эффект наблюдался ранее [120] и, несомненно, требует дальнейших исследований.

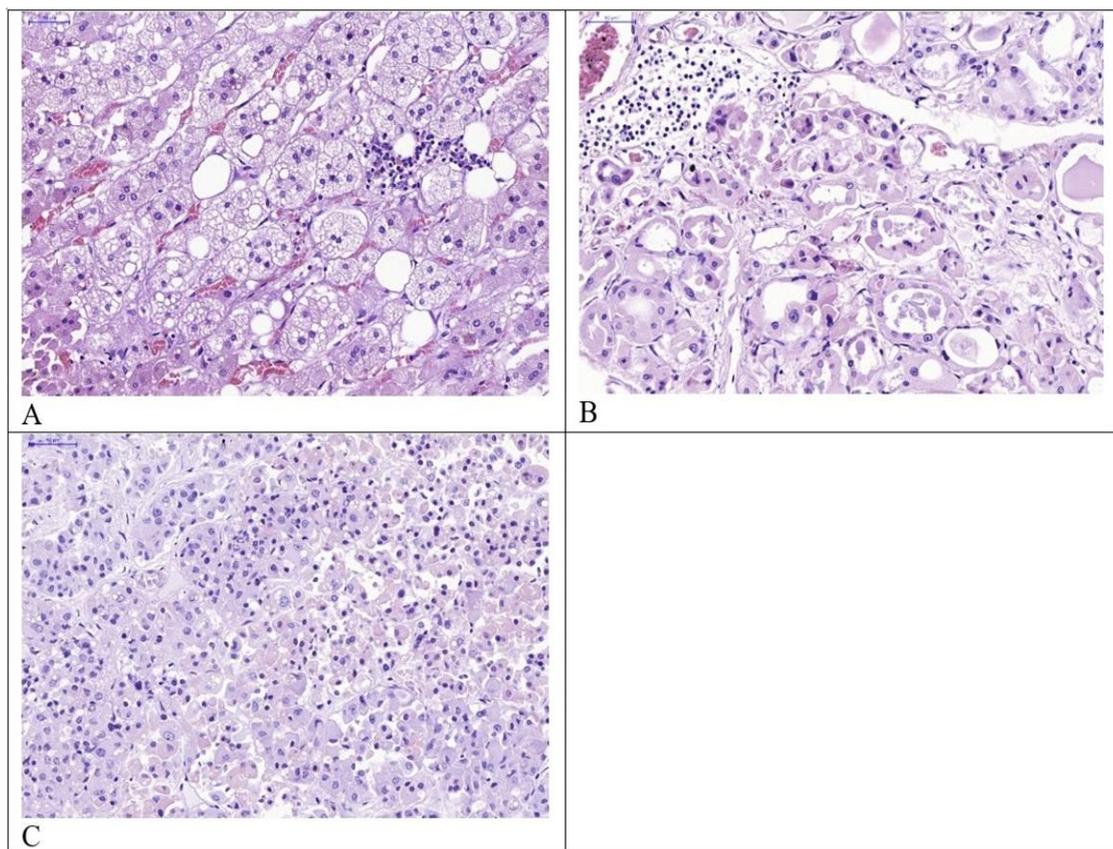


**Рисунок 2.** Изменения в некоторых эндокринных органах пациентов, умерших от инфекции COVID-19.

Неравномерная экспрессия спайкового антигена SARS-CoV-2 клетками гипофиза (A, B): избыточная экспрессия клетками аденогипофиза (C) и отсутствие экспрессии клетками нейрогипофиза (D); Фокальная экспрессия спайкового антигена SARS-CoV-2 группой дегенеративно измененных Caspase-3-негативных паренхиматозных клеток

надпочечников, стрелки (I, F); Экспрессия спайкового антигена SARS-CoV-2 Caspase-3-негативными клетками фолликула щитовидной железы (G, H). A, C, D, I, G — иммуногистохимия (ИИХ), кроличий поликлональный анти-SARS-CoV-2 спайк (GeneTex, США), мазок; F, H—ИИХ, мышинный моноклональный анти-Caspase-3 (клон 3CSP03, Diagnostic BioSystems, США); B - H&E. Длина сегмента шкалы A - 2000  $\mu\text{m}$ , B, C, D - 200  $\mu\text{m}$ ; I, F, G, H - 100  $\mu\text{m}$ .

В то же время, в эндокринных органах, инфицированных SARS-CoV-2, резко проявились признаки индуцированной вирусом трансформации эндокриноцитов. Наблюдалась очевидная инфильтрация стромы и паренхимы этих эндокринных органов лимфоцитами, что обычно связано с клеточно-опосредованными иммунными механизмами их поражения и подтверждает основанные на выявленной антигенной мимикрии предположения об их аутоиммунном повреждении при новой коронавирусной инфекции (рис. 3).



**Рисунок 3.** Инфильтрация лимфоцитами стромы и паренхимы некоторых эндокринных органов у жертв смертельного COVID-19.

(А - надпочечники, В - щитовидная железа, С - гипофиз) А, В, С - Н&Е. Длина линейки шкалы: А, В, С - 50  $\mu\text{m}$ .)

Таким образом, анализ гомологии между SARS-CoV-2 и человеческими белками привел к подтверждению, что некоторые из белков SARS-CoV-2 могут быть вовлечены в мимикрию, способную задерживать реакцию врожденного иммунитета на внедрение вирусных частиц в макроорганизм, а также вовлеченную в провоцирование аутоиммунного процесса.

Оценивая значение этих данных для разработки новых средств терапии коронавирусной инфекции, можно полагать, что лекарства, направленные на разрушение или блокировку этих и им подобных участков в белках SARS-CoV-2 и других вирусов, могут позволить иммунной системе человека не поддаваться вирусному обману и уничтожить патоген вскоре после его проникновения в макроорганизм. На это указывает, в частности, в недавней проблемной статье о роли молекулярной мимикрии при провоцируемых коронавирусами педиатрических заболеваниях крупнейшая исследовательница данной проблемы Дарья Кандук [121]. Но следует также иметь в виду, что лекарственные препараты, воздействующие на такие имитационные участки, могут повреждать и нативные белки, присутствующие в организме человека. Разрушение или блокирование таких областей может ослабить аутоиммунный ответ, хотя и не исключает ятрогенных побочных эффектов.

## Глава 4. Выводы

1) Было установлено, что спайковые белки человеческих коронавирусов имеют 79, мембранные белки человеческих коронавирусов имеют 14, а нуклеокапсидные белки человеческие коронавирусов имеют 24 общих минимальных иммунных детерминанты, т.е. пентапептида - с 18 человеческими аутоантигенами, экспрессируемыми эндокриноцитами и доказанно вовлеченными в патогенез клинических аутоиммунных эндокринопатий.

2) Все идентифицированные общие пентапептиды входят в состав иммуногенных эпитопов белков коронавирусов человека.

3) Наиболее патогенные из коронавирусов человека (SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1, а также MERS-CoV) имеют наибольшее количество общих с аутоантигенами эндокриноцитов пентапептидов в спайковых белках (по 14 эпитопов каждый).

4) Наиболее типичной для высокопатогенных коронавирусов является мимикрия антигена с аутоантигенами щитовидной железы. Сезонные малопатогенные коронавирусы человека содержат довольно много пептидов, общих с аутоантигенами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

5) Вовлечение щитовидной железы и аденогипофиза при тяжелом течении COVID-19 в вирусное воспаление с иммунопатологическим компонентом согласуется с данными биоинформатического анализа и подтверждено патоморфологически на материале аутопсий.

### Публикации по теме ВКР:

1) Churilov, L. P., Normatov, M. G., & Utekhin, V. J. (2022). Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? *Pathophysiology*, 29(3), 486-494. [SCOPUS, Q2]

2) Normatov, M. G., Karev, V. E., Kolobov, A. V., Mayevskaya, V. A. Y., Ryabkova, V. A., Utekhin, V. J., & Churilov, L. P. (2023). Post-COVID Endocrine Disorders: Putative Role of Molecular Mimicry and Some Pathomorphological Correlates. *Diagnostics*, 13(3), 522. [WoS, Q2]

3) Норматов М.Г., Утехин В.И., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. Изучение молекулярной мимикрии антигенов SARS-CoV-2 и аутоантигенов человеческих эндокриноцитов методами биоинформатики. *University Therapeutic Journal*. 2022. Т. 4. № S. С. 26. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49793833> [БАК, РИНЦ]

4) Churilov L., Iakovlev D., Stroev Y., Normatov M. Covid-19 and Hashimoto's disease. In: *Autoimmunity 2022. Abstracts*. Athens, 2022. P. IS010 / #800. eLIBRARY ID: 49576098 [РИНЦ]

5) Норматов М.Г., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Биоинформационный анализ выявляет общие антигены коронавирусов и эндокриноцитов человека: возможную предпосылку аутоиммунных эндокринных осложнений коронавирусной инфекции. В кн.: РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ «ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ». Сборник материалов XVII международного научного конгресса. Ред.: Хаджидис А.К. СПб: Изд-во СПбГЭУ, 2022: с. 201-204. eLIBRARY ID: 49560035 [РИНЦ]

6) Норматов М.Г. Антигенная мимикрия шипового гликопротеина SARS-COV-2 и 21-гидроксилазы (CYP21a2) адренокортикоцитов человека. В книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье. Материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. СПб.: Scientia, 2022. С. 14-15. eLIBRARY ID: 48653165 [РИНЦ]

7) Норматов М.Г. Молекулярная мимикрия антигенов коронавирусов человека в эндокриноцитах человека: биоинформатический подход. В кн.: Материалы XXIX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины–2023» 30-31 марта 2023 года. Под ред. Т.Д. Власова и др. СПб.: Изд-во ПСПбГМУ, 2023: с. 215. [РИНЦ]

8). Норматов М.Г., Гаврилова Н.Ю. Нейропатия малых волокон и антигены коронавирусов человека: молекулярная мимикрия. В кн.: Материалы XXIX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины–2023» 30-31 марта 2023 года. Под ред. Т.Д. Власова и др. СПб.: Изд-во ПСПбГМУ, 2023: с. 216. [РИНЦ]

#### **Государственная регистрация созданной программы для ЭВМ**

Авторская *«Программа для определения сходных аминокислотных последовательностей при молекулярной мимикрии» (Alignmentaj)* М.Г. Норматова и В.А. Пахомова зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности («Роспатентом») 6 апреля 2023 г. Номер свидетельства о регистрации RU 2023617186. Копия свидетельства прилагается.

#### **Апробация: материалы работы доложены на следующих конференциях:**

1) XVII Международный научный конгресс "Рациональная фармакотерапия - Золотая осень", Санкт-Петербург (Чурилов, Л. П., Утехин, В. И. & Норматов, М. Г. Устный доклад: «Биоинформационный анализ выявляет общие антигены коронавирусов и эндокриноцитов человека: возможную предпосылку аутоиммунных эндокринных осложнений коронавирусной инфекции». Доложено 14.10.2022) [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_49560035\\_71273171.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49560035_71273171.pdf)

2) XXV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина - человека и его здоровье", СПбГУ, 16 апреля 2022. (Стендовый доклад, Норматов М.Г. Антигенная мимикрия шипового гликопротеина SARS-COV-2 и 21-гидроксилазы (CYP21a2) адренокортикоцитов человека) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48653165&pff=1>

3) 13th International Congress on Autoimmunity, Афины, Греция, 12 июня 2022 г. (устный доклад: Churilov L., Iakovlev D., Stroeve Y., Normatov M. COVID-19 and Hashimoto's disease). (<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49576098>)

4) Российская научно-практическая конференция COVID-19: итоги и перспективы, Сестрорецк, (Приглашенный устный доклад Норматов М.Г., Утехин В.И., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. «Изучение молекулярной мимикрии антигенов SARS-CoV-2 и аутоантигенов человеческих эндокриноцитов методами биоинформатики», 14 октября 2022 г.). (<https://elibrary.ru/item.asp?id=49793833>)

5) XV Конференция патофизиологов Урала с международным участием, Екатеринбург (Чурилов Л.П., Норматов М.Г., Яковлев Д.С., Петровский А.Н., Утехин В.И., Соболевская П.А. «Щитовидная железа, мозг и COVID-19» Приглашенный пленарный доклад сателлитного симпозиума «Патологическая физиология – основа медицины (симпозиум, посвященный юбилею чл.-корр. РАН Бориса Германовича Юшкова)» 13 октября, 2022. (<http://conf.uran.ru/ListReports>)

6) XXVI Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье", (Норматов М.Г. Молекулярная мимикрия антигенов коронавирусов человека в эндокриноцитах: биоинформатический анализ. Фундам. наука клин. мед. 2023; 26: 186-187) (<https://events.spbu.ru/events/anons/science-and-medicine-2023/zoom.html>)

7) Международная Конференция «Медицинская генетика и геномика: мультидисциплинарные аспекты», 21-24 марта 2023 года, г. Санкт-Петербург (Приглашенный устный доклад. Норматов М.Г., Гаврилова Н.Ю., Пахомов В.А., Чурилов Л.П. «Молекулярная мимикрия антигенов коронавирусов и нейроэндокринных органов человека: биоинформатический анализ», 22 марта 2023 г.) [https://schwassociation.ru/files/programma\\_21-24\\_03\\_2023.pdf](https://schwassociation.ru/files/programma_21-24_03_2023.pdf)

8) XXIX Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2023», 30-31 марта 2023 года, г. Санкт-Петербург. (Устные доклады Норматов М. Г. «Молекулярная мимикрия антигенов коронавирусов человека в эндокриноцитах человека: биоинформатический подход» и Норматов М.Г., Гаврилова Н.Ю. «Нейропатия малых волокон и антигены коронавирусов человека: молекулярная мимикрия». 30 марта 2023 г. [https://vk.com/doc6638040\\_662425663?hash=JTp6kI18sjeVFiaRQLaAsZfUzACDggJpKZfHtTxDcCg&dl=fe8N13L7aui70nFRYldCzumiAGccLMrOLSYm9LdtAJk](https://vk.com/doc6638040_662425663?hash=JTp6kI18sjeVFiaRQLaAsZfUzACDggJpKZfHtTxDcCg&dl=fe8N13L7aui70nFRYldCzumiAGccLMrOLSYm9LdtAJk)). Удостоены дипломов и призов I и III степени.

9) 115<sup>th</sup> Friday Mosaic of Autoimmunity International Zoom Meeting. 28 October 2022 (приглашенный доклад online Normatov M.G., Utekhin V.J., Petrovskij A.N., Karev V.Y., Churilov L.P. Molecular Mimicry of Human Coronaviruses and Autoantigens of Human Endocrinocytes with Some Pathomorphological Correlates)

10) Тезисы автора по теме ВКР также приняты к публикации на IX Конгресс Международного общества патофизиологов в Белграде (4-7 июля 2023 г.)

**Работа заслушана и одобрена на заседании кафедры патологии СПбГУ 20 мая 2023 г.**

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю благодарность своему научному руководителю к.м.н., доц., Чурилову Леониду Павловичу и научному консультанту PhD, профессору Йекбун Адигюзель (Турция) за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению выпускной квалификационной работы. Также выражаю благодарность доценту кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного Университета к.м.н. Утехину Владимиру Иосифовичу, ведущему научному сотруднику, д.м.н. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства», д.м.н. Кареву Вадиму Евгеньевичу, доценту Федоткиной Тамаре Викторовне (Лаборатория моаики аутоиммунитета) и инженеру-исследователю СПбГУ патентоведу Пахомову Владимиру Анатольевичу — за неоценимую организационно-консультативную помощь, а также доцентам кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н. Колобову Андрею Викторовичу и к.м.н. Петровскому Андрею Николаевичу за помощь и предоставленный патологоанатомический материал в ходе сопоставления биоинформатических данных с аутопсийными.

## Список литературы

1. Мережковский К.С. Теория двух плазм как основа симбиогенезиса, нового учения о происхождении организмов. Уч. зап. Казанского ун-та. 1909; 76: 104 С.
2. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019, 11(8): 762. doi: 10.3390/v11080762.
3. Ryabkova V.A., Gavrilova N.Y., Kanduc D., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome and its immunopathological mechanisms. The role of autoimmunity. *Russian Biomedical Research*. 2021; 6(3): 7-11. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_47189859\\_58872353.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_47189859_58872353.pdf)
4. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27: 601–15.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
6. Peluso M.J., Kelly J.D., Lu S. et al. Rapid implementation of a cohort for the study of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.21252311>.
7. 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; 20(4): 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
8. Das L, Bhadada SK, Sood A. Post-COVID-vaccine autoimmune/inflammatory syndrome in response to adjuvants (ASIA syndrome) manifesting as subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2022 Feb;45(2):465-467. doi: 10.1007/s40618-021-01681-7.
9. Popescu M, Ghemigian A, Vasile CM, Costache A, Carsote M, Ghenea AE. The New Entity of Subacute Thyroiditis amid the COVID-19 Pandemic: From Infection to Vaccine. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Apr 12;12(4):960. doi: 10.3390/diagnostics12040960.
10. Ilera, V.; Delfino, L.C.; Zunino, A.; Glikman, P.; Drnovsek, M.; Reyes, A.; Dios, A.; Toibaro, J.; Pachioli, V.; Lannes, N.; et al. Correlation between inflammatory parameters and pituitary–thyroid axis in patients with COVID-19. *Endocrine* 2021, 74, 455–460.
11. Salzano, C.; Saracino, G.; Cardillo, G. Possible Adrenal Involvement in Long COVID Syndrome. *Medicina* 2021, 57, 1087.

12. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, Tkachuk VA, Markov AG, Lehnert H, de Angelis MH, Rietzsch H, Rodionov RN, Khunti K, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Holt RIG, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Alberti KGMM, Geloneze B, Chan JC, Mbanya JC, Onyegbutulem HC, Ramachandran A, Basit A, Hassanein M, Bewick G, Spinass GA, Beuschlein F, Landgraf R, Rubino F, Mingrone G, Bornstein SR. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):786-98. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8.
13. Agolli A, Yukselen Z, Agolli O, Patel MH, Bhatt KP, Concepcion L, Halpern J, Alvi S, Abreu R. SARS-CoV-2 effect on male infertility and its possible pathophysiological mechanisms. *Discoveries (Craiova).* 2021 Jun 30;9(2):e131. doi: 10.15190/d.2021.10.
14. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985; 230(4729):1043-5. doi: 10.1126/science.2414848.
15. Kanduc D. Homology, similarity, and identity in peptide epitope immunodefinition. *J Pept Sci.* 2012; 18(8):487-94. doi: 10.1002/psc.2419.
16. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108426. doi: 10.1016/j.clim.2020.108426.
17. Adiguzel Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human proteins. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102791. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102791.
18. Kolesov DE, Sinigubova MV, Safenkova IV, Vorobiev II, Orlova NA. 2022. Antigenic properties of the SARS-CoV-2 nucleoprotein are altered by the RNA admixture. *PeerJ* 2022; 10: e12751 doi.org/10.7717/peerj.12751.
19. Lopandić Z, Protić-Rosić I, Todorović A, Glamočlija S, Gnjatović M, Čujic D, Gavrović-Jankulović M. IgM and IgG Immunoreactivity of SARS-CoV-2 Recombinant M Protein. *Int J Mol Sci.* 2021 May 7;22(9):4951. doi: 10.3390/ijms22094951.
20. Yang Y, Wu Y, Meng X, Wang Z, Younis M, Liu Y, Wang P, Huang X. SARS-CoV-2 membrane protein causes the mitochondrial apoptosis and pulmonary edema via targeting BOK. *Cell Death Differ.* 2022 Jul;29(7):1395-1408. doi: 10.1038/s41418-022-00928-x.
- 20a. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses.* 2004; 63(5):855-62. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.009.

- 20b. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019; 12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
21. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol*. 2021; 223:108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652.
22. Churilov LP, Kanduc D, Ryabkova VA. COVID-19: adrenal response and molecular mimicry. *Isr Med Assoc J*. 2021; 23(10): 618-19. PMID: 34672441.
23. Bellastella G, Cirillo P, Carbone C, Scappaticcio L, Maio A, Botta G, Tomaiuolo M, Longo M, Pontillo A, Bellastella A, Esposito K, De Bellis A. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV 2 Infection. *Biomedicine*. 2022; 10(11):2855. doi: 10.3390/biomedicines10112855;
24. Reisi-Vanani V, Farzan M, Farzan M, Ataei-Goujani H, Keihani M, Taghipour-Boroujeni G. Role of the immune system and possible mechanisms in COVID-19 vaccine-induced thyroiditis: Case report and literature review. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep*. 2022 Dec;26:100138. doi: 10.1016/j.jecr.2022.100138.
25. Ben Nasr M, D'Addio F, Montefusco L, Usuelli V, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, Abdelsalam A, Maestroni A, Dell'Acqua M, Ippolito E, Assi E, Seelam AJ, Fiorina RM, Chebat E, Morpurgo P, Lunati ME, Bolla AM, Abdi R, Bonventre JV, Rusconi S, Riva A, Corradi D, Santus P, Clark P, Nebuloni M, Baldi G, Finzi G, Folli F, Zuccotti GV, Galli M, Herold KC, Fiorina P. Indirect and Direct Effects of SARS-CoV-2 on Human Pancreatic Islets. *Diabetes*. 2022 Jul 1;71(7):1579-1590. doi: 10.2337/db 21-0926
26. Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020, 382, 1708–1720.
27. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, 323, 1061–1069.
28. Dawson, P.; Rabold, E.M.; Laws, R.L.; Conners, E.E.; Gharpure, R.; Yin, S.; Buono, S.A.; Dasu, T.; Bhattacharyya, S.; Westergaard, R.P.; et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease. *Clin. Infect. Dis*. 2021, 72, 682–685.

29. Dong, E.; Du, H.; Gardner, L. An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. *Lancet Infect. Dis.* 2020, 20, 533–534.
30. Sah, P.; Fitzpatrick, M.C.; Zimmer, C.F.; Abdollahi, E.; Juden-Kelly, L.; Moghadas, S.M.; Singer, B.H.; Galvani, A.P. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2021, 118, e2109229118.
31. Saviano, A.; Wrensch, F.; Ghany, M.G.; Baumert, T.F. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology* 2021, 74, 1088–1100.
32. Han, X.; Ye, Q. Kidney Involvement in COVID-19 and Its Treatments. *J. Med. Virol.* 2021, 93, 1387–1395.
33. Long, B.; Brady, W.J.; Koyfman, A.; Gottlieb, M. Cardiovascular Complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020, 38, 1504–1507.
34. Mei, H.; Luo, L.; Hu, Y. Thrombocytopenia and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* 2020, 13, 161.
35. Wei, J.; Matthews, P.C.; Stoesser, N.; Maddox, T.; Lorenzi, L.; Studley, R.; Bell, J.I.; Newton, J.N.; Farrar, J.; Diamond, I.; et al. Anti-Spike Antibody Response to Natural SARS-CoV-2 Infection in the General Population. *Nat. Commun.* 2021, 12, 6250.
36. Wang, E.Y.; Mao, T.; Klein, J.; Dai, Y.; Huck, J.D.; Jaycox, J.R.; Liu, F.; Zhou, T.; Israelow, B.; Wong, P.; et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *Nature* 2021, 595, 283–288.
37. Getts, D.R.; Chastain, E.M.; Terry, R.L.; Miller, S.D. Virus Infection, Antiviral Immunity, and Autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2013, 255, 197–209.
38. Agrawal, B. Heterologous Immunity: Role in Natural and Vaccine-Induced Resistance to Infections. *Front. Immunol.* 2019, 10, 2631.
39. Fraley, E.; LeMaster, C.; Banerjee, D.; Khanal, S.; Selvarangan, R.; Bradley, T. Cross-Reactive Antibody Immunity against SARS-CoV-2 in Children and Adults. *Cell. Mol. Immunol.* 2021, 18, 1826–1828.
40. Shang, J.; Wan, Y.; Luo, C.; Ye, G.; Geng, Q.; Auerbach, A.; Li, F. Cell Entry Mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 11727–11734.
41. Voss, C.; Esmail, S.; Liu, X.; Knauer, M.J.; Ackloo, S.; Kaneko, T.; Lowes, L.; Stogios, P.; Seitova, A.; Hutchinson, A.; et al. Epitope-Specific Antibody Responses Differentiate COVID-19 Outcomes and Variants of Concern. *JCI Insight* 2021, 6, e148855.
42. Segal, Y.; Shoenfeld, Y. Vaccine-Induced Autoimmunity: The Role of Molecular Mimicry and Immune Crossreaction. *Cell. Mol. Immunol.* 2018, 15, 586–594.

43. Kanduc, D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Responses to COVID-19 via Molecular Mimicry. *Antibodies* 2020, 9, 33.
44. Vita, R.; Mahajan, S.; Overton, J.A.; Dhanda, S.K.; Martini, S.; Cantrell, J.R.; Wheeler, D.K.; Sette, A.; Peters, B. The Immune Epitope Database (IEDB): 2018 Update. *Nucleic Acids Res.* 2019, 47, D339–D343.
45. O'donoghue, S.I.; Schafferhans, A.; Sikta, N.; Stolte, C.; Kaur, S.; Ho, B.K.; Anderson, S.; Procter, J.B.; Dallago, C.; Bordin, N.; et al. SARS-CoV-2 Structural Coverage Map Reveals Viral Protein Assembly, Mimicry, and Hijacking Mechanisms. *Mol. Syst. Biol.* 2021, 17, e10079.
46. Khavinson, V.; Terekhov, A.; Kormilets, D.; Maryanovich, A. Homology between SARS-CoV-2 and Human Proteins. *Sci. Rep.* 2021, 11, 17199.
47. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity-friends or foes? *Trends Immunol.* 2009;30:409–14.
48. Kim B, Kaistha SD, Rouse BT. Viruses and autoimmunity. *Autoimmunity.* 2006;39:71–7.
49. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today.* 1989; 10(4):123-6. doi: 10.1016/0167-5699(89)90245-4. Шенфельд И., Мерони П.Л.,
50. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001;108:1097–104.
51. Chakravarty EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2949–57.
52. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:147.
53. Rose NR. Infection, mimics, and autoimmune disease. *J Clin Invest.* 2001;107:943–4.
54. Pollard KM, Hultman P, Kono DH. Toxicology of autoimmune diseases. *Chem Res Toxicol.* 2010;23:455–66.
55. Chakravarty E, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22:238–44.
56. Sironi M, Clerici M. The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective. *Microbes Infect.* 2010;12:421–7.
57. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N., Rose N.R. (Eds) *Infections and Autoimmunity.* 2nd edition, Elsevier: Amsterdam a.e. 2015: 1040 P.
58. Berlin T, Zandman-Goddard G, Blank M, et al. Autoantibodies in Nonautoimmune Individuals during Infections. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:584–93.
59. Franssila R, Hedman K. Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:1139–57.

60. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Cheresheva MV, Churilov LP, Chereshev VA. Antinuclear Autoantibodies in Health: Autoimmunity Is Not a Synonym of Auto-immune Disease. *Antibodies (Basel)*. 2021; 10(1):9. doi: 10.3390/antib10010009.
61. Шенфельд И., Мерони П.Л., Чурилов Л.П. (под ред.) Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ, 2017; 428 с.
62. Kronzer, V. L., Bridges Jr, S. L., & Davis III, J. M. (2021). Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evolutionary Applications*, 14(3), 629-633.
63. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari S M, Antonelli A. Hashimoto's' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367;
64. Eisenbarth G.S. (Ed.), *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects*, Springer - Humana Press: Totowa NJ, 2011, XIV+579 P.
65. Nieman L. K. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). 2009; Up to Date online 16.3.
66. Carvalho J. F., Branda~ o-Neto R. A. Addison's disease or autoimmune adrenalitis. In: Shoenfeld Y., Cervera R., Gerswin M. E., eds. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa (NJ) USA: Human Press, 2008: 251-4.
67. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 327-64.
68. Falorni A., Nikoshkov A., Laureti S. et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2752-5.
69. Csorba T. R., Lyon A. W., Hollenberg M. D. Autoimmunity and the pathogenesis of type 1 diabetes. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2010; 47: 51-71.
70. Шенфельд И., Мерони П.Л., Чурилов Л.П. (под ред.) Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ, 2017; 428 с.
71. Unger RH, Dobbs RE, Orci L Insulin, glucagon, somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Ann. Rev. Physiol.* 1978. 40:307 – 343
72. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Утехин Л.П. Патифизиология сахарного диабета / Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения (Под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П.). СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 271-344
73. АНТРОПОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ КАК ТРИГГЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ Супрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н., Акулин

- И.М., Чурилов Л.П. Педиатр. 2020. Т. 11. № 2. С. 57-65. СВЯЗАННЫЕ С УРБАНИЗАЦИЕЙ ФАКТОРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА Супрун Л.А., Акулин И.М., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н., Чурилов Л.П. Биосфера. 2018. Т. 10. № 4. С. 282-292.
74. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, Kimura H, Rose NR. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):631-637. doi:10.1016/j.autrev.2008.04.016
75. Hashimoto K, Nakao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J.* 1997;44(1):1-10. doi:10.1507/endocrj.44.1
76. Todd I, Bottazzo GF. On the tissue of inappropriate HLA class II expression on endocrine cells: an answer to a sceptic. *J Autoimmun.* 1995;8(3):313-322. doi:10.1006/jaut.1995.0024
77. Pestell RG, Best JD, Alford FP. Lymphocytic hypophysitis. The clinical spectrum of the disorder and evidence for an autoimmune pathogenesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33(4):457-466. doi:10.1111/j.1365-2265.1990.tb03885.x
78. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26(5):599-614. doi:10.1210/er.2004-0011
79. Duran Martinez M, Santonja C, Pavon de Paz I, Monereo Megias S. Lymphocytic hypophysitis: report of an unusual case of a rare disorder. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(3):190-193. doi:10.1007/BF03343842
80. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):10-28. doi: 10.1210/clinem/dgab672
81. Beressi N, Beressi JP, Cohen R, Modiglian E. Lymphocytic hypophysitis. A review of 145 cases. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150(4):327-341.
82. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, Droste M, Werner S, Elbelt U et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3841-3849. doi:10.1210/jc.2015-2152
83. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary.* 2006;9(1):35-45. doi:10.1007/s11102-006-6598-z
84. Bottazzo GF, Pouplard A, Florin-Christensen A, Doniach D. Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet.* 1975;2:97-101. doi:10.1016/S0140-6736(75)90004-5
85. Ahmadi J, Meyers GS, Segall HD, Sharma OP, Hinton DR. Lymphocytic adenohypophysitis: contrast-enhanced MR imaging in five case. *Radiology.* 1995;195:30-34. doi:10.1148/radiology.195.1.7892490

86. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, Goldman M, Landegren N, Bastard P, Shoenfeld Y, Conrad K. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2022 Mar;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
87. Brian D. A., Baric R. S. (2005). Coronavirus genome structure and replication. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 287, 1–30. doi: 10.1007/3-540-26765-4\_1
88. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London England)* 395, 565–574. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
89. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Byrne M. A., et al. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450–454. doi: 10.1038/nature02145
90. Vandelli A, Monti M, Milanetti E, Armaos A, Rupert J, Sacco E, et al. Structural analysis of SARS-CoV-2 genome and predictions of the human interactome. *Nucleic Acids Res.* 2020;48:11270-83.
91. Ou J, Zhou Z, Zhang J, Lan W, Zhao S, Wu J, et al. RBD mutations from circulating SARS-CoV-2 strains enhance the structure stability and infectivity of the spike protein. *bioRxiv.* 2020.
92. Sheahan T, Rockx B, Donaldson E, Sims A, Pickles R, Corti D, et al. Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium. *J Virol.* 2008;82:2274-85.
93. Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Res.* 2013;100:246-54.
94. Alan J, Ge J, Yu J, Zhang S, Zhou H, Fang S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581:215-20.
95. Chang, C.K.; Sue, S.C.; Yu, T.H.; Hsieh, C.M.; Tsai, C.K.; Chiang, Y.C.; Lee, S.J.; Hsiao, H.H.; Wu, W.J.; Chang, W.L.; et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J. Biomed. Sci.* 2006, 13, 59–72.
96. Masters, P.S.; Sturman, L.S. Background Paper Functions of the Coronavirus Nucleocapsid Protein. In *Coronaviruses and Their Diseases*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1990; pp. 235–238.
97. Kopecky-Bromberg, S.A.; Martínez-Sobrido, L.; Frieman, M.; Baric, R.A.; Palese, P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J. Virol.* 2007, 81, 548–557.

98. Li, Y.H.; Li, J.; Liu, X.E.; Wang, L.; Li, T.; Zhou, Y.H.; Zhuang, H. Detection of the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus in serum: Comparison with results of other viral markers. *J. Virol. Methods* 2005, 130, 45–50.
99. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *J Virol.* 2010;84:11418-28.
100. Lan J, Ge J, Yu J, Shang S, Zhou H, Fang S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581:215-20
101. de Haan CAM, Vennema H, Rottier PJM. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J Virol.* 2000;74:4967-78.
102. Narayanan K, Chen CJ, Maeda J, Makino S. Nucleocapsid-independent specific viral RNA packaging via viral envelope protein and viral RNA signal. *J Virol.* 2003;77:2922-7
103. Kanduc D. Pentapeptides as minimal functional units in cell biology and immunology. *Curr Protein Pept Sci.* 2013; 14: 111- 120.
104. Kanduc D. Immunogenicity, immunopathogenicity, and immunotolerance in one graph. *Anti-cancer Agents Med Chem.* 2015; 15: 1264- 1268.
105. Vita, R.; Mahajan, S.; Overton, J.A.; Dhanda, S.K.; Martini, S.; Cantrell, J.R.; Wheeler, D.K.; Sette, A.; Peters, B. The Immune Epitope Database (IEDB): 2018 update. *Nucleic Acids Res.*, 2019, 47, D339–D343. Available online: [www.iedb.org](http://www.iedb.org) (accessed on January 2021).
106. Tatal, E.; Ozaras, R.; Leblebicioglu, H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2022, 47, 102314.
107. Boddu, S.K.; Aurangabadkar, G.; Kuchay, M.S. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020, 14, 2211–2217.
108. Steenblock, C.; Schwarz, P.E.H.; Ludwig, B.; Linkermann, A.; Zimmet, P.; Kulebyakin, K.; Tkachuk, V.A.; Markov, A.G.; Lehnert, H.; de Angelis, M.H.; et al. COVID-19 and metabolic disease: Mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021, 9, 786–798.
109. Tang, X.; He, B.; Liu, Z.; Zhou, Z.; Li, X. Fulminant type 1 diabetes after COVID-19 vaccination. *Diabetes Metab.* 2022, 48, 101324.
110. Siejka, A.; Barabutis, N. Adrenal insufficiency in the COVID-19 era. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021, 320, E784–E785.
111. Churilov, L.P.; Kanduc, D.; Ryabkova, V.A. COVID-19: Adrenal response and molecular mimicry. *IMAJ* 2021, 23, 618–619.
112. Zinserling, V.A.; Semenova, N.Y.; Markov, A.G.; Rybalchenko, O.V.; Wang, J.; Rodionov, R.N.; Bornstein, S.R. Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm. Metab. Res.* 2020, 52, 639–641.

113. Frara, S.; Allora, A.; Castellino, L.; di Filippo, L.; Loli, P.; Giustina, A. COVID-19 and the pituitary. *Pituitary* 2021, 24, 465–481.
114. Joshi, M.; Gunawardena, S.; Goenka, A.; Ey, E.; Kumar, G. Post COVID-19 Lymphocytic Hypophysitis: A Rare Presentation. *Child Neurol. Open* 2022, 9, 2329048X221103051.
115. Misgar, R.A.; Rasool, A.; Wani, A.I.; Bashir, M.I. Central diabetes insipidus (infundibuloneurohypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. *J. Endocrinol. Investig.* 2021, 44, 2855–2856.
- 115a. Capatina C, Poiana C, Fleseriu M. Pituitary and SARS CoV-2: An unremitting conundrum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023: 101752. doi: 10.1016/j.beem.2023.101752
116. Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Иммунология здоровья и болезни. Простые ответы на сложные вопросы. СПб.: Фолиант, 2021: 264 с.
117. Bogdanos, D.P.; Baum, H.; Gunsar, F.; Arioli, D.; Polymeros, D.; Ma, Y.; Burroughs, A.K.; Vergani, D. Extensive homology between the major immunodominant mitochondrial antigen in primary biliary cirrhosis and *Helicobacter pylori* does not lead to immunological cross-reactivity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004, 39, 981–987.
118. Bogdanos, D.P.; Pares, A.; Baum, H.; Caballeria, L.; Rigopoulou, E.I.; Ma, Y.; Burroughs, A.K.; Rodes, J.; Vergani, D. Diseasespecific cross-reactivity between mimicking peptides of heat shock protein of *Mycobacterium gordonae* and dominant epitope of E2 subunit of pyruvate dehydrogenase is common in Spanish but not British patients with primary biliary cirrhosis. *J. Autoimmun.* 2004, 22, 353–362.
119. 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, 11, 617089.
120. Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID19) infection. First impressions. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2020;82(5):5–15. (In Russ.)
121. Kanduc D. Exposure to SARS-CoV-2 and Infantile Diseases. *Glob Med Genet.* 2023 May 2;10(2):72-78. doi: 10.1055/s-0043-1768699.