

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

МЕХАНИЗМЫ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Орлова Е.А.,
Кондратов И.Г.,
Огарков О.Б.,
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Орлова Елизавета Андреевна,
e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Одним из отсроченных последствий инфекции SARS-CoV-2 является постковидный синдром – развивающиеся у реконвалесцентов COVID-19 полиморфные нарушения различных систем организма, которые сохраняются более четырёх недель после перенесённой острой инфекции. В силу инфекционной природы заболевания отдельного внимания требуют осложнения со стороны иммунной системы, особенно сопутствующая и впервые возникающая аутоиммунная патология. В этом обзоре проводится анализ современного состояния вопроса постковидных осложнений, обсуждаются молекулярные особенности вируса SARS-CoV-2 и механизмы, лежащие в основе нарушений иммунного ответа в период острой инфекции COVID-19 и возникновения аутоиммунных и аутовоспалительных состояний при реконвалесценции. Особое внимание уделено молекулярной мимикрии антигенных детерминант вируса SARS-CoV-2, структурно сходных с эпитопами аутоантигенов человека. Приведены современные данные о постковидных аутоиммунных осложнениях со стороны гуморального иммунитета и эндокринной системы, а также репродуктивных нарушений, с которыми сталкиваются пациенты мужского пола. Впервые высказывается гипотеза о роли структурной гомологии аутоантигена SOX13 человека (HMG box factor SOX13), ассоциированного с сахарным диабетом, и белка E оболочки SARS-CoV-2 в развитии постковидных аутоиммунных патологий. В силу структурного сходства двух белков и перекрытия их иммуногенных регионов мы предполагаем, что повышенный риск развития сахарного диабета и нарушений со стороны репродуктивной системы у мужчин после перенесённого COVID-19 могут быть связаны с перекрёстной иммунологической реактивностью.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, аутоиммунные заболевания, молекулярная мимикрия, SOX13, белок E

Статья получена: 20.07.2022
Статья принята: 03.10.2022
Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Орлова Е.А., Кондратов И.Г., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 62-76. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.8

MECHANISMS OF AUTOIMMUNE PATHOLOGY IN POST-COVID SYNDROME

**Orlova E.A.,
Kondratov I.G.,
Ogarkov O.B.,
Kolesnikova L.I.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elizaveta A. Orlova,
e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

ABSTRACT

One of the delayed consequences of SARS-CoV-2 infection is post-acute COVID-19 – polymorphic disorders of various organ systems that affect COVID-19 convalescents and persist for more than four weeks after an acute infection. Due to the infectious nature of the COVID-19, we would like to pay special attention to complications from the immune system, especially concomitant and new-onset autoimmune pathology. This review analyzes the current state of the issue of post-acute COVID-19 complications, discusses the molecular features of the SARS-CoV-2 virus and the mechanisms underlying the impaired immune response during acute COVID-19 infection and the occurrence of autoimmune and autoinflammatory conditions during convalescence. Particular attention is paid to the molecular mimicry of antigenic determinants of the SARS-CoV-2 virus, which are structurally similar to the epitopes of human autoantigens. The current data on post-acute COVID-19 autoimmune complications from humoral immunity and the endocrine system, as well as reproductive disorders faced by male patients are presented. For the first time, we hypothesize a role of the structural homology of the human SOX13 autoantigen (HMG box factor SOX13) associated with diabetes mellitus and SARS-CoV-2 envelope (E) protein in the development of the post-acute COVID-19 autoimmune pathologies. Due to the structural similarity of the two proteins and the overlap of their immunogenic regions, we suggest that the increased risk of developing diabetes mellitus and reproductive disorders in men after suffering from COVID-19 may be associated with immunological cross-reactivity.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, post-acute COVID-19 syndrome, autoimmune diseases, molecular mimicry, SOX13, E protein

Received: 20.07.2022
Accepted: 03.10.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Orlova E.A., Kondratov I.G., Ogarkov O.B., Kolesnikova L.I. Mechanisms of autoimmune pathology in post-covid syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 62-76. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.8

ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром (англ. long COVID-19 или post-acute COVID-19) – это состояние, характеризующееся сохранением клинических симптомов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, по крайней мере, спустя четыре недели после перенесённой острой инфекции. Затрагиваются дыхательная, нервная, сердечно-сосудистая, эндокринная системы, возникают нарушения обоняния и вкуса и другие клинические симптомы. Первоначально постковидный синдром чаще фиксировался у пациентов, госпитализированных с тяжёлой формой заболевания, однако долгосрочные осложнения затронули также амбулаторных и бессимптомных пациентов [1]. Имеющиеся заболевания лёгких, пожилой возраст, ожирение [2] и женский пол [3] считаются факторами повышенного риска развития постковидных осложнений. Распространёнными признаками, наблюдаемыми вплоть до года после COVID-19, являются утомляемость, одышка, стойкая потеря обоняния или вкуса, миалгия, головная боль, кашель, диарея, боль в груди, депрессия, изменение состава респираторного микробиома и общее ухудшение качества жизни [4, 5].

Это состояние имеет сходство с постострыми вирусными синдромами, описанными у пациентов, перенёвших инфекции SARS и MERS [6], однако имеет уникальные черты патогенеза. Особенности SARS-CoV-2, такие как сайт фуринового расщепления S-белка [7] и динамические конформационные изменения в его структуре при слиянии с клеткой хозяина [8], папаиноподобная протеаза (SCoV2-PLpro) [9], ORF3b [10] и некоторые неструктурные белки [11], уникальны для нового коронавируса и являются факторами его повышенной вирулент-

ности [12]. Они способствуют уклонению вируса от иммунной системы и манипулированию иммунными реакциями, включая задержку интерферон-опосредованной защиты и производства вируснейтрализующих антител и, напротив, ответственны за стимулирование клеточного механизма репликации вируса. Таким образом повышается вирусная нагрузка [13] и способность вируса вызывать неадекватные иммунные реакции, такие как гиперактивация врождённого иммунитета. Всё это приводит к отягощению течения COVID-19 и может стать причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), гиперкоагуляционного синдрома, гипоперфузии органов, септического шока, полиорганной недостаточности и в итоге привести к смерти, а у выживших пациентов – к долгосрочным постковидным осложнениям [14].

ПРЕДПОСЫЛКИ ИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ COVID-19

Ответом организма на тяжёлое инфекционное или неинфекционное поражение является синдром системного воспалительного ответа, за которым следует длительный компенсаторный противовоспалительный каскад – глобальная дезактивация иммунной системы, задачей которой является восстановление гомеостаза. Инфекция SARS-CoV-2 может привести к нарушению тонкого баланса между активацией иммунитета и иммуносупрессией, поскольку вирус использует своеобразную стратегию уклонения от врождённого иммунитета. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 наблюдается неадекватный иммунный профиль – увеличение количества клеток врождённого иммунитета с сопутствующей

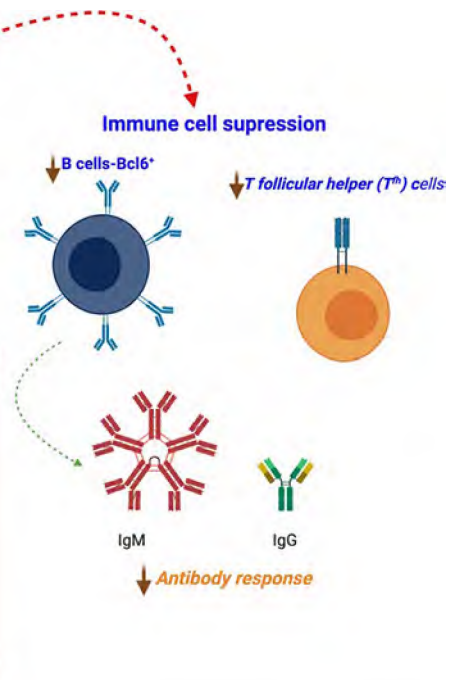
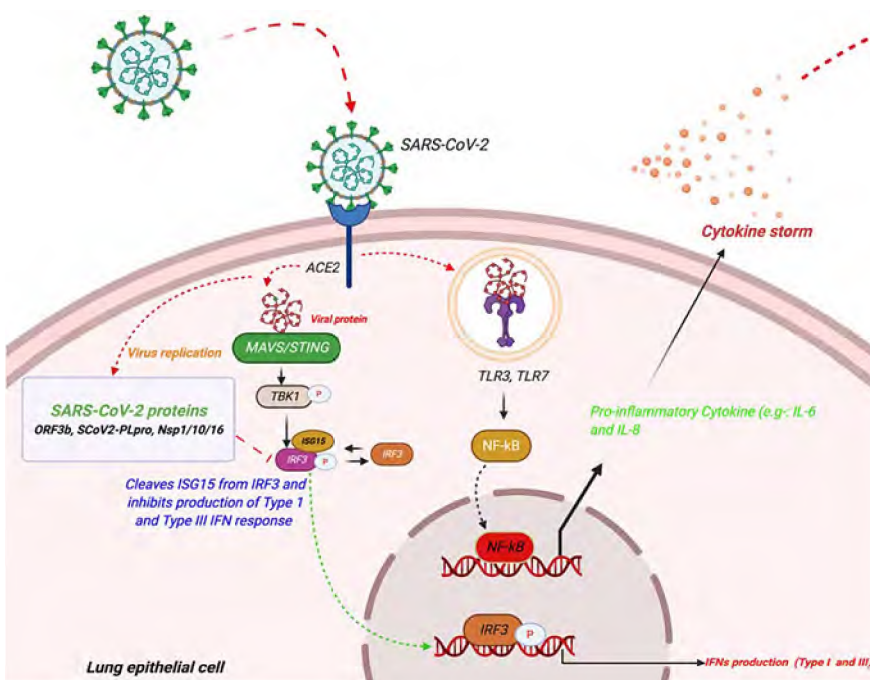


РИС. 1.
Нарушение иммунного ответа, вызванное SARS-CoV-2 [12]

FIG. 1.
SARS-CoV-2 manipulates host immune response [12]

щим истощением Т-клеток, а также парадоксальное развитие иммунных реакций – замедленный интерфероновый ответ (IFN типа I и III), сопровождаемый усиленной продукцией цитокинов (рис. 1).

За подавление раннего интерферонового ответа отвечают вирусные белки ORF3b и SARS-CoV-2-PLpro. ORF3b – неструктурный белок, отличается от ортологов других коронавирусов длиной из-за возникшего у SARS-CoV-2 стоп-кодона, что делает его более мощным антагонистом IFN I типа [10]. Папаиноподобная протеаза SARS-CoV-2-PLpro отщепляет убиквитин-подобный белок ISG15 от IRF3 (регуляторный фактор интерферона 3), таким образом ослабляя транскрипцию IFN I типа [9].

Часто сообщалось о быстром исчезновении специфических нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 у выживших пациентов с COVID-19 [15] или их отсутствии у бессимптомно переболевших пациентов [16], а исследование посмертных образцов лимфоидной ткани пациентов, умерших от тяжёлого течения инфекции, показало значительное её поражение [17], атрофию или полное отсутствие зародышевых центров, истощение специфических подмножеств фолликулярных Т-хелперов (Tfh-клетки) и В-клеток, экспрессирующих белок Bcl6 [18]. Tfh-клетки и Bcl6+ В-клетки участвуют в образовании антител, а наличие зародышевых центров во вторичных лимфоидных тканях, в свою очередь, необходимо для переключения их изотипа и отбора высокоаффинных В-клеток с длительной продолжительностью жизни. Любопытно, что описанные у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 изменения происходят не локально в месте инфильтрации, а системно затрагивают всю лимфоидную ткань, что указывает на влияние на организм некоторых циркулирующих факторов, препятствующих нормальной дифференцировке клеток. Прогрессирующая лимфоцитопения коррелирует с неконтролируемым высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности с увеличением IL-6, IL-8 [19], TNF- α [18]. Вероятно, избыточный синтез провоспалительных цитокинов в месте дифференцировки клеток может способствовать нарушению образования зародышевых центров и снижению аффинности и устойчивости антител против SARS-CoV-2 при COVID-19.

Помимо этого, вирус SARS-CoV-2 напрямую манипулирует некоторыми молекулярными путями клетки-хозяина для увеличения уровня репликации своего генома, что влечёт за собой тяжёлые последствия со стороны иммунной системы и других инфицируемых тканей. Протеомное исследование выявило резкое изменение профиля фосфорилирования белков клетки при заражении: инфекция SARS-CoV-2 способствует активации рецептора фактора роста (GFR) [20], казеинкиназы II (CK2) и митоген-активируемой протеинкиназы p38/MAPK и, напротив, дезактивации циклинзависимых киназ CDK1, CDK2, CDK5 [21]. Такое изменение клеточной сигнализации приводит к аресту клеточного цикла в фазе S/G2 – богато на белки репарации и репликации и нуклеотиды и поэтому столь благоприятному для усиленной репликации вируса. Активация p38/MAPK дополнительно индуцирует выработку потенциально вредных провоспа-

лительных цитокинов и поддержанию вызванного этими компонентами SARS-CoV-2 «порочного круга». Влияние вируса на молекулярные пути, регулируемые MAPK, CDK, GFR, может иметь потенциальные последствия у пациентов в постковидном периоде. Поскольку SARS-CoV-2 может инфицировать широкий спектр тканей человека, долговременным осложнением COVID-19 может оказаться ингибирование пролиферации клеток в тканях с высокой скоростью митоза, таких как репродуктивные и эндокринные органы, эпителий слизистой оболочки и сосудов, а также нейрогенные области мозга [12].

ПОЧЕМУ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 МОЖЕТ ВОЗНИКАТЬ АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ?

Фундаментальной характеристикой иммунной системы является её аутоотолерантность – способность отличать собственные молекулярные структуры от чужеродных и оставаться ареактивной к ним. Определённые триггеры могут нарушать функционирование сдерживающих механизмов и обращать деструктивный потенциал иммунной системы против собственных антигенов. Последствием этого является иммуноопосредованное повреждение тканей и органов, приводящее к системному воспалению и развитию аутовоспалительных (затрагивающих в основном механизмы врождённого иммунитета) или аутоиммунных (основанных в первую очередь на нарушении адаптивного иммунитета) заболеваний. Потеря толерантности к определённым аутоантигенам может происходить за счёт реализации разных молекулярных и клеточных механизмов: повреждение физических гистогематических барьеров; нарушение работы регуляторных иммунных клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)); активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов при попадании в организм перекрёстно-реагирующих микробных антигенов (молекулярная мимикрия); переключение на новые эпитопы в ходе реализации противоинфекционного иммунного ответа; появление неоантигенов. Распространённым экзогенным фактором, способным запускать аутоиммунитет, являются вирусные патогены. Определённые типы вирусов могут вызывать активацию аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, способствуя продукции аутоантител и избыточного количества провоспалительных цитокинов. Например, наличие вируса Эпштейна – Барр и парвовируса В19 коррелирует с тиреоидитом Хашимото [22], Т-лимфотропного вируса человека и пенистого вируса человека – с болезнью Грейвса [23], а вируса простого герпеса – с аутоиммунным энцефалитом [24].

Вирусное инфицирование нарушает транскрипционные и посттранскрипционные механизмы и может приводить к неконтролируемому синтезу и высвобождению хемокинов и медиаторов воспаления, которое формирует состояние, названное синдромом «цитокинового шторма». Высокие уровни различных цитокинов, таких как IL-6, INF- γ и TNF, у генетически предрасположенных

лиц приводят к гиперактивации врождённых и адаптивных иммунных механизмов. Попадая в воспалительный очаг с высокой концентрацией провоспалительных молекул, лимфоциты могут выходить из состояния анергии и активироваться даже в отсутствие специфического антигена – происходит «сторонняя» (bystander) активация Т-лимфоцитов [25]. Очевидно, её физиологический смысл состоит в том, что антиген-независимые Т-клетки могут выступать звеном врождённого иммунитета, секретировав IFN- γ [26]; однако, аутореактивные лимфоциты, активированные таким образом, провоцируют аутоиммунные заболевания. Мощными стимуляторами «сторонней» активации Т-лимфоцитов являются интерлейкины IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, IL-33 и передача сигналов через Toll-подобные рецепторы [26]. Известно, что неспецифическая активация Т-клеток при вирусных инфекциях (вирус Эпштейна – Барр, вирусы Коксаки, ротавирусы, энтеровирусы, вирус гриппа А) связана с развитием таких аутоиммунных заболеваний как ревматоидный артрит, сахарный диабет (СД) 1-го типа, рассеянный склероз [27].

Современные данные подтверждают также идею о том, что аутоиммунные осложнения могут быть вызваны инфекцией SARS-CoV-2. В 2020 г. M. Gregorova и соавт. описали клинический случай пациента с COVID-19, у которого развилась рецидивирующая вентиляторно-ассоциированная пневмония, вызванная штаммом *Pseudomonas aeruginosa*, а постковидные симптомы в виде одышки и усталости не проходили спустя 8 месяцев после выздоровления. В данном случае SARS-CoV-2-индуцированная гиперактивация иммунной системы дополнительно стимулировалась рецидивирующей инфекцией *P. aeruginosa*, что привело к «сторонней» активации Т-клеток, специфичных к антигенам, не связанным ни с одной из перенесённых инфекций. Авторы предполагают, что высокий уровень циркулирующих неспецифичных Т-клеток мог сыграть решающую роль в тяжести заболевания и развитии постковидного синдрома у этого пациента.

С другой стороны, некоторые клинические симптомы COVID-19 и постковидного синдрома, включая артралгии, миалгии, утомляемость, сыпь, часто обнаруживаются при системных аутоиммунных заболеваниях. Рентгенологические особенности поражения лёгких у пациентов с COVID-19 – затемнения по типу матового стекла, – имеют сходство с пневмонией при аутоиммунных заболеваниях (например, ревматоидном артрите, системном склерозе, эозинофильном гранулематозе с полиангиитом) и аутовоспалительных заболеваниях (например, системном ювенильном идиопатическом артрите). Патогенез «цитокинового шторма», развивающийся при COVID-19, аналогичен таковому при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ВГЛГ) – гиперовоспалительном состоянии, ассоциированном как с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями, так и с COVID-19.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ

Помимо сторонней активации лимфоцитов, существует другой, антиген-специфичный, путь вирус-инду-

цированного запуска аутоиммунных заболеваний. Молекулярная мимикрия позволяет эпитомам вирусных белков «копировать» антигенные детерминанты организма хозяина, что приводит к перекрёстной реакции и может вызвать потерю толерантности и развитие аутоиммунитета. Хорошо известно, что предикторами тяжёлого течения COVID-19 являются гипертония и сахарный диабет, при которых наблюдается хронический стресс эндотелиальных клеток и аномальная экспрессия на их поверхности внутриклеточных белков, например, посттрансляционно модифицированных шаперонов [28]. F. Carrello (2020), по-видимому, первым предположил, что противовирусные антитела могут перекрёстно реагировать с эпитопами собственных белков на поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток, подвергшихся стрессу. В свою очередь, аутоиммунные реакции против эндотелия сосудов могут вызывать тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и полиорганную недостаточность.

F. Angileri и соавт. (2020) обратили внимание на три белка человека, имеющих гомологию с вирусными белками, и, возможно, связанными с аносмией, лейкопенией и поражением сосудов при COVID-19. Это OR7D4 (одорантный рецептор 7D4) – один из наиболее важных рецепторов на плазматической мембране обонятельных сенсорных нейронов, PARP9 (представитель группы поли(АДФ-рибоза)-полимераз), участвующий в дифференцировке и функционировании В-клеток и макрофагов, и SLC12A6 – котранспортёр хлорида калия в эндотелиальных клетках сосудов. G. Lucchese и A. Flöel (2020) сообщили ещё о трёх белках комплекса пре-Бётцингера (DAB1, SURF1 и AIFM), экспрессируемых в нейронах дыхательного центра ствола головного мозга, которые, как показывает анализ *in silico*, имеют общие потенциально антигенные эпитопы с белками SARS-CoV-2 (N и S). Эти три последовательности отсутствуют у других коронавирусов человека (HKU1 и OC43), которые могут вызывать повреждение лёгких, но обычно не связаны с дыхательной недостаточностью. Авторы отмечают, что все три изученных белка могут участвовать в дисфункции комплекса пре-Бётцингера, и предполагают, что иммунная агрессия в отношении DAB1, AIFM1 и SURF1 может способствовать нейрогенной дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. V. Vasilevska и соавт. (2021) в систематическом обзоре сообщают о связи между инфекцией SARS-CoV-2 и вторичным возникновением анти-NMDAR-энцефалита. В качестве основной причины аутоиммунного ответа против рецепторов NMDA головного мозга авторы также предполагают мимикрию неструктурных белков NSP8 и NSP9 вируса с эпитопами субъединиц GluN1 и GluN2a рецептора NMDA (N-метил-D-аспарагиновой кислоты). Анти-NMDAR-энцефалит, опосредованный антителами к субъединице GluN1, является распространённой формой аутоиммунного энцефалита, характеризующейся проявлением неврологических и психозоподобных симптомов [29]. Патогенез заболевания заключается в интернализации перекрёстно связанных на мембране NMDAR-IgG, вследствие чего рецепторы становятся

недоступными для возбуждающей глутаматергической передачи. С другой стороны, повреждение микрососудов, вызванное системным воспалительным ответом на инфекцию SARS-CoV-2, и их повышенная проницаемость, могут вызывать нарушение гематоэнцефалического барьера и облегчать перенос NMDAR-реактивных и других аутоантител в ЦНС.

С помощью алгоритма HMI-PRED (структурное прогнозирование взаимодействия между хозяином и патогеном на основе пространственной мимикрии) H. Yarıcı-Eser и соавт. (2021) было предсказано множество человеческих белков-кандидатов, под которые могут мимикрировать белки SARS-CoV-2. Это белки, связанные с нейротрансмиссией, возбудимостью нейронов, эндоцитозом, праймированием синаптических пузырьков, основные факторы роста (FGF1, FGF2 и FGF4, VEGF2, GDNF, EGF, GLP-1, инсулиноподобный фактор роста, рецептор инсулина и эстрогена, цилиарный нейротрофический фактор), белки, связанные с митохондриальным транспортом, инсулин и многие другие. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для обсуждения реальности угрозы аутоагрессии против указанных белков-кандидатов, поскольку структурная гомология является необходимым, но недостаточным условием, и необходимо учитывать присутствие в белках В- и Т-клеточных эпитопов. Для этих целей недавно был создан веб-сервер CRESSP (англ. Cross Reactive Epitope Search using Structural properties of Proteins), с помощью которого становится возможным выявлять перекрёстно-реактивные эпитопы между протеомами SARS-CoV-2 и человека с использованием структурных свойств белков [30]. Данным подходом были обнаружены уже 133 человеческих белка, несущих потенциальные перекрёстно-реактивные В-клеточные эпитопы, и 648 белков – с потенциальными CD8⁺ Т-клеточными эпитопами. Подобное широкое распространение аутоантигенов предполагает их участие в мультиорганных проявлениях постковидного синдрома.

АУТОАНТИТЕЛА

Последствием описанных вирус-индуцированных нарушений иммунной системы, а также, как предполагают S.E. Chang и соавт. [31], взаимодействия между вирусными компонентами с собственными белками организма с возникновением новых межмолекулярных эпитопов, является мобилизация аутоантител. Уже в первый год пандемии появились первые сообщения о наличии аутоиммунных явлений у пациентов с тяжёлой и критической формой COVID-19. В первой опубликованной работе [32] авторы указали на распространённость ANA (антинуклеарных антител) и антител к цитоплазматическим антигенам SS-A(Ro) (SS-A (52 кДа) / SS-A (60 кДа)) – полипептидам, образующим комплекс с RoPНК, – которые обычно диагностируют при синдроме Шегрена и некоторых разновидностях системной красной волчанки (СКВ) [33]. ANA реактивны к ядерным белкам и присутствуют при многих системных аутоиммунных ревмати-

ческих заболеваниях, таких как СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, системный склероз, воспалительные миопатии, гломерулонефрит, васкулит, энцефалит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, воспалительное заболевание кишечника и интерстициальное заболевание лёгких [34]. На сегодняшний день множество исследований показали наличие аутоантител у пациентов с SARS-CoV-2, ранее не имевших аутоиммунных заболеваний, подтверждая гипотезу COVID-19-ассциированного аутоиммунитета. Y. Zhang и соавт. описали трёх пациентов с COVID-19, отягощённым коагулопатией и церебральными тромбами, у которых наблюдались APA (антифосфолипидные антитела; IgA к кардиолипину, IgA и IgG к β 2-гликопротеину I) [35]. Авторы заявляют, что APA могут быть причиной тромбозов у пациентов в критическом состоянии. В целом, проведённый к настоящему моменту метаанализ встречаемости APA среди реконвалесцентов COVID-19 свидетельствует об их наличии почти у половины пациентов, при этом более высокая распространённость этого вида аутоантител обнаружена при тяжёлом течении инфекции [36].

M.C. Sacchi и соавт. (2021) указывают, что после перенесённого COVID-19 значительно распространены также ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов) и ASCA класса IgA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*), а также ANA. С ANCA, которые ошибочно нацеливаются на белки нейтрофилов и моноцитов, обычно ассоциированы несколько форм васкулитов [37]. ASCA часто обнаруживаются в крови пациентов с болезнью Крона и их роль в патогенезе поражения кишечника остаётся не до конца выясненной [38]. Эти антитела взаимодействуют с фосфопептидоманнаном клеточной стенки *S. cerevisiae* или другими, вероятно, аутоантигенами, обладающими сходной структурой. M.C. Sacchi с коллегами также показали, что пациенты с COVID-19 с высоким титром ANA и ANCA имеют наихудший клинический исход. P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. (2020) проанализировали 29 тяжелобольных пациентов с COVID-19 и обнаружили, что почти у 70 % развилась аутоиммунная активация. Сообщается также о случае возникновения СКВ непосредственно после инфекции COVID-19 у пациентки на фоне первично-выявленных высоких уровней ANA, ANCA и аутоантител к Ku-антигену (ДНК-связывающий белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов) [39].

В одном из наиболее обширных продольных серологических исследований проводился поиск новых и изучение специфичности уже известных аутоантител у госпитализированных пациентов с COVID-19 [31]. Выявленные у примерно половины пациентов антитела как минимум к одному из аутоантигенов появились у пациентов *de novo* вместе с IgG к белкам SARS-CoV-2. Авторы полагают, что повышение уровня аутоантител не является просто отражением гипергаммаглобулинемии, т. к. их уровень не пропорционален общей концентрации сывороточных IgG, а их мишенью является лишь небольшое количество аутоантигенов, т. е. происходит избирательная потеря аутоотолерантности в ответ на ви-

русную инфекцию. В данной работе помимо описанных выше традиционных аутоантигенов в качестве дополнительных мишеней выявили рибосомальные Р-белки (P0, P1 и P2), антигены щитовидной железы, белки хроматина, редкие антигены, характерные для пациентов с аутоиммунным миозитом (MDA5, Mi-2 и tPNC-синтетазы), аутоантигены-кандидаты аутоиммунного миокардита (тропонин и MYH6), аутоантигены системного склероза (Th/To (RPP25), фибрилларин и мяРНП U11/U12) и даже ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2). Аутоантигены, которые естественным образом образуют комплексы с молекулой структурной РНК, например, MDA5, могут служить лигандами для Toll-подобных рецепторов (TLR7, TLR3) в клетках-хозяевах. В свою очередь, через экстрафолликулярный, TLR7-зависимый путь, могут активироваться аутореактивные В-клетки, как это происходит, например, при СКВ [40]. Нуклеиновые кислоты, высвобождаемые из разрушающихся клеток, сами по себе также могут образовывать иммунные комплексы с вирусными или собственными антигенами, которые могут способствовать выработке аутоантител.

В вопросе об аутоантителах интересно упомянуть также нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs). NETs образуются в результате нетоза – одного из видов запрограммированной клеточной гибели нейтрофилов, и предназначены для улавливания и «запутывания» патогена и создания локальной высокой концентрации медиаторов воспаления и бактерицидных компонентов. В случае COVID-19, тем не менее, NETs отягощают патогенез заболевания [41]. Содержащиеся в них компоненты – нуклеиновые кислоты, гистоны и бактерицидные пептиды – признаны молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями (DAMP), и запускают воспалительные сигналы, усиливая «цитокиновый шторм» (замыкается патологическая петля NETs-IL-1 β). У пациентов с тяжёлой инфекцией детектируют аутоантитела против NETs [42], а через месяц после перенесённого заболевания отмечают снижение метаболических резервов нейтрофилов [43]. По-видимому, активация нейтрофилов с образованием NETs и развёртывание на этом фоне антинейтрофильного и анти-NETs аутоиммунитета могут иметь прямые последствия в виде высокого уровня циркулирующего D-димера, тромбоза воспаления (иммунотромбоз) и васкулитов [44].

Значительная часть аутоантител у 60–80 % госпитализированных пациентов является АСА (антицитокиновыми) [31]. Подмножество АСА препятствует развитию защитного иммунного ответа при COVID-19, конкурируя за связывание цитокинов (например, IFN I типа, многих интерлейкинов) с их рецепторами на клеточной поверхности. Учитывая нарушение интерферонового ответа, которое непосредственно вызвано неструктурными белками SARS-CoV-2 и описано выше, становится более ясной связь между тяжестью заболевания и нарушенной активностью IFN [45] у лиц с дополнительным его блокированием за счёт анти-IFN-антител.

Исследуя возможные причины стойкого аутоантительного ответа у пациентов с COVID-19, S.E. Chang и соавт. постулируют, что развитие аутоиммунитета при ин-

фицировании связано с драматическим нарушением координации разных ветвей иммунитета и широким противовирусным ответом не только на структурные, но и на внутренние вирусные белки. Наиболее часто выявляются антитела к структурным белкам SARS-CoV-2 (отметим, однако, что среди них к белку оболочки Е антитела в работе [31] выявлены только у одного пациента из 94), однако среди неструктурных NSP9 является наиболее часто распознаваемым внутренним белком SARS-CoV-2. Примечательно, что уровни IgG на белки других вирусов, включая сезонные коронавирусы и SARS-CoV, не коррелируют с уровнем АСА.

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И ДИАБЕТ

Согласно мировой статистике, мужчины более подвержены заболеванию COVID-19, чем женщины. В постковидном периоде у пациентов мужского пола всё чаще выявляются снижение фертильности и вновь приобретённый диабет 1-го типа. Высказываются гипотезы об аутоиммунной природе этих осложнений.

В мужских репродуктивных органах, особенно в семенниках, высок уровень экспрессии рецепторов ACE2 [46] и трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [47], которые используются SARS-CoV-2 для проникновения в клетку. Коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 в сперматогониях, клетках Сертоли и Лейдига делает их уязвимыми для инфекции, увеличивает риск дегенерации тестикулярной ткани и мужского бесплодия [48]. Вирус может нарушать сперматогенез напрямую, проникая и разрушая ACE2- и TMPRSS2-коэкспрессирующие клетки, или косвенно, приводя к метаболическому перепрограммированию или нарушая гемато-тестикулярный барьер и вызывая аутоиммунный орхит. Клетки Сертоли отвечают за формирование иммунологической толерантности к сперматогенным клетками, скрывая их от аутоиммунного реагирования, а также обеспечивают стабильное микроокружение, необходимое для сперматогенеза [49]. Инфицируя клетки Сертоли, SARS-CoV-2 повреждает гемато-тестикулярный барьер и приводит к инфильтрации ткани яичка лейкоцитами, которая негативно влияет на функцию тестостерон-продуцирующих клеток Лейдига и непосредственно повреждает семявыносящий эпителий [50]. Продуцируемые повреждёнными клетками провоспалительные цитокины, такие как IL-6, усиливают разрушение гемато-тестикулярного барьера [51] и могут активировать выработку аутоантител в семенных канальцах [46].

Орхит диагностируют у 19 % пациентов с COVID-19 [52], и даже средняя тяжесть инфекции у мужчин ассоциирована со снижением общего количества сперматозоидов в эякуляте и их подвижности [53, 54]. Однако большинство опубликованных данных указывают на отсутствие РНК вируса в образцах спермы [52], что может указывать на воспалительную и аутоиммунную причину повреждения тестикулярной ткани [55], а не на прямое разрушение вирусом. Например, у пациентов с COVID-19 обнаруживаются антифосфолипидные антитела, кото-

рые, как предполагается, снижают фертильность, действуя против развивающихся сперматоцитов, а поскольку вирус вызывает также гиперкоагуляцию, предполагается, что орхит также может быть результатом васкулита [56], или нарушений со стороны антиоксидантной системы организма [57]. Важно, что тестикулярная экспрессия ACE2 зависит от возраста: увеличивается после 20 лет, достигает максимума у 30-летних пациентов и практически не наблюдается у пациентов 60 лет [58]. Таким образом, молодые пациенты мужского пола подвержены более высокому риску постковидных осложнений со стороны репродуктивной системы, чем пациенты старшего возраста.

С.С. Maresch и соавт. указывают на патологическую взаимосвязь между мужской фертильностью, сахарным диабетом (СД) и вирус-индуцированным воспалением [59]. Косвенно гипергликемия усугубляет негативное влияние инфекции на мужской репродуктивный потенциал [60]. Особенно это важно в контексте формирования СД в виде постковидного осложнения. Недавние работы показывают, что у пациентов с COVID-19 всё чаще наблюдается впервые диагностированный диабет обоих типов [61]: риск его развития повышен уже после первых 30 дней болезни у детей, подростков [62] и взрослых [63]. Заражение различными вирусами (вирус краснухи и цитомегаловирус [64], вирус гепатита С [65], SARS-CoV [66]) часто ассоциировано с возникновением СД. Сообщается, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к возникновению резистентности к инсулину и острой гипергликемии у людей без диабета, к развитию СД у пациентов с предиабетом и тяжёлыми метаболическими осложнениями ранее существовавшего диабета, в том числе диабетическому кетоацидозу и гиперосмолярности [60, 67]. В этом процессе могут быть задействованы прямые и непрямые патологические механизмы. При вирусной инфильтрации панкреатических островков происходит разрушение ACE2-экспрессирующих β -клеток и может сформироваться СД 1-го типа [61]. Резистентность к инсулину (СД 2-го типа) может также вызываться «цитокиновым штормом» и высокими уровнями АФК [68], наблюдаемыми при COVID-19 [69, 70].

СВЯЗЬ СТРУКТУРНОЙ ГОМОЛОГИИ БЕЛКА SOX13 ЧЕЛОВЕКА И БЕЛКА Е ОБОЛОЧКИ SARS-CoV-2 С АУТОИММУННЫМИ ПОСТКОВИДНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Обсуждая роль молекулярной мимикрии в формировании аутоиммунной патологии, мы предполагаем, что повышенный риск развития СД и нарушений со стороны репродуктивной системы у мужчин после перенесённого COVID-19 могут быть связаны с перекрёстной иммунологической реактивностью. Нами обнаружена структурная гомология между трансмембранным и С-доменами белка оболочки Е SARS-CoV-2 с HMG-мотивом аутоантигена SOX-13 (HMG box factor SOX13).

SOX13 ((Sex-Determining Region Y)-box 13) выполняет роль транскрипционного фактора при регуляции эм-

брионального развития и клеточной дифференцировки, в том числе $\gamma\delta$ -Т-клеток [71], которые, как известно, способствуют В-клеткам в выработке аутоантител [72]. SOX13 участвует также в онкогенезе [73], вероятно, в сперматогенезе [74] и, как установили Н. Kasimiotis и соавт. (2000), также является аутоантигеном островковых клеток (ICA12 – islet cell antigen 12). Первоначально белок охарактеризовали как маркер СД 1-го типа [75], однако позже разница в частоте аутоантител, идентифицируемых у пациентов с СД обоих типов, не подтвердилась [76]. При этом в состав эпитопа, распознаваемого анти-SOX13-антителами, входит большая часть белка, а его экспрессия детектируется в большинстве тканей, с наиболее высоким уровнем в клетках поджелудочной и щитовидной железы, плаценты и почек [75]. Помимо этого, анти-SOX13-антитела обнаружены также у пациентов с первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом и при мультисистемных аутоиммунных заболеваниях, СКВ и ревматоидном артрите, что указывает на способность SOX13 вызывать разнонаправленный аутоиммунный ответ [77]. Недавно было показано, что экспрессия SOX13 снижена в периферических мононуклеарных клетках крови (PMBC) пациентов с синдромом Клайнфельтера – крайне распространённого генетического заболевания у мужчин, вызванного наличием дополнительной X-хромосомы. Синдром Клайнфельтера характеризуется потерей зародышевых клеток, нарушением функции клеток Сертоли, гиперплазией клеток Лейдига, азооспермией и другими вариabельными клиническими признаками, включая аутоиммунитет и СД 2-го типа. R. Cannarella и соавт. (2021) предполагают, что в зародышевых клетках у мужчин с синдромом Клайнфельтера может происходить аналогичное подавление экспрессии SOX13, которое приводит к апоптозу клеток и бесплодию, а также к эндокринно-органоспецифическому гуморальному аутоиммунитету, типичному для пациентов с этим синдромом.

Классическая функция белка оболочки Е вируса SARS-CoV-2 заключается в образовании белково-липидных каналов в мембранах промежуточного компартмента ЭПР-Гольджи (ERGIC) и комплекса Гольджи, влияющих на внутриклеточные ионные градиенты, которые облегчают сборку вирусных частиц [78] и высвобождение вириона [79]. Определение В-клеточных эпитопов и областей связывания МНС-I в структуре белка Е позволило выявить множество перекрывающихся антигенных детерминант, покрывающих почти весь небольшой белок [80]. Ещё в начале пандемии COVID-19 учёные обратили внимание на высокое сходство трансмембранной области белка Е с последовательностью LytR-домена туберкулин-подобных белков микобактерий [81] и предположили, что этот феномен может лежать в основе перекрёстного иммунитета против вируса SARS-CoV-2, вызванного туберкулёзной инфекцией [82], или объяснять наблюдаемое защитное действие вакцины БЦЖ [83].

К сожалению, вирусный белок Е, в отличие от S, остаётся за рамками глобальных исследований, и всего несколько работ посвящены анализу связанного с ним кросс-реактивного аутоиммунитета. В работе А. Vojdani

и соавт. (2020) обнаружено взаимодействие антител к белку Е с восьмью аутоантигенами, наиболее сильное – с митохондриальным М2 и антигенами эпителиальных клеток кишечника. Эти данные позволяют предполагать, что перекрёстная реакция между белком Е SARS-CoV-2 и антигенами тканей желудочно-кишечного тракта человека может быть причиной желудочно-кишечных проявлений COVID-19. В работе Z. Karagöz и соавт. (2021), с использованием биоинформационного анализа сходства белковых последовательностей, показана значительная гомология белка Е с шестью поверхностными транспортными белками пигментного эпителия сетчатки (MRP-4, MRP-5, RFC1, SNAT7, TAUT и MATE). Предполагается, что иммунореактивные эпитопные участки этих белков, сходные с эпитопом белка Е, могут вызывать иммунную стимуляцию Т-цитотоксических и Т-хелперных клеток, поэтому также весьма вероятно аутоиммунная перекрёстная реакция.

Учитывая приведённые выше данные, мы позволим себе выдвинуть гипотезу, что участники гуморального или, что более вероятно, клеточного иммунитета в отношении белка Е, активируемые во время инфекции COVID-19, могут распознавать также антигенные детерминанты собственного белка SOX13, приобретая аутоиммунный потенциал. Основанием предполагать именно клеточную природу иммунного ответа является низкая частота детекции анти-Е-антител среди пациентов с COVID-19. Скорее всего, белок Е, несмотря на наличие В-клеточных эпитопов, является слабым модулятором гуморального иммунного ответа по сравнению с белком S. Тем не менее, выявляемые даже у небольшого количества пациентов антитела против белка Е могли бы принимать участие в развитии перекрёстной реактивности.

Дополнительно к этому, предсуществующие у пациентов с СД или репродуктивными нарушениями В- или Т-клетки, реактивные к SOX13, могут получать активирующие стимулы при связывании их поверхностных рецепторов со сходными эпитопами белка Е. Вероятность их активации многократно возрастает в агрессивной среде «цитокинового шторма». Клональная экспансия анти-Е/SOX13 аутореактивных клеток в конечном итоге будет приводить к развёртыванию иммунного ответа против SOX13-экспрессирующих клеток, например, поджелудочной железы и, вероятно, семенников, приводя к нарушению работы данных органов. Таким образом, мы предполагаем, что кросс-реактивный иммунный ответ против белков Е и SOX13 может послужить причиной аутоиммунных постковидных эндокринных/репродуктивных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние данные позволяют обсуждать общие патогенетические механизмы аутоиммунных заболеваний и COVID-19 и предполагать, что SARS-CoV-2 может выступать в качестве пускового фактора для развития быстрой аутоиммунной и/или аутовоспалительной патологии. Инфекция COVID-19 вызывает обширные наруше-

ния со стороны иммунной системы человека и вызывает стойкий гуморальный аутоиммунитет у более чем половины выживших и выздоравливающих пациентов. Часто выявляются антиядерные, антифосфолипидные и антицитокинные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов, *Saccharomyces cerevisiae*, цитоплазматическим антигенам SS-A(Ro), аутоантитела против NETs и многих других аутоантигенов человека. При этом активировать гуморальный иммунитет способны как структурные белки вируса, так и неструктурные, такие как NSP9.

Молекулярная мимикрия антигенов является одной из главных причин развития аутоиммунных патологий. Известно, что некоторые белки вируса SARS-CoV-2 могут имитировать эпитопы белков организма-хозяина. Мы постулируем о роли структурной гомологии HMG-мотива SOX13 человека, аутоантигена СД, и белка Е оболочки SARS-CoV-2 в механизмах развития постковидных патологий. Мы предполагаем, что структурное сходство их эпитопов может быть связано с перекрёстной иммунологической реактивностью и развитием сахарного диабета и нарушений со стороны репродуктивной системы у мужчин после перенесённого COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrom. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(163): 210185. doi: 10.1183/16000617.0185-2021
2. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol.* 2021; 93(3): 1242-1243. doi: 10.1002/JMV.26587
3. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
4. Healey Q, Sheikh A, Daines L, Vasileiou E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022; 12: 05014. doi: 10.7189/jogh.12.05014
5. Galeeva J, Babenko V, Bakhtyev R, Baklaushev V, Balykova L, Bashkirov P, et al. 16S rRNA gene sequencing data of the upper respiratory tract microbiome in the SARS-CoV-2 infected patients. *Data Brief.* 2022; 40: 107770. doi: 10.1016/j.dib.2021.107770
6. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020; 52(5): jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694
7. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *iScience.* 2020; 23(6): 101212. doi: 10.1016/j.isci.2020.101212
8. Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM Jr, et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science.* 2020; 369(6511): 1586-1592. doi: 10.1126/science.abd4251

9. Shin D, Mukherjee R, Grewe D, Bojkova D, Baek K, Bhat-tacharya A, et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*. 2020; 587(7835): 657-662. doi: 10.1038/s41586-020-2601-5
10. Konno Y, Kimura I, Uriu K, Fukushi M, Irie T, Koyanagi Y, et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell Rep*. 2020; 32(12): 108185. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108185
11. Viswanathan T, Arya S, Chan SH, Qi S, Dai N, Misra A, et al. Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. *Nat. Commun*. 2020; 11(1): 3718. doi: 10.1038/s41467-020-17496-8
12. Kumar A, Prasoon P, Kumari C, Pareek V, Faiq MA, Narayan RK, et al. SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(3): 1343-1350. doi: 10.1002/jmv.26615
13. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Хромова П.А., Синьков В.В., Хаснатинов М.А., и др. Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5
14. Chippa V, Aleem A, Anjum F. *Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
15. Liu A, Wang W, Zhao X, Zhou X, Yang D, Lu M, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a -COVID-19 patient after recovery. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(12): 1703-1705. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.009
16. Новикова Е.А., Петрова А.Г., Москалева Е.В., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В. Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 47-57. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
17. Xu X, Chang XN, Pan HX, Su H, Huang B, Yang M, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49(6): 576-582. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278
18. Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*. 2020; 183(1): 143-157. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025
19. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020; 583(7816): 437-440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0
20. Klann K, Bojkova D, Tascher G, Ciesek S, Münch C, Cinatl J. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. *Mol Cell*. 2020; 80(1): 164-174. doi: 10.1016/j.molcel.2020.08.006
21. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, White KM, Rezelj VV, Correa Marrero M, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020; 182(3): 685-712. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.034
22. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*. 1993; 14(1): 107-120. doi: 10.1210/edrv-14-1-107
23. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology*. 2009; 6: 5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5
24. Gelfand JM. Autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: insights into pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2018; 17(9): 733-735. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30279-5
25. Whiteside SK, Snook JP, Williams MA, Weis JJ. Bystander T. Cells: A balancing act of friends and foes. *Trends Immunol*. 2018; 39(12): 1021-1035. doi: 10.1016/j.it.2018.10.003
26. Lee HG, Cho MZ, Choi JM. Bystander CD4+ T cells: Crossroads between innate and adaptive immunity. *Exp Mol Med*. 2020; 52(8): 1255-1263. doi: 10.1038/s12276-020-00486-7
27. Shim CH, Cho S, Shin YM, Choi JM. Emerging role of bystander T cell activation in autoimmune diseases. *BMB Rep*. 2022; 55(2): 57-64. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.2.183
28. Kotlarz A, Tuka J, S, Krzewski K, Brycka E, Lipinska B. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18(5): 653-659. doi: 10.1007/s12192-013-0407-1
29. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res*. 2016; 176(1): 36-40. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.007
30. An H, Eun M, Yi J, Park J. CRESSP: A comprehensive pipeline for prediction of immunopathogenic SARS-CoV-2 epitopes using structural properties of proteins. *Brief Bioinform*. 2022; 23(2): bbac056. doi: 10.1093/bib/bbac056
31. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
32. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(6): 1077-1086. doi: 10.1111/cts.12805
33. Reichlin M. Autoantibodies to the RoRNP particles. *Clin Exp Immunol*. 1995; 99(1): 7-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03464.x
34. Irure-Ventura J, López-Hoyos M. The past, present, and future in antinuclear antibodies (ANA). *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(3): 647. doi: 10.3390/diagnostics12030647
35. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
36. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open*. 2021; 7(2): e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580
37. Li W, Huang H, Cai M, Yuan T, Sheng Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis update: Genetic pathogenesis. *Front Immunol*. 2021; 12: 624848. doi: 10.3389/fimmu.2021.624848
38. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: Prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998; 42(6): 788-791. doi: 10.1136/gut.42.6.788
39. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiasso S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(18): 9695-9697. doi: 10.26355/eurrev_202009_23060
40. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated Toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2020; 52(1): 203. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.005

41. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussaniy HA, Al-Harcian NAH, Alexiou A, Batiha GE. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int Immunopharmacol.* 2022; 104: 108516. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108516
42. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2021; 6(15): e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
43. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Новикова Е.А., Ваняркина А.С. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесённой новой коронавирусной инфекции. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(2): 58-62. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.6
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5(11): e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
45. Hadjad J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Bouscier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504): 718-724. doi: 10.1126/science.abc6027
46. Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne).* 2021; 7: 563893. doi: 10.3389/fmed.2020.563893
47. Qi J, Zhou Y, Hua J, Zhang L, Bian J, Liu B, et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(1): 284. doi: 10.3390/ijerph18010284
48. Adamyan L, Elagin V, Vechorko V, Stepanian A, Dashko A, Doroshenko D, et al. A review of recent studies on the effects of SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 vaccines on male reproductive health. *Med Sci Monit.* 2022; 28: e935879. doi: 10.12659/MSM.935879
49. Kaur G, Thompson LA, Dufour JM. Sertoli cells-immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 30: 36-44. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.02.011
50. Huang C, Ji X, Zhou W, Huang Z, Peng X, Fan L, et al. Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. *Andrology.* 2021; 9(1): 80-87. doi: 10.1111/andr.12907
51. Zhang H, Yin Y, Wang G, Liu Z, Liu L, Sun F. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells. *Sci Rep.* 2014; 4: 4260. doi: 10.1038/srep04260
52. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020; 113(6): 1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
53. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study. *Fertil Steril.* 2020; 114(2): 233-238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
54. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Дмитренко П.С., Козловская Э.П., Касьянов С.П., и др. Изменения сперматогенеза и процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у мужчин с патозооспермией, перенёсших Covid-19. Эффективность коррекции перспективным антиоксидантным комплексом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 173(5): 572-577. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-5-572-577
55. Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol.* 2021; 39(3): 975-976. doi: 10.1007/s00345-020-03208-w
56. Tariq J, Chatterjee T, Andreoli L, Gupta L. COVID-19 and fertility – at the crossroads of autoimmunity and thrombosis. *Rheumatol Int.* 2021; 41(11): 1885-1894. doi: 10.1007/s00296-021-04977-2
57. Kurashova NA, Dashiev BG, Kolesnikova LI. Glutathione-dependent mechanisms of antioxidant defense in men with pathozoospermia after COVID-19 infection. *Int J Biomed.* 2021; 11(4): 543-545.
58. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(16): 9472-9477. doi: 10.1111/jcmm.15541
59. Maresch CC, Stute DC, Alves MG, Oliveira PF, de Kretser DM, Linn T. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2018; 24(1): 86-105. doi: 10.1093/humupd/dmx033
60. Jiang Q, Linn T, Drlica K, Shi L. Diabetes as a potential compounding factor in COVID-19-mediated male subfertility. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13578-022-00766-x
61. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(3): 870-874. doi: 10.1111/dom.14269
62. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for newly diagnosed diabetes > 30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged < 18 years – United States, March 1, 2020 – June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(2): 59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2
63. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021; 594(7862): 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
64. Yoon JW, Ihm SH, Kim KW. Viruses as a triggering factor of type 1 diabetes and genetic markers related to the susceptibility to the virus-associated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989; 7 Suppl 1: S47-S58. doi: 10.1016/0168-8227(89)90088-0
65. Ashfaq UA, Khalid H. Mechanism of hepatitis C virus-induced diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017; 27(4): 363-371. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017020437
66. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47(3): 193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
67. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(10): 1935-1941. doi: 10.1111/dom.14057
68. Forcados GE, Muhammad A, Oladipo OO, Makama S, Meseko CA. Metabolic implications of oxidative stress and inflammatory process in SARS-CoV-2 pathogenesis: Therapeutic potential of natural antioxidants. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 654813. doi: 10.3389/fcimb.2021.654813
69. Рычкова Л.В., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесников С.И., Петрова А.Г., Никитина О.А., и др. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19.

Acta biomedica scientifica. 2021; 6(6-2): 29-36. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4

70. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *Int J Biomed*. 2022; 12(2): 242-246. doi: 10.21103/Article12(2)_OA7

71. Damani-Yokota P, Zhang F, Gillespie A, Park H, Burnside A, Telfer JC, et al. Transcriptional programming and gene regulation in WC1⁺ $\gamma\delta$ T cell subpopulations. *Mol Immunol*. 2022; 142: 50-62. doi: 10.1016/j.molimm.2021.12.016

72. Rampoldi F, Ullrich L, Prinzl I. Revisiting the interaction of $\gamma\delta$ T-cells and B-cells. *Cells*. 2020; 9(3): 743. doi: 10.3390/cells9030743

73. Feng M, Fang F, Fang T, Jiao H, You S, Wang X, et al. Sox13 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by transcriptionally activating Twist1. *Lab Invest*. 2020; 100(11): 1400-1410. doi: 10.1038/s41374-020-0445-0

74. Daigle M, Roumaud P, Martin LJ. Expressions of Sox9, Sox5, and Sox13 transcription factors in mice testis during postnatal development. *Mol Cell Biochem*. 2015; 407(1-2): 209-221. doi: 10.1007/s11010-015-2470-7

75. Kasimiotis H, Myers MA, Argentaro A, Mertin S, Fida S, Ferraro T, et al. Sex-determining region Y-related protein SOX13 is a diabetes autoantigen expressed in pancreatic islets. *Diabetes*. 2000; 49(4): 555-561. doi: 10.2337/diabetes.49.4.555

76. Davis TM, Mehta Z, Mackay IR, Cull CA, Bruce DG, Fida S, et al. Autoantibodies to the islet cell antigen SOX-13 are associated with duration but not type of diabetes. *Diabet Med*. 2003; 20(3): 198-204. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00897.x

77. Fida S, Myers MA, Whittingham S, Rowley MJ, Ozaki S, Mackay IR. Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J Autoimmun*. 2002; 19(4): 251-257. doi: 10.1006/jaut.2002.0622

78. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 448-454. doi: 10.1002/jmv.25693

79. Lim KP, Liu DX. The missing link in coronavirus assembly. Retention of the avian coronavirus infectious bronchitis virus envelope protein in the pre-Golgi compartments and physical interaction between the envelope and membrane proteins. *J Biol Chem*. 2001; 276(20): 17515-17523. doi: 10.1074/jbc.M009731200

80. Thomas S. Towards determining the epitopes of the structural proteins of SARS-CoV-2. *Methods Mol Biol*. 2022; 2410: 265-272. doi: 10.1007/978-1-0716-1884-4_12

81. Nuovo G, Tili E, Suster D, Matys E, Hupp L, Magro C. Strong homology between SARS-CoV-2 envelope protein and a *Mycobacterium* sp. antigen allows rapid diagnosis of Mycobacterial infections and may provide specific anti-SARS-CoV-2 immunity via the BCG vaccine. *Ann Diagn Pathol*. 2020; 48: 151600. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151600

82. Madan M, Pahuja S, Mohan A, Pandey RM, Madan K, Hadda V, et al. TB infection and BCG vaccination: Are we protected from COVID-19? *Public Health*. 2020; 185: 91-92. doi: 10.1016/j.puhe.2020.05.042.80

83. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained immunity: A tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020; 181(5): 969-977. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.042

REFERENCES

1. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrom. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(163): 210185. doi: 10.1183/16000617.0185-2021

2. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol*. 2021; 93(3): 1242-1243. doi: 10.1002/JMV.26587

3. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

4. Healey Q, Sheikh A, Daines L, Vasileiou E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022; 12: 05014. doi: 10.7189/jogh.12.05014

5. Galeeva J, Babenko V, Bakhtyev R, Baklaushev V, Balykova L, Bashkirov P, et al. 16S rRNA gene sequencing data of the upper respiratory tract microbiome in the SARS-CoV-2 infected patients. *Data Brief*. 2022; 40: 107770. doi: 10.1016/j.dib.2021.107770

6. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020; 52(5): jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694

7. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *iScience*. 2020; 23(6): 101212. doi: 10.1016/j.isci.2020.101212

8. Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM Jr, et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*. 2020; 369(6511): 1586-1592. doi: 10.1126/science.abd4251

9. Shin D, Mukherjee R, Grewe D, Bojkova D, Baek K, Bhattacharya A, et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*. 2020; 587(7835): 657-662. doi: 10.1038/s41586-020-2601-5

10. Konno Y, Kimura I, Urie K, Fukushi M, Irie T, Koyanagi Y, et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell Rep*. 2020; 32(12): 108185. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108185

11. Viswanathan T, Arya S, Chan SH, Qi S, Dai N, Misra A, et al. Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3718. doi: 10.1038/s41467-020-17496-8

12. Kumar A, Prasoon P, Kumari C, Pareek V, Faiq MA, Narayan RK, et al. SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(3): 1343-1350. doi: 10.1002/jmv.26615

13. Orlova EA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Khromova PA, Sinkov VV, Khasnatinov MA, et al. Viral load in COVID-19: Underestimated clinical and epidemiological marker. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 33-39. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5

14. Chippa V, Aleem A, Anjum F. *Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.

15. Liu A, Wang W, Zhao X, Zhou X, Yang D, Lu M, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a -COVID-19 patient after recovery. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(12): 1703-1705. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.009

16. Novikova EA, Petrova AG, Moskaleva EV, Vanyarkina AS, Rychkova LV. Retrospective of international serological studies on the formation and dynamics of the humoral immune response

- to SARS-CoV-2: From 2020 to 2021. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 47-57. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
17. Xu X, Chang XN, Pan HX, Su H, Huang B, Yang M, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49(6): 576-582. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278
18. Kaneko N, Kuo HH, Boucay J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*. 2020; 183(1): 143-157.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025
19. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020; 583(7816): 437-440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0
20. Klann K, Bojkova D, Tascher G, Ciesek S, Münch C, Cinatl J. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. *Mol Cell*. 2020; 80(1): 164-174.e4. doi: 10.1016/j.molcel.2020.08.006
21. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, White KM, Rezelj VV, Correa Marrero M, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020; 182(3): 685-712.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.034
22. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*. 1993; 14(1): 107-120. doi: 10.1210/edrv-14-1-107
23. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology*. 2009; 6: 5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5
24. Gelfand JM. Autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: insights into pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2018; 17(9): 733-735. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30279-5
25. Whiteside SK, Snook JP, Williams MA, Weis JJ, Bystander T. Cells: A balancing act of friends and foes. *Trends Immunol*. 2018; 39(12): 1021-1035. doi: 10.1016/j.it.2018.10.003
26. Lee HG, Cho MZ, Choi JM. Bystander CD4⁺ T cells: Crossroads between innate and adaptive immunity. *Exp Mol Med*. 2020; 52(8): 1255-1263. doi: 10.1038/s12276-020-00486-7
27. Shim CH, Cho S, Shin YM, Choi JM. Emerging role of bystander T cell activation in autoimmune diseases. *BMB Rep*. 2022; 55(2): 57-64. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.2.183
28. Kotlarz A, Tuka J S, Krzewski K, Brycka E, Lipinska B. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18(5): 653-659. doi: 10.1007/s12192-013-0407-1
29. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res*. 2016; 176(1): 36-40. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.007
30. An H, Eun M, Yi J, Park J. CRESSP: A comprehensive pipeline for prediction of immunopathogenic SARS-CoV-2 epitopes using structural properties of proteins. *Brief Bioinform*. 2022; 23(2): bbac056. doi: 10.1093/bib/bbac056
31. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
32. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(6): 1077-1086. doi: 10.1111/cts.12805
33. Reichlin M. Autoantibodies to the RoRNP particles. *Clin Exp Immunol*. 1995; 99(1): 7-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03464.x
34. Irure-Ventura J, López-Hoyos M. The past, present, and future in antinuclear antibodies (ANA). *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(3): 647. doi: 10.3390/diagnostics12030647
35. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
36. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open*. 2021; 7(2): e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580
37. Li W, Huang H, Cai M, Yuan T, Sheng Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis update: Genetic pathogenesis. *Front Immunol*. 2021; 12: 624848. doi: 10.3389/fimmu.2021.624848
38. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: Prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998; 42(6): 788-791. doi: 10.1136/gut.42.6.788
39. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazio S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(18): 9695-9697. doi: 10.26355/eur-rev_202009_23060
40. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated Toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2020; 52(1): 203. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.005
41. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussainy HA, Al-Harcan NAH, Alexiou A, Batiha GE. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int Immunopharmacol*. 2022; 104: 108516. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108516
42. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021; 6(15): e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
43. Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, Novikova EA, Vanyarkina AS. Indicators of the immune status in children after a new coronavirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 58-62. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.6
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5(11): e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
45. Hadjad J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369(6504): 718-724. doi: 10.1126/science.abc6027
46. Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7: 563893. doi: 10.3389/fmed.2020.563893
47. Qi J, Zhou Y, Hua J, Zhang L, Bian J, Liu B, et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(1): 284. doi: 10.3390/ijerph18010284

48. Adamyan L, Elagin V, Vechorko V, Stepanian A, Dashko A, Doroshenko D, et al. A review of recent studies on the effects of SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 vaccines on male reproductive health. *Med Sci Monit.* 2022; 28: e935879. doi: 10.12659/MSM.935879
49. Kaur G, Thompson LA, Dufour JM. Sertoli cells-immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 30: 36-44. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.02.011
50. Huang C, Ji X, Zhou W, Huang Z, Peng X, Fan L, et al. Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. *Andrology.* 2021; 9(1): 80-87. doi: 10.1111/andr.12907
51. Zhang H, Yin Y, Wang G, Liu Z, Liu L, Sun F. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells. *Sci Rep.* 2014; 4: 4260. doi: 10.1038/srep04260
52. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020; 113(6): 1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
53. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study. *Fertil Steril.* 2020; 114(2): 233-238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
54. Kurashova NA, Dashiev BG, Kolesnikov SI, Dmitrenok PS, Kozlovskaya EP, Kasyanov SP, et al. Changes in spermatogenesis, lipoperoxidation processes and antioxidant protection in men with pathozoospermia after COVID-19 infection. The effectiveness of correction with a promising antioxidant complex. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(5): 572-577. (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-5-572-577
55. Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol.* 2021; 39(3): 975-976. doi: 10.1007/s00345-020-03208-w
56. Tariq J, Chatterjee T, Andreoli L, Gupta L. COVID-19 and fertility – at the crossroads of autoimmunity and thrombosis. *Rheumatol Int.* 2021; 41(11): 1885-1894. doi: 10.1007/s00296-021-04977-2
57. Kurashova NA, Dashiev BG, Kolesnikova LI. Glutathione-dependent mechanisms of antioxidant defense in men with pathozoospermia after COVID-19 infection. *Int J Biomed.* 2021; 11(4): 543-545.
58. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(16): 9472-9477. doi: 10.1111/jcmm.15541
59. Maresch CC, Stute DC, Alves MG, Oliveira PF, de Kretser DM, Linn T. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2018; 24(1): 86-105. doi: 10.1093/humupd/dmx033
60. Jiang Q, Linn T, Drlica K, Shi L. Diabetes as a potential compounding factor in COVID-19-mediated male subfertility. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13578-022-00766-x
61. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(3): 870-874. doi: 10.1111/dom.14269
62. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for newly diagnosed diabetes > 30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged < 18 years – United States, March 1, 2020 – June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(2): 59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2
63. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021; 594(7862): 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
64. Yoon JW, Ihm SH, Kim KW. Viruses as a triggering factor of type 1 diabetes and genetic markers related to the susceptibility to the virus-associated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989; 7 Suppl 1: S47-S58. doi: 10.1016/0168-8227(89)90088-0
65. Ashfaq UA, Khalid H. Mechanism of hepatitis C virus-induced diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017; 27(4): 363-371. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017020437
66. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47(3): 193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
67. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(10): 1935-1941. doi: 10.1111/dom.14057
68. Forcados GE, Muhammad A, Oladipo OO, Makama S, Meseko CA. Metabolic implications of oxidative stress and inflammatory process in SARS-CoV-2 pathogenesis: Therapeutic potential of natural antioxidants. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 654813. doi: 10.3389/fcimb.2021.654813
69. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Antioxidant status in children and adolescents with COVID-19. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(6-2): 29-36. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4
70. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *Int J Biomed.* 2022; 12(2): 242-246. doi: 10.21103/Article12(2)_OA7
71. Damani-Yokota P, Zhang F, Gillespie A, Park H, Burnside A, Telfer JC, et al. Transcriptional programming and gene regulation in WC1⁺ γ T cell subpopulations. *Mol Immunol.* 2022; 142: 50-62. doi: 10.1016/j.molimm.2021.12.016
72. Rampoldi F, Ullrich L, Prinz I. Revisiting the interaction of γ T-cells and B-cells. *Cells.* 2020; 9(3): 743. doi: 10.3390/cells9030743
73. Feng M, Fang F, Fang T, Jiao H, You S, Wang X, et al. Sox13 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by transcriptionally activating Twist1. *Lab Invest.* 2020; 100(11): 1400-1410. doi: 10.1038/s41374-020-0445-0
74. Daigle M, Roumaud P, Martin LJ. Expressions of Sox9, Sox5, and Sox13 transcription factors in mice testis during postnatal development. *Mol Cell Biochem.* 2015; 407(1-2): 209-221. doi: 10.1007/s11010-015-2470-7
75. Kasimiotis H, Myers MA, Argentaro A, Mertin S, Fida S, Ferraro T, et al. Sex-determining region Y-related protein SOX13 is a diabetes autoantigen expressed in pancreatic islets. *Diabetes.* 2000; 49(4): 555-561. doi: 10.2337/diabetes.49.4.555
76. Davis TM, Mehta Z, Mackay IR, Cull CA, Bruce DG, Fida S, et al. Autoantibodies to the islet cell antigen SOX-13 are associated with duration but not type of diabetes. *Diabet Med.* 2003; 20(3): 198-204. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00897.x
77. Fida S, Myers MA, Whittingham S, Rowley MJ, Ozaki S, Mackay IR. Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J Autoimmun.* 2002; 19(4): 251-257. doi: 10.1006/jaut.2002.0622
78. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large “first generation” human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 448-454. doi: 10.1002/jmv.25693

79. Lim KP, Liu DX. The missing link in coronavirus assembly. Retention of the avian coronavirus infectious bronchitis virus envelope protein in the pre-Golgi compartments and physical interaction between the envelope and membrane proteins. *J Biol Chem.* 2001; 276(20): 17515-17523. doi: 10.1074/jbc.M009731200

80. Thomas S. Towards determining the epitopes of the structural proteins of SARS-CoV-2. *Methods Mol Biol.* 2022; 2410: 265-272. doi: 10.1007/978-1-0716-1884-4_12

81. Nuovo G, Tili E, Suster D, Matys E, Hupp L, Magro C. Strong homology between SARS-CoV-2 envelope protein and a *Mycobacterium* sp. antigen allows rapid diagnosis of My-

cobacterial infections and may provide specific anti-SARS-CoV-2 immunity via the BCG vaccine. *Ann Diagn Pathol.* 2020; 48: 151600. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151600

82. Madan M, Pahuja S, Mohan A, Pandey RM, Madan K, Hadda V, et al. TB infection and BCG vaccination: Are we protected from COVID-19? *Public Health.* 2020; 185: 91-92. doi: 10.1016/j.puhe.2020.05.042.80

83. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dominguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained immunity: A tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell.* 2020; 181(5): 969-977. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.042

Сведения об авторах

Орлова Елизавета Андреевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Elizaveta A. Orlova – Postgraduate, Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Ilya G. Kondratov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Epidemically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Academic Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».