

## Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19

*Л.М. Сомова<sup>1</sup>, Е.А. Коцюрбий<sup>2</sup>, Е.И. Дробот<sup>1</sup>, И.Н. Ляпун<sup>1</sup>, М.Ю. Щелканов<sup>1,3,4</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия

<sup>3</sup> ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

<sup>4</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Стремительное развитие в 2020 году пандемии COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, изначально свидетельствовало о значительном вовлечении иммунной системы в патологический процесс. Тем не менее информация о конкретных изменениях в органах иммунной системы пока ограничена. Выявлен широкий диапазон изменений – от выраженного опустошения В-зависимых и Т-зависимых зон лимфоидной ткани, напоминающего изменения при ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа, до гиперплазии ткани лимфатических узлов и селезенки разной степени. При анализе данных литературы авторы акцентировали внимание на том, что патоморфологические изменения, выявленные при исследовании секционного материала от пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, сопровождалась в большинстве случаев премортальной лимфопенией. Несмотря на то, что причина лимфопении при COVID-19 пока не раскрыта, авторами обзора высказана гипотеза, что одним из потенциальных индукторов лимфопении является нерегулируемый апоптоз циркулирующих лимфоцитов. Активация цитокинов («цитокиновый шторм») может быть связана с атрофией лимфоидных органов, что также способствует снижению количества циркулирующих лимфоцитов. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшей идентификации апоптоза клеток иммунной системы как одной из причин лимфопении и иммунной дисфункции при COVID-19, что имеет перспективы для поиска средств фармакологического воздействия на процесс лимфоцитарного апоптоза.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, патоморфология, лимфопения, лимфатические узлы, селезенка, лимфоцитарный апоптоз

**Для корреспонденции:** Лариса Михайловна Сомова. E-mail: l\_somova@mail.ru

**Для цитирования:** Сомова Л.М., Коцюрбий Е.А., Дробот Е.И., Ляпун И.Н., Щелканов М.Ю. Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клини. эксп. морфология. 2021;10(1):11–20. DOI: 10.31088/SEM2021.10.1.11-20.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора (№ 4А-А19-119011090003-7) при поддержке гранта РФФИ № 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 14.01.2021. Получена после рецензирования 29.01.2021. Принята в печать 11.02.2021.

## Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19)

*L.M. Somova<sup>1</sup>, E.A. Kotsyurbiy<sup>2</sup>, E.I. Drobot<sup>1</sup>, I.N. Lyapun<sup>1</sup>, M.Yu. Shchelkanov<sup>1,3,4</sup>*

<sup>1</sup> Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

<sup>4</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Rapid development in 2020 of the COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 initially indicated significant involvement of the immune system. However, information on specific changes in organs of the immune system is still limited. A wide range of alterations was revealed in our study: from pronounced devastation

of B-dependent and T-dependent zones of lymphoid tissue, reminiscent of changes in HIV infection at the AIDS stage, to hyperplasia of the tissue of lymph nodes and spleen of varying degrees. Analyzing the literature data, we focused on the fact that pathomorphological changes revealed in the autopsy studies of patients with a severe COVID-19 were accompanied by premortal lymphopenia in most cases. However, the cause of lymphopenia in COVID-19 has not yet been disclosed, authors of the review hypothesized that unregulated apoptosis of circulating lymphocytes is one of the potential lymphopenia inducers. Cytokine activation (“cytokine storm”) may be associated with lymphoid organs’ atrophy, which also contributes to a decrease in the circulating lymphocyte count. There is no doubt about the relevance of further identification of the immune cell apoptosis as one of the causes of lymphopenia and immune dysfunction in COVID-19 patients, which has prospects for pharmacological developments to manage lymphocytic apoptosis.

**Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, pathomorphology, lymphopenia, lymph nodes, spleen, lymphocytic apoptosis

**Corresponding author:** Larisa M. Somova. E-mail: l\_somova@mail.ru

**For citation:** Somova L.M., Kotsyurbiy E.A., Drobot E.I., Lyapun I.N., Shchelkanov M.Yu. Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19). Clin. exp. morphology. 2021;10(1):11–20. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20 (In Russ.).

**Funding.** The work was carried out within the framework of State Assignment to Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (No. 4A-A19-119011090003-7) and was supported by the RFBR Project No. 20-04-60212 “Integrated ecological and virological monitoring of coronaviruses in the ecosystems of the Far East”.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 14.01.21. **Received in revised form** 29.01.2021. **Accepted** 11.02.2021.

## Введение

В XX столетии коронавирусы (Nidovirales: Coronaviridae) не рассматривались в качестве серьезной медицинской проблемы, хотя их ветеринарное значение было вполне очевидно [1, 2]. В начале XXI века эта точка зрения подверглась ревизии в связи с эпидемией, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) в южных провинциях Китая в 2002 году [3, 4], и открытием природных очагов коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*) на территории Аравийского полуострова [5, 6].

Впервые изолированный в китайском городе Ухань (провинция Хубэй) в декабре 2019 года коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) продемонстрировал свой пандемический потенциал уже весной 2020 года – с тех пор этиологически связанное с ним заболевание COVID-19 (Coronavirus disease 2019) остается наиболее актуальным инфекционным заболеванием во всем мире [7–10]: по данным ВОЗ, на конец 2020 года летальность составила  $2,2\% \approx 1\,754\,574 / 79\,231\,893$  [11].

Среди важнейших аспектов первостепенное значение было обращено на изучение патологической анатомии при тяжелых формах новой коронавирусной болезни, закончившихся летальным исходом [12]. На основе результатов более 2000 аутопсий умерших от COVID-19 в Российской Федерации московскими

патологоанатомами подготовлен и выпущен атлас патологических изменений, выявленных на разных стадиях заболевания, наглядно иллюстрированный микрофотографиями [13]. Установлено, что основным морфологическим субстратом поражения легких – главной мишени для SARS-CoV-2 является достаточно специфическое диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла легких и альвеолярно-геморрагическим синдромом. Помимо изменения легких разной степени выраженности на аутопсиях выявлены достаточно разнообразные поражения других органов и систем, патогенез которых пока не ясен, но, вероятно, носит сложный многофакторный характер. Среди таких основных факторов – специфическое повреждающее действие SARS-CoV-2, гипоксия, микроангиопатия, гиперкоагуляция и гиперергическая иммунная реакция (возможно, и аутоиммунная). Высказывается мнение о возможном значении генерализации коронавирусной инфекции в виде «цитокинового шторма» и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [14]. Таким образом, несмотря на то, что COVID-19 является прежде всего инфекцией дыхательных путей, все больше данных указывает на то, что ее следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, неврологическую, кроветворную, иммунную системы и гемостаз [13, 15–18].

Цель обзора – охарактеризовать клинико-патоморфологические изменения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), связанные с иммунной дисфункцией, и оценить их патогенетическое значение.

## Общая характеристика патологии лимфоидных органов

Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции во многие страны мира с развитием пандемии изначально предполагало, что иммунная система значительно вовлечена в патологический процесс при COVID-19. Тем не менее информация о конкретных изменениях иммунного ответа и патологии лимфоидных органов при этой болезни пока ограничена.

При анализе результатов исследований секционного материала 11 пациентов, умерших в Приморском крае, было подтверждено [19], что COVID-19 является системным заболеванием с обширным вовлечением не только легких и сердца, но и других органов. При этом все пациенты имели поражение кровеносных сосудов. I. Reva et al. [20] рассматривают возможный механизм патогенеза COVID-19, связанный с повреждением эритроцитов, которые отнесены к основной ключевой мишени, запускающей каскад реакций, ведущих к полиорганной недостаточности. В кровеносных сосудах и паренхиме поврежденных легких у пациентов с COVID-19 выявлены патологические формы эритроцитов (анизоцитоз и пойкилоцитоз, гипохромные и гиперхромные эритроциты), характерные для различных анемий. По мнению авторов [20], наличие макрофагов с гемосидерином в цитоплазме, а также нахождение свободного гемосидерина в просвете сосудов свидетельствуют о том, что гибель эритроцитов начинается не в паренхиме легких, а на стадии циркуляции и доставки кислорода к тканям, что приводит к ишемии клеток и анемии из-за невозможности переноса гемоглобина поврежденными эритроцитами. Ранее была установлена возможность прикрепления вирусов гриппа и энцефаломиокардита к эритроцитам человека за счет рецептора гликофорина А с последующей гемагглютинацией клеток [21, 22].

К настоящему времени опубликовано много работ по патоморфологическому исследованию секционного материала пациентов, умерших от COVID-19, но об изменениях, возникающих в органах лимфатической системы, в частности в лимфатических узлах средостения, по-прежнему информации недостаточно. По данным литературы, распространенность внутригрудной лимфаденопатии составляет примерно 6% среди всех случаев COVID-19 [23, 24]. РНК SARS-CoV-2 удалось обнаружить в прикорневых и субкаринальных лимфатических узлах, как методом иммуногистохимии (моноклональные антитела к белку шипа), так и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [25, 26]. Морфологически лимфатические узлы имели нормальную структуру фолликулов с картиной гемофагоцитоза приблизительно в половине описываемых случаев [23, 25]. РНК коронавируса была также идентифицирована в трахее, селезенке, эпителии почечных канальцев, что подтверждало диссеминированный характер течения новой коронавирусной инфекции [27]. С помощью иммуногистохимии и ПЦР SARS-CoV-2

был обнаружен во всем желудочно-кишечном тракте (кроме пищевода) [28] и в селезенке [26, 29].

Достаточно подробно патологические изменения в лимфатических узлах описаны Н. Zhang et al. при аутопсийном исследовании 12 пациентов [24]. В прикорневых лимфатических узлах обнаружены нарушения гистоархитектоники ткани и макрофагальная инфильтрация, характеризующие картину неспецифического лимфаденита [30]. Наблюдалось расширение субкапсулярных синусов в прикорневых лимфатических узлах, инфильтрированных CD68<sup>+</sup> макрофагами. Соотношение CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов в коре лимфатических узлов не было нарушено. При световой микроскопии паратрахеального лимфатического узла выявлено наличие первичных лимфоидных фолликулов, что подтверждено иммуногистохимическим анализом, демонстрирующим экспрессию к антителам CD21<sup>+</sup> и CD10<sup>-</sup>. Отмечалось некоторое расширение межфолликулярной зоны с рассеянными CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Иммуногистохимически регистрировалось небольшое увеличенное соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> клеток. Полученные изменения наблюдались на фоне сохранной гистоархитектоники лимфатических узлов. Сходные изменения, а также снижение пула CD4<sup>+</sup> лимфоцитов указаны и в других работах [31–33].

При поступлении в больницу Тунци с 10 января по 12 февраля 2020 года были собраны и проанализированы демографические и клинические данные во всех подтвержденных случаях COVID-19 (452 пациента), причем у 286 пациентов (59%) диагностирована тяжелая инфекция [34]. В большинстве наблюдений с тяжелым вариантом течения процесса наблюдались повышенные уровни биомаркеров, связанных с инфекцией, и воспалительных цитокинов. Количество В-клеток, Т-клеток и NK-клеток было значительно снижено у пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях. Показано, что Т-хелперный пул клеток больше всего страдает от SARS-CoV-2 при тяжелом варианте течения. При этом процент юных Т-хелперов увеличивался, а Т-хелперов памяти уменьшался. Пациенты с COVID-19 имели более низкий уровень регуляторных Т-лимфоцитов, и более явно они повреждались в тяжелых случаях. Сделано заключение [34], что SARS-CoV-2 может в основном действовать на лимфоциты, особенно на Т-лимфоциты, и вызывать «цитокиновый шторм» и серию иммунных ответов в организме. Наблюдение за субпопуляциями нейтрофилов и лимфоцитов помогало при раннем скрининге критических заболеваний, диагностике и лечении COVID-19.

Проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что коронавирус SARS-CoV-2 обнаруживается в лимфатических узлах и селезенке человека, вызывая повреждение тканей и уменьшение количества лимфоцитов. Актуальным остается вопрос, являются ли выявленные изменения прямым следствием репликации вируса и фатальными иммунными нарушениями у пациентов с COVID-19 или же отражают неспецифи-

ческие реактивные изменения, возникающие на фоне коронавирусной инфекции в результате общей диссеминации. При этом следует учесть, что у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции обнаружено отсутствие образования зародышевых центров в лимфоидных фолликулах [35], являющихся основным центром формирования В-лимфоцитов гуморального иммунитета.

При анализе 18 летальных случаев в России [12] наряду с рутинной оценкой макро- и микроскопических изменений проведено иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD2–CD5, CD7, CD20, CD31, CD34, CD56, CD57, CD69. Выявлено, что клеточная инфильтрация, связанная с генерализацией вирусной инфекции, представлена преимущественно супрессорными популяциями Т-лимфоцитов и макрофагами, а инфильтрация CD8<sup>+</sup> лимфоцитами в почках, печени, надпочечниках, перикарде, кишечнике свидетельствовала, по мнению авторов, о вероятном аутоиммунном компоненте патогенеза болезни.

Хотя у большинства пациентов симптомы заболевания были слабо выражены, у части их развились тяжелые проявления инфекции и наступил летальный исход от полиорганных осложнений [13, 36, 37]. К настоящему времени детально охарактеризована патологическая анатомия COVID-19 у людей, однако патогенез коронавирусной инфекции остается неясным. Тем не менее сделан вывод о возможном патогенетическом значении иммунных нарушений при COVID-19 и предлагаются лечебные рекомендации по введению высоких доз внутривенного иммуноглобулина [36].

Особый интерес представляет тяжелый острый респираторный синдром, или атипичная пневмония, вызванная коронавирусом SARS-CoV-1, первый случай которой был зарегистрирован в ноябре 2002 года в южном Китае. Вирус удалось идентифицировать в ткани лимфатических узлов в 59% исследуемых образцов, причем вирусная нагрузка была сопоставима с таковой при исследовании тонкой и толстой кишки [38]. Аналогичные данные получены и другими китайскими учеными [39]. При патоморфологическом исследовании в ткани лимфатических узлов и селезенки выявляли некроз с геморрагическим компонентом, сочетающийся с истощением пула лимфоцитов [40–43]. Это позволило сделать заключение, что патологические изменения, наблюдаемые в этих органах при COVID-19, вероятно, связаны с системными эффектами аномальных иммунных реакций на репликацию вируса и сходны с таковыми при коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

Российскими учеными [44] с помощью гистологического и иммуногистохимического (с использованием антител к CD4, CD8, CD20, CD30, CD123, CD138, PD-1) методов исследована ткань лимфатических узлов 17 пациентов, умерших от COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. Установлены редук-

ция В-зависимой зоны и деплегия цитотоксических Т-лимфоцитов с повышением экспрессии PD-1, что говорит об истощении иммунного ответа. В то же время в паракортикальной зоне наблюдался значительный реактивный плазмцитоз с наличием многочисленных Т-хелперов – морфологический субстрат гуморального звена иммунитета, что может свидетельствовать о неэффективности гуморального ответа у пациентов с COVID-19 тяжелого течения при одновременной несостоятельности Т-клеточного иммунитета.

### **Лимфопения – демонстративный признак иммунной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19**

Заслуживает внимания тот факт, что при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов часто выявлялась лимфопения (лимфоцитопения), которая имеет отношение к гемограмме и характеризует количество лимфоцитов в крови  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$  [26, 30, 45]. Например, в Китае при госпитализации пациентов с COVID-19 в клинических анализах крови лимфопения составляла до 83,2% случаев [46, 47]. Ретроспективный анализ клинических данных пациентов, госпитализированных в Ухане, показал снижение лимфоцитов в периферической крови в 85% наблюдений [48, 49]. Подобный феномен был отмечен примерно у 40% первых пациентов с COVID-19, госпитализированных в Сингапуре [50]. При этом у многих переболевших снижение уровня лимфоцитов в периферической крови не достигало нормальных значений даже через 11 недель после выздоровления [51].

У 69% пациентов с лимфопенией была выявлена реактивная популяция лимфоцитов, включая подгруппу лимфоцитоплазматических форм (лимфоидные клетки с плазмцитарной дифференцировкой), которая не присутствовала в периферической крови у пациентов с SARS в Сингапуре в 2003 году, но имелась только в 15,2% случаев в аналогичном исследовании в Гонконге [51, 52].

В исследованиях W. Guan et al. (2020) [46], объединивших в себе данные из разных провинций Китая, получены интересные биохимические результаты: С-реактивный белок был повышен у 60,7% пациентов, повышенный прокальцитонин, являющийся маркером вторичной бактериальной инфекции, осложняющей течение COVID-19, обнаружен у 5,5%, а повышенная активность лактатдегидрогеназы у 41%.

В течение инкубационного периода, обычно в диапазоне с 1-го по 14-й день, и в ранней фазе заболевания, когда присутствовали неспецифические симптомы, количество лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови соответствовало норме или было слегка снижено. Спустя приблизительно 7–14 дней после начальных симптомов обнаруживались клинические проявления заболевания с выраженным системным повышением провоспалительных цитокинов, что именуется «цитокиновым штормом» [53]. К этому моменту лимфопения

становилась совершенно очевидной. Хотя причина лимфопении в случае COVID-19 до конца не изучена, названы некоторые факторы, приводящие к данному состоянию. Например, было показано, что лимфоциты тоже экспрессируют на своей поверхности АПФ2 [54], поэтому SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать эти клетки и в конечном счете приводить к их повреждению. Активация цитокинов может быть связана с атрофией лимфоидных органов, в том числе селезенки, что снижает количество циркулирующих лимфоцитов [29, 55].

Лимфопения также была отмечена у пациентов с критически тяжелым течением COVID-19 в Вашингтоне (США) [56, 57]. Она оказалась более выраженной в случае летальных исходов [47]. Сообщалось, что при тяжелом протекании заболевания и летальном исходе уровень лимфоцитов как при поступлении, так и в период госпитализации был значительно ниже по сравнению с таковым у выздоровевших пациентов [34, 58]. В отличие от умерших пациентов у выживших минимум количества лимфоцитов наблюдался на 7-й день с момента появления симптомов и при выздоровлении [59]. Однако механизмы, вызывающие потерю отдельных популяций иммунных клеток, недостаточно изучены.

В наших наблюдениях летальных случаев COVID-19, произошедших в 2020 году в Приморском крае (включая Владивосток), в премортальном периоде заболевания отмечено достоверное снижение числа лимфоцитов у 73% пациентов и тромбоцитов у 47%. Феномен лимфопении определялся на фоне увеличения общего числа лейкоцитов в 76% случаев, что соответствовало воспалительному заболеванию.

### **Апоптоз лимфоцитов как один из потенциальных индукторов лимфопении при COVID-19**

Известно, что инфекция и клеточная гибель (некроз, апоптоз) – взаимовлияющие процессы, развитие которых может сыграть критическую роль в судьбе как организма-хозяина, так и микроорганизма-возбудителя [60]. В зарубежной литературе 2000-х годов обращают на себя внимание работы, посвященные апоптозу клеток иммунной системы при инфекционных болезнях, в том числе интенсивному апоптозу лимфоцитов при сепсисе.

Установлено [61, 62], что лимфоциты подвергаются массивному нерегулируемому апоптозу у больных людей и лабораторных животных при ряде тяжелых инфекций, протекающих с развитием сепсиса, потенциально играющего большую роль в случаях сильной иммуносупрессии, что характеризует терминальную фазу летального инфекционного заболевания. Сдвига в сторону начала апоптоза следует ожидать в течение ранней фазы сепсиса, когда патогены (бактерии, вирусы) или их побочные продукты стимулируют макрофаги к освобождению TNF- $\alpha$ , оксида азота и глюкокортикоидов. У большинства пациентов, умерших от сепсиса,

наблюдались апоптотические изменения лимфоцитов и потеря клеток в ткани селезенки, а приблизительно 15% этих больных имели пролонгированную лимфопению в течение терминального периода [63]. Отмечается [64, 65], что нарастающий лимфоцитарный апоптоз при септическом шоке начинается рано и тяжелая лимфопения (премортальное уменьшение циркулирующих лимфоцитов) прогнозировала летальный исход. Экстенсивный апоптоз лимфоцитов отмечен у человека и животных не только при бактериальном сепсисе, но и при инфицировании возбудителями особо опасных инфекций, включая вирус *Ebola* (возбудитель геморрагической лихорадки Эбола), возбудители сибирской язвы и чумы [62]. На мышинной модели интраназальной инфекции *Yersinia pestis* усиленный апоптоз лимфоцитов в селезенке обнаружили спустя 36 часов после заражения [66]. Экспериментальное ингибирование апоптоза через генетическую модификацию или фармакологическое вмешательство улучшало выживание животных [62].

Анализируя литературу о патологии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по нашему мнению, достаточно обоснованно можно высказать гипотезу, что одним из потенциальных индукторов лимфопении является нерегулируемый апоптоз циркулирующих лимфоцитов наряду с деструкцией лимфоцитов вследствие секреции лимфоидными клетками проапоптотических лигандов и тканевой лимфоидной инфильтрацией в условиях цитокиновой активации. Так, в атласе «Патологическая анатомия COVID-19» [13], основанном на 2000 аутопсий в Российской Федерации, указывается, что в органах иммунной системы выявлен широкий диапазон изменений, обусловленный рядом взаимоотношающихся событий – длительностью болезни, особенностями терапии, наличием коморбидных заболеваний и т.д. Морфологические изменения тканей иммунной системы демонстрируют пеструю картину. Они могут варьировать от полного опустошения, напоминающего изменения при ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа, до разной степени гиперплазии. В органах иммуногенеза целевыми областями становятся В- и Т-зависимые зоны селезенки и лимфатических узлов. В краевых синусах лимфатических узлов (как и в легочной ткани) обнаружены феномены аутоцитотрофии и фагоцитоза макрофагами целых лимфоцитов и их фрагментов, которые скорее всего представляют собой апоптотические тельца. В связи с этим следует также отметить, что в трех из 11 летальных случаев, наблюдавшихся в Приморском крае [19], было обнаружено лимфоидное истощение белой пульпы селезенки. Особого внимания заслуживает факт, что развивающийся при COVID-19 «цитокиновый шторм» характеризуется существенно возросшими уровнями интерлейкинов (в основном IL-6, IL-2, IL-7, GM-CSF, CXCL10, MCP-1, MIP1- $\alpha$ ) и провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ ), которые могут приводить к апоптозу лимфоцитов [30, 67]. Повышенный уровень IL-7 в сыворотке крови указывает на

недостаточность системных Т-лимфоцитов и признаки усиления пролиферации Т-клеток у пациентов с тяжелой лимфопенией [68]. Полученные результаты [68] также указали на увеличение апоптоза мононуклеарных клеток у пациентов с COVID-19, которое было более значительным в тяжелых клинических случаях. Согласно предыдущим данным этих же исследователей, SARS-CoV-2 имеет способность индуцировать внутренние и внешние пути апоптоза и стимулировать апоптоз Т-клеток, что также наблюдалось в случаях с MERS-CoV.

В работе Y. Xiong et al. [68] сообщается, что вызванная SARS-CoV-2 активация апоптоза и сигнального пути P53 в лимфоцитах может быть причиной лимфопении у пациентов. Лабораторные данные трех пациентов показали снижение количества различных типов иммунных клеток, включая лимфоциты, в крови. Также выявлено, что несколько значительно измененных генов обогащено сигнальными путями апоптоза и P53, включая *CTSL*, *CTSB*, *DDIT4*, *RRAS*, *CTSD*, *BIRC5*, *TNFSF10*, *CTSZ*, *NTRK1*, *IGFBP3*, *CCNB1*, *RRM2*, *CCNB2*, *GTSE1*, *CDK1*, *STEAP3* и *TP53I3*.

Важные данные получены иранскими исследователями [69], проанализировавшими демографические и клинические данные 61 пациента, госпитализированного с подтвержденным COVID-19. При этом мононуклеарные клетки периферической крови были выделены из всех образцов, и картина апоптоза оценена с использованием аннексина V/пропидия иодида. Частота субпопуляций лимфоцитов, включая T-CD4<sup>+</sup>, T-CD8<sup>+</sup>, NK, В-клетки и моноциты, измерена у всех пациентов и у 59% лиц в контрольной группе с помощью проточной цитометрии. Результаты показали, что процент лимфоцитов, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток был снижен у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Количество лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-клеток и NK-клеток в большей степени снижалось в тяжелых случаях по сравнению с легкими.

## Заключение

В 2020 году важнейшим событием мирового уровня стала пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Быстрое распространение COVID-19 во многие страны мира изначально предполагало, что иммунная система значительно вовлечена в патологический процесс коронавирусной инфекции. При этом остается недостаточно информации об изменениях в лимфоидных органах, в первую очередь в регионарных лимфатических узлах средостения. Тем не менее не вызывает сомнений, что SARS-CoV-2 может в основном действовать на лимфоциты, особенно на Т-лимфоциты, и вызывать «цитокиновый шторм» и серию иммунных ответов в организме.

В обзоре акцентировано внимание на клиничко-патоморфологических проявлениях иммунной дисфункции при COVID-19, что имеет большое значение для

углубленного понимания патогенеза коронавирусного процесса. Важен факт премортальной упорной лимфопении у значительного числа пациентов, которая имеет прогностическое значение в конкретных случаях COVID-19 и ассоциируется с выраженным опустошением (атрофией) лимфоидных органов. На основании анализа имеющихся данных литературы о патоморфологии и иммунных сдвигах при COVID-19 высказана гипотеза, что одним из потенциальных индукторов лимфопении является нерегулируемый апоптоз циркулирующих лимфоцитов. Характерная для коронавирусной инфекции активация цитокинов («цитокиновый шторм») может приводить к опустошению лимфоидных органов, что также способствует снижению количества циркулирующих лимфоцитов.

Учитывая сказанное выше, актуальны дальнейшее изучение иммунопатогенеза болезни и идентификация апоптоза клеток иммунной системы, индуцированного SARS-CoV-2, как одной из причин лимфопении и иммунной дисфункции при COVID-19, что имеет перспективы для прогнозирования тяжелого (летального) исхода этой инфекции и поиска средств фармакологического воздействия на процесс лимфоцитарного апоптоза.

## Литература/References

1. Д.К. Львов (ред.). Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Москва: МИА, 2013. 1200 с.  
DK Lvov (ed.). Handbook of virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Moscow: Med. Inf. Agency, 2013. 1200 p. (In Russ.).
2. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–246. DOI: 10.15789/2220-7619-NOI-1412.  
*Shchelkanov MYu, Popova AYu, Dedkov VG, Akimkin VG, Maleev VV.* History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian Journal of Infection and Immunity. 2020;10(2):221–246 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-NOI-1412.
3. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013;10:49–54.  
*Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Lvov DK.* Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. The Practitioner. 2013;10:49–54 (In Russ.).
4. А.Г. Чучалин (ред.). Пульмонология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с.  
AG Chuchalin (ed.). Pulmonology. National guidance. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 800 p. (In Russ.).
5. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;2(60):94–98.

- Shchelkanov MYu, Ananiev VYu, Kuznetsov VV, Shumatov VB.* Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? *Pacific Medical Journal.* 2015;2(60):94–98 (In Russ.).
6. *Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б.* Эпидемическая вспышка ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май–июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015;3:25–29.  
*Shchelkanov MYu, Ananiev VYu, Kuznetsov VV, Shumatov VB.* Epidemic outbreak of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May–July, 2015): reasons, dynamics, conclusions. *Pacific Medical Journal.* 2015;3:25–29 (In Russ.).
  7. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В.* COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(3):421–445. DOI: 10.15789/2220-7619-СЕС-1473.  
*Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Burgasova OA, Kruzhkova IS, Maleev VV.* COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(3):421–445 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-СЕС-1473.
  8. *Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунوف Н.Ф., Щелканов М.Ю. и др.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.  
*Nikiforov VV, Kolobukhina LV, Smetanina SV, Mazankova LN, Plavunov NF, Shchelkanov MYu.* Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide. Moscow: Department of Public Health of Moscow city, 2020. 71 p. (In Russ.).
  9. *Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А., Щеглов Б.О., Щелканов М.Ю.* Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе – связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта. *Якутский медицинский журнал.* 2020;2(70):44–47. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.13.  
*Gribova VV, Okun DB, Shalfeeva EA, Shcheglov BO, Shchelkanov MYu.* Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence. *Yakut Medical Journal.* 2020;2(70):44–47 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.13.
  10. *Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G.* COVID-19 immunopathology and immunotherapy. *Bioinformation.* 2020;16(3):219–22. DOI: 10.6026/97320630016219.
  11. World Health Organization. Weekly epidemiological update – 29 December 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020> (date of request: 07.01.2021).
  12. *Цинзерлинг В.А., Ващукова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А. и др.* Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии.* 2020;12(2):5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.  
*Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, Isakov AN, Lugovskaya NA, Narkevich TA et al.* Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *Journal Infectology.* 2020;12(2):5–11 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
  13. *Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др.* / Под ред. О.В. Зайратьянца. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Москва, ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020. 140 с.  
*Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, Chernyaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM et al.* / OV Zayratyants (ed.). COVID-19 Anatomical pathology: Atlas. Moscow, Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health, 2020. 140 p. (In Russ.).
  14. *Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–77. DOI: 10.7326/M20-2003.
  15. *Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
  16. *Jiang F, Deng L., Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z.* Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35(5):1545–9. DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w.
  17. *Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Zhou P, Pan P et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32. DOI: 10.1002/jmv.25685.
  18. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
  19. *Рева И.В., Ямамото Т., Гордзиевская К.В., Рассказова М.Е., Вершинина С.С., Фисенко А.Ю. и др.* Патогенез коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), вызванной Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS Cov-2). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020;9:23–29. DOI: 10.17513/mjpf.13122.  
*Reva IV, Yamamoto T, Gordzиеvskaya KV, Rasskazova ME, Verшинina SS, Fisenko AYU et al.* Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS Cov-2). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy (International Journal of Applied and Basic Research).* 2020;9:23–29 (In Russ.). DOI: 10.17513/mjpf.13122.
  20. *Reva I, Yamamoto T, Rasskuzova M, Lemeshko T, Usov V, Krasnikov Yu et al.* Erythrocytosis as a target of SARS Cov-2 in pathogenesis of COVID-19. *Archiv Euromedica.* 2020;10(3):5–11. DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.1.
  21. *Allaway GP, Burness AT.* Site of attachment of encephalomyocarditis virus on human erythrocytes. *J Virol.* 1986;59(3):768–70. DOI: 10.1128/JVI.59.3.768-770.1986.
  22. *Burness AT, Pardoe IU.* Effect of enzymes on the attachment of influenza and encephalomyocarditis viruses to erythrocytes.

- J Gen Virol. 1981;55(2):275–88. DOI: 10.1099/0022-1317-55-2-275.
23. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020;1–18. DOI: 10.1007/s12024-020-00310-8.
  24. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–32. DOI: 10.7326/M20-0533.
  25. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
  26. Feng Z, Diao B, Rongshuai W, Wang G, Wang Ch, Tan Y et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. medRxiv. 2020:1–18. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
  27. Polak SB, van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128–38. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
  28. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
  29. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2428–46. DOI: 10.1093/cid/ciaa325.
  30. Liu Q, Shi Yu, Cai J, Duan Y, Rongshuai W, Zhang H et al. Pathological changes in the lungs and lymphatic organs of twelve COVID-19 autopsy cases. *Natl Sci Rev.* 2020;7(12):1868–78. DOI: 10.1093/nsr/nwaa247.
  31. Bian XW. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci Rev.* 2020;7(9):1414–8. DOI: 10.1093/nsr/nwaa123.
  32. Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A et al. Autopsy findings in 32 patients with COVID-19: A single-institution experience. *Pathobiology.* 2021;88(1):56–68. DOI: 10.1159/000511325.
  33. Wang XX, Shao C, Huang XJ, Sun L, Meng LJ, Liu H et al. Histopathological features of multiorgan percutaneous tissue core biopsy in patients with COVID-19. *J Clin Pathol.* 2020;jclinpath-2020-206623. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206623.
  34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
  35. Duan YQ, Xia MH, Ren L, Zhang YF, Ao QL, Xu SP et al. Deficiency of Tfh cells and germinal center in deceased COVID-19 patients. *Curr Med Sci.* 2020;40(4):618–24. DOI: 10.1007/s11596-020-2225-x.
  36. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
  37. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  38. Farcas GA, Poutanen S, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191(2):193–7. DOI: 10.1086/426870.
  39. Zhang QL, Ding YQ, Hou JL, He L, Huang ZX, Wang HJ et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus RNA in autopsy tissues with in situ hybridization. *Academic Journal of the First Medical College of PLA.* 2003;23(11):1125–7. PMID: 14625166.
  40. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ.* 2003;326(7394):850–2. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.850.
  41. Ding YQ, Wang H, Shen H, Li ZG, Geng J, Han HX et al. Study on etiology and pathology of severe acute respiratory syndrome. *Chinese Journal of Pathology.* 2003;32(3):195–200. PMID: 12882680.
  42. Lang Z, Zhang L, Zhang S, Meng X, Li J, Song C et al. Pathological study on severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(7):976–80. PMID: 12890365.
  43. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9366):1319–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2.
  44. Ковригина А.М., Шаламова Е.А., Березовский Ю.С., Калинин Д.В., Грецов Е.М., Багдасарян Т.Р. и др. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений лимфатических узлов у умерших от COVID-19 по данным аутопсий. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(4):12–23. DOI: 10.31088/CEM2020.9.4.12-23. Kovrigina AM, Shalamova EA, Berezovsky YuS, Kalinin DV, Greitsov EM, Baghdasaryan TR et al. Pathomorphological and immunohistochemical features of lymph nodes in COVID-19 patients (autopsy study). *Clinical and Experimental Morphology.* 2020;9(4):12–23 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.4.12-23.
  45. Tabary M, Khanmohammadi Sh, Araghi F, Dadkhahfar S, Tavangar SM. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract.* 2020;216(9):153097. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153097.
  46. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
  47. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
  48. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
  49. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational

- study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
50. *Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
  51. *Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131–4. DOI: 10.1002/ajh.25774.
  52. *Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1986–94. DOI: 10.1056/NEJMoa030685.
  53. *Li T, Lu H, Zhang W.* Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):687–90. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327.
  54. *Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.
  55. *Xu X, Chang XN, Pan HX, Su H, Huang B, Yang M et al.* Pathological changes of the spleen in ten patients with new coronavirus infection by minimally invasive autopsies. *Chinese Journal of Pathology.* 2020;49(6):576–82. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
  56. *Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M et al.* Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612–14. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
  57. *Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK et al.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region – case series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
  58. *Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl.).* 2020;133(11):1261–7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
  59. *Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  60. *Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г.* Апоптоз и инфекционные болезни. *Инфекция и иммунитет.* 2014;4(4):303–318. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318.
  - Somova LM, Besednova NN, Plekhova NG.* Apoptosis and infectious diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2014;4(4):303–318 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318.
  61. *Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE Jr, Hui JJ, Chang KC et al.* Sepsis-induced apoptosis caused progressive profound depletion of B and CD+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166(11):6952–53. DOI: 10.4049/jimmunol.166.11.6952.
  62. *Parrino J, Hotchkiss RS, Bray M.* Prevention of immune cell of apoptosis as potential therapeutic strategy for severe infections. *Emerging Infectious Diseases.* 2007;13(2):191–8. DOI: 10.3201/eid1302.060963.
  63. *Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Cooper-smith CM, Karl IE.* Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the cell receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol.* 2005;174:5110–8. DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.5110.
  64. *Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Gulloux V, Tribut O, Amiot L et al.* Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock.* 2002;18(6):487–94. DOI: 10.1097/00024382-200212000-00001.
  65. *Toti P, de Felice C, Occhini R, Schuerfeld K, Stumpo M, Epistolato MC.* Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Amer J Clin Pathol.* 2004;122(5):765–71. DOI: 10.1309/RV6E9BMC9954A2WU.
  66. *Lathem WW, Crosby SD, Miller VI, Goldman WE.* Progression of primary pneumonic plague: a mouse model of infection, pathology and bacterial transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(49):17786–91. DOI: 10.1073/pnas.0506840102.
  67. *Aggarwal S, Gollapudi S, Yel L, Gupta AS, Gupta S.* TNF-alpha-induced apoptosis in neonatal lymphocytes: TNFRp55 expression and downstream pathways of apoptosis. *Genes Immun.* 2000;1(4):271–9. DOI: 10.1038/sj.gene.6363674.
  68. *Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A et al.* Transcriptional characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):761–70. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
  69. *Taghilo S, Aliyali M, Abedi S, Mehravaran H, Sharifpour A, Zaboli E et al.* Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. *J Med Virol.* 2020;93(3):1589–98. DOI: 10.1002/jmv.26505.

### Информация об авторах

Лариса Михайловна Сомова – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Евгений Анатольевич Коцюрбий – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Елена Игоревна Дробот – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Ирина Николаевна Ляпун – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Михаил Юрьевич Щелканов – доктор биологических наук, доцент, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, заведующий лабораторией вирусологии ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, заведующий лабораторией экологии микроорганизмов Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета.

#### **Author information**

Larisa M. Somova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>

Evgeniy A. Kotsyurbiy – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>

Elena I. Drobot – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>

Irina N. Lyapun – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

Mikhail Yu. Shchelkanov – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Director of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Laboratory of Virology, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity; Head of the Laboratory of Microorganism Ecology in the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>