

## Нейтрофильные синцитии в периферической крови пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Л.М. Сомова<sup>1</sup>, С.А. Абрамова<sup>1</sup>, Е.И. Дробот<sup>1</sup>, Е.В. Пустовалов<sup>1,2</sup>, И.Н. Ляпун<sup>1</sup>, М.Ю. Щелканов<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

**Резюме.** *Введение.* COVID-19, этиологически связанная с коронавирусом SARS-CoV-2 инфекционная болезнь, проявляется лихорадкой, респираторными симптомами, а также лимфоцитопенией. Механизмы патогенеза COVID-19 остаются в значительной степени неясными. Установлено, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может приводить к образованию многоядерных синцитиев, которые преобладают в тканях легких и могут нацеливаться на лимфоциты, потенциально способствуя лимфоцитопении. Образование этих структур расценивается как результат фузогенной способности шиповидного (спайкового) белка SARS-CoV-2. Целью настоящей работы было исследование морфологии и патогенетического значения межклеточных взаимодействий лейкоцитов периферической крови у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

*Материалы и методы.* Исследована кровь 30 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, находившихся на лечении в 2021–2022 годах в краевой клинической больнице № 2 Владивостока. Диагноз «коронавирусная инфекция» (COVID-19) был подтвержден с помощью ПЦР-теста. Фиксированные в OsO<sub>4</sub> образцы лейкоконцентра периферической крови были залиты в эпоксидную смолу White Resin с последующим приготовлением ультратонких срезов.

*Результаты.* Настоящее исследование показало, что на фоне морфологической аномалии лейкоцитов, выявленной нами ранее, в периферической крови пациентов с COVID-19 формируются нейтрофильные синцитии, состоящие из клеток, соединенных между собой цитоплазматическими мостиками. Прослежены три этапа формирования нейтрофильного синцития: на первом этапе наблюдается сближение клеток друг с другом с образованием крупных выростов, участвующих в процессе стыковки клеток; на втором этапе выявлено образование синаптической связи между клетками (щелевой контакт); на третьем этапе происходило полное слияние наружных мембран клеток с образованием синцития.

*Заключение.* Анализ полученных результатов позволяет высказать предположение, что выявленное нами формирование нейтрофильных синцитиев в периферической крови пациентов с COVID-19 создает условия для гематогенной диссеминации SARS-CoV-2 и вирусемии с генерализацией инфекции и развитием полиорганной патологии.

**Ключевые слова:** кровь, лейкоциты, нейтрофильные синцитии, морфология, COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2

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

**Для цитирования:** Сомова Л.М., Абрамова С.А., Дробот Е.И., Пустовалов Е.В., Ляпун И.Н. Щелканов М.Ю. Нейтрофильные синцитии в периферической крови пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Клини. эксп. морфология. 2024;13(3):26–33. DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.26-33.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора (№ 141-00089-21-02) при поддержке гранта РФФИ № 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

Статья поступила 14.03.2024. Получена после рецензирования 25.03.2024. Принята в печать 01.04.2024.

## Neutrophil syncytia in the peripheral blood of patients with coronavirus infection (COVID-19)

L.M. Somova<sup>1</sup>, S.A. Abramova<sup>1</sup>, E.I. Drobot<sup>1</sup>, E.V. Pustovalov<sup>1,2</sup>, I.N. Lyapun<sup>1</sup>, M.Yu. Shchelkanov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup> A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Vladivostok, Russia

**Abstract.** *Introduction.* COVID-19, an infectious disease etiologically related to the coronavirus SARS-CoV-2, manifests with fever, respiratory symptoms, and lymphocytopenia. Pathogenic mechanisms of COVID-19

remain largely unclear. SARS-CoV-2 infection was found to cause the formation of multinucleated syncytia, which dominate in lung tissues and can target lymphocytes, potentially contributing to lymphocytopenia. The formation of these structures is considered to be the result of the fusogenic ability of the SARS-CoV-2 spike-like protein. The aim was to study the morphology and pathogenic significance of intercellular interactions of peripheral blood leukocytes in patients with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

*Materials and methods.* We studied blood samples of 30 patients infected with the SARS-CoV-2 virus, who underwent treatment in the Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, in 2021–2022. The COVID-19 diagnosis was confirmed using a PCR test. Peripheral blood buffy coat samples fixed in OsO<sub>4</sub> were embedded in white resin epoxy (Sigma-Aldrich, USA), and then ultrathin sections were prepared.

*Results.* Against the background of the morphological leukocyte abnormality, in the peripheral blood of patients with COVID-19, neutrophilic syncytia were formed. These syncytia consisted of cells interconnected by cytoplasmic bridges. We distinguished three stages of the neutrophilic syncytium formation, at the first one, cells approaching each other and forming large outgrowths involved in cell docking. The second one was characterized by the formation of a synaptic connection between cells (split contact). At the last stage, outer cell membranes fused completely and the syncytium formed.

*Conclusion.* Based on our analysis we assume that the formation of neutrophil syncytia in the peripheral blood of patients with COVID-19 creates conditions for hematogenous dissemination of SARS-CoV-2 and viremia, generalization of infection and the development of multiorgan pathology.

**Keywords:** blood, leukocytes, neutrophil syncytia, morphology, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2

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

**For citation:** Somova L.M., Abramova S.A., Drobot E.I., Pustovalov E.V., Lyapun I.N., Shchelkanov M. Yu. Neutrophil syncytia in the peripheral blood of patients with coronavirus infection (COVID-19). Clin. exp. morphology. 2024;13(3):26–33 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.26-33.

**Funding.** The study was carried out within the framework of State Assignment to Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (No. 141-00089-21-02) 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”.

**Received** 14.03.2024. **Received in revised form** 25.03.2024. **Accepted** 01.04.2024.

## Введение

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19 – Coronavirus disease 2019), связанного с коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory virus 2) (Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus) [1–3], создала беспрецедентные угрозы для общественного здравоохранения во всем мире. Это заболевание клинически преимущественно проявляется лихорадкой (>88%), респираторными симптомами (>67%), а также лимфоцитопенией (83%) [4]. До настоящего времени молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе патогенеза COVID-19, остаются в значительной степени неясными.

Исследование Z. Zhang et al. [5] раскрыло ранее неизвестный механизм, лежащий в основе патогенеза инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и предоставило потенциально новые мишени для терапии COVID-19. Эти авторы обнаружили, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводило к образованию многоядерных синцитиев, которые преобладают в тканях легких и могут нацеливаться на лимфоциты для интернализации и межклеточной элиминации, потенциально способствуя лимфоцитопении и патогенезу заболевания у пациентов с COVID-19. Установлено [5, 6], что эти уникальные клеточные структуры являются прямым результатом инфицирования вирусом SARS-CoV-2, связанным с экспрессией спайкового S-белка, быстро

вызывающего слияние клеточных мембран в легких пациентов с COVID-19, которое авторы расценивают как следствие фузогенной (от англ. fusion – слияние) способности спайкового белка, его субъединицы S2. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к экспрессии фузогенного белка S на мембране клеток хозяина, способствуя слиянию инфицированных клеток с другими (как инфицированными, так и неинфицированными) клетками с формированием синцитиев [6–8].

Цель настоящей работы – исследовать морфологию и патогенетическое значение межклеточных взаимодействий лейкоцитов периферической крови у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

## Материалы и методы

Для изучения морфологии циркулирующих лейкоцитов была взята кровь от 30 пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, находившихся в 2021–2022 годах на лечении в краевой клинической больнице № 2 Владивостока. Диагноз «коронавирусная инфекция» (COVID-19) был подтвержден с помощью ПЦР-теста. Из 30 пациентов женщины составили 18, мужчины 12; возраст пациентов варьировал от 24 до 89 лет: до 30 лет – два человека, от 31 до 50 лет – три, от 51 до 80 лет – 22, старше 80 лет – три. Средний возраст – 61 год. При поступлении в стационар получено информированное добровольное согласие пациентов на медицинское вмешательство (приложение № 2 к приказу Минздрава России от 12.11.2021

№ 1051н). На проведение морфологического исследования крови пациентов с COVID-19 получено разрешение локального этического комитета НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора (протокол № 2 от 16.11.2021) [9].

Проведено морфологическое исследование лейкоконцентрата периферической крови пациентов с COVID-19 с помощью электронной микроскопии, как указано нами ранее [10]: для получения лейкоконцентрата в мерную центрифужную пробирку с антикоагулянтом (гепарин в количестве 5 Ед на 1 мл крови) брали 10 мл крови из локтевой вены, осторожно смешивали и помещали в термостат под углом 45° при температуре +37° на 20–30 минут. Верхний слой плазмы осторожно отсасывали пастеровской пипеткой и удаляли. Нижний слой плазмы и лейкоцитарную пленку отбирали в чистую центрифужную пробирку, центрифугировали в течение 7–10 минут со скоростью 800–1000 об./мин, при которой не происходит разрушение клеток. После центрифугирования надосадочную жидкость отсасывали из пробирки и получали осадок лейкоконцентрата для электронномикроскопического исследования.

Полученные образцы лейкоконцентрата фиксировали при комнатной температуре в течение 1 часа фиксатором Ито, содержащим растворы параформальдегида и пикриновой кислоты, на 0,15 М фосфатном буфере pH 7,3. Образцы трехкратно отмывали от фиксатора Ито 0,15 М фосфатным буфером pH 7,3 путем центрифугирования по 15 минут каждый цикл, дофиксировали 1% раствором четырехоксида осмия ( $OsO_4$ ) в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем трехкратно отмывали от осмиевого фиксатора 0,15 М фосфатным буфером pH 7,3, центрифугирование по 15 минут каждый цикл.

Далее образцы лейкоконцентрата обезвоживали в 50° и 70° этаноле и заливали в эпоксидную смолу White resin, согласно инструкции производителя, в полихлорвиниловые капсулы. Для полимеризации смолы использовали два температурных режима: +37°C (в течение 1 суток), +60°C (в течение 2 суток). Для обработки материала применяли реактивы и эпоксидную смолу фирмы Sigma-Aldrich (США).

На ультрамикротоме LKB Bromma 2088 Ultrame V (Швеция) готовили ультратонкие срезы толщиной около 80 нм, контрастировали их насыщенным раствором уранилацетата и дополнительно щелочным раствором 0,02% цитрата свинца, просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100S (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Микрофотосъемку проводили на фотопластинки размером 6×9 см для промышленных и научных целей ПФП-01Т (АО «Компания «Славич»», Россия).

## Результаты

На электронномикроскопических снимках лейкоцитов периферической крови пациентов с COVID-19 помимо карипатологических изменений этих клеток, описанных нами ранее [10], обращало на себя внимание

наличие нейтрофильных синцитиев, представляющих собой структуры, состоящие из клеток, соединенных между собой цитоплазматическими мостиками (рис. 1).

При анализе ультраструктурных данных прослежены три этапа формирования нейтрофильного синцития. На первом этапе наблюдалось сближение клеток друг с другом, при этом на поверхности многих нейтрофилов обнаруживались единичные покрытые плазмалеммой крупные выросты цитоплазмы крючковидной формы, отличающиеся от микроворсинок и участвующие в процессе стыковки клеток (рис. 2). На втором этапе

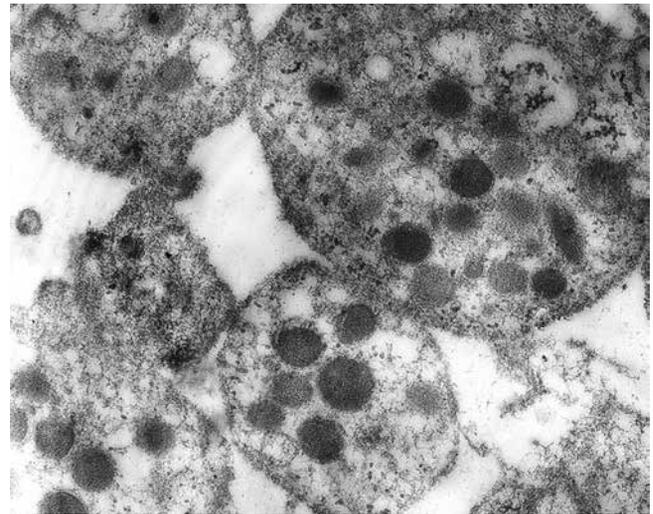


Рис. 1. Структура, состоящая из лейкоцитов, соединенных между собой цитоплазматическими перемычками, в крови пациента с COVID-19. ТЭМ, ×10 000

Fig. 1. A structure consisting of leukocytes connected by cytoplasmic bridges in the blood of a patient with COVID-19. TEM, ×10 000

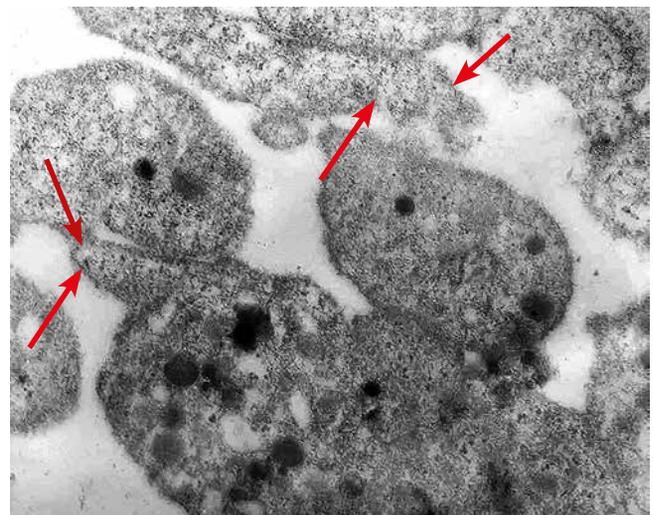


Рис. 2. Крупные выросты цитоплазмы крючковидной формы (стрелки), участвующие в процессе стыковки лейкоцитов, в крови пациента с COVID-19. ТЭМ, ×10 000

Fig. 2. Large hook-shaped outgrowths of cytoplasm (arrows) involved in leukocyte docking in the blood of a patient with COVID-19. TEM, ×10 000

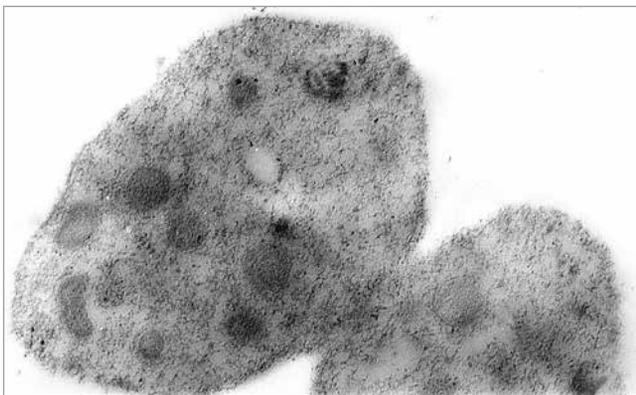
выявлялось образование синаптической связи с появлением между сблизившимися клетками вуалевидной субстанции низкой электронной плотности (рис. 3). На третьем этапе наблюдалось полное слияние наружных мембран клеток с образованием нейтрофильного синцития (рис. 4, 5). Увеличение площади синцития происходило за счет присоединения близлежащих клеток. В некоторых клетках синцития нам удалось обнаружить вирусоподобные частицы (рис. 6).

### Обсуждение

По данным Н. Huang et al. [11], формирование синцитиев отождествляется с cell-in-cell (CIC) феноменом. Показано, что при COVID-19 этот феномен может способствовать лимфоцитопении за счет интернализации

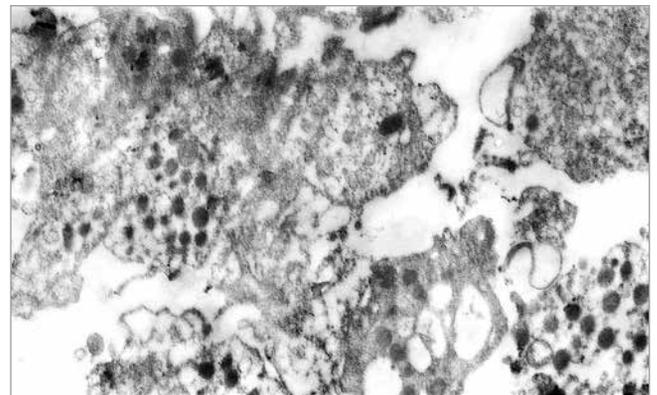
и уничтожения иммунных клеток, что делает феномен «клетка в клетке» новым игроком в более широком спектре патологических процессов, таких как иммунная дисрегуляция [12].

Cell-in-cell явление, характеризующееся активным проникновением одной или нескольких жизнеспособных клеток в другую клетку, обнаружено более века назад, но только в последние годы привлекло большое внимание исследователей и становится актуальной темой благодаря своему биологическому значению в эволюции, а также физиологическому и патологическому значению в развитии организма, гомеостазе и при различных заболеваниях [12]. Это явление долгое время игнорировалось – до тех пор, когда появились сообщения о новом пути гибели клеток, опосредованном



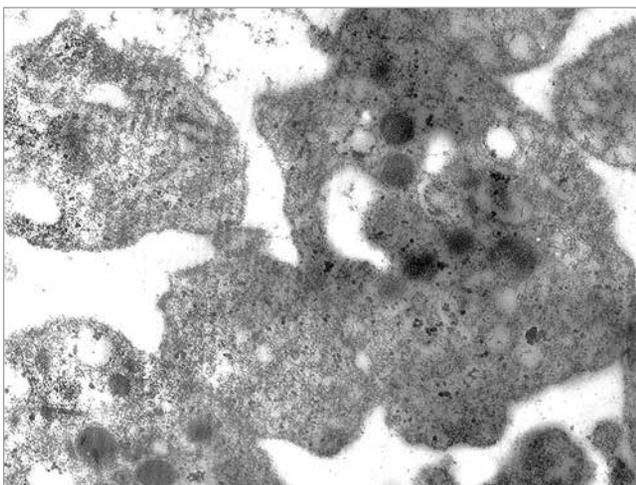
*Рис. 3.* Синаптическая связь в виде вуалевидной субстанции низкой электронной плотности между двумя сблизившимися лейкоцитами крови пациента с COVID-19. ТЭМ,  $\times 20\ 000$

*Fig. 3.* Synaptic connection in the form of a veil-like substance of low electron density between two adjacent blood leukocytes of a patient with COVID-19. TEM,  $\times 20\ 000$



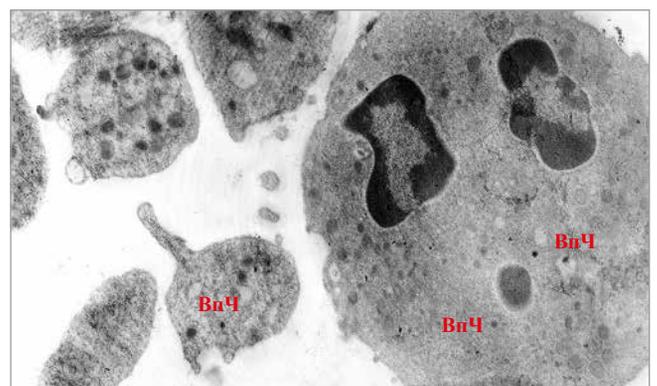
*Рис. 4.* Нейтрофильный синцитий с вакуолизацией некоторых клеток в крови пациента с COVID-19. ТЭМ,  $\times 8000$

*Fig. 4.* Neutrophilic syncytium with vacuolation of some cells in the blood of a patient with COVID-19. TEM,  $\times 8000$



*Рис. 5.* Нейтрофильный синцитий в крови пациента с COVID-19, где прослеживаются все этапы его формирования. ТЭМ,  $\times 10\ 000$

*Fig. 5.* Neutrophil syncytium in the blood of a patient with COVID-19, where all stages of its formation are traced. TEM,  $\times 10\ 000$



*Рис. 6.* Нейтрофильный синцитий в крови пациента с COVID-19, в некоторых клетках видны вирусоподобные частицы (ВпЧ). ТЭМ,  $\times 6000$

*Fig. 6.* Neutrophil syncytium in the blood of a patient with COVID-19, with virus-like particles being visible in some cells (VIP). TEM,  $\times 6000$

SICs, и была показана его связь с трансформацией клеток [11, 13]. Формирование SICs относится к процессу активного проникновения одной или нескольких клеток в другую клетку, образуя уникальную структуру с различными биологическими эффектами [14]. Входящие клетки, также называемые эффекторными клетками, могут подвергаться митозу внутри внешних клеток, называемых клетками-мишенями, высвободиться или даже сливаться с клетками-мишенями. Но большинство интернализированных эффекторных клеток подвергается клеточной гибели внутри клетки-мишени, называемой энтозом (entosis), который можно рассматривать как проявление общего биологического феномена – гибелью «клетки в клетке» [15, 16]. Энтоз был даже принят Номенклатурным комитетом по клеточной гибели как новая форма клеточной смерти [17], что вызвало большой интерес ученых во всем мире к исследованию этого явления.

У человека в норме синцитиально связанные между собой клетки сохранились в семеннике, где эти связи синхронизируют процессы сперматогенеза [14]. SICs могут широко встречаться при опухолях, аутоиммунных заболеваниях, заболеваниях крови, вирусных инфекциях, в том числе при ВИЧ-инфекции, гепатите, инфицировании вирусом Эпштейна–Барр, респираторно-синцитиальный вирусной пневмонии [14, 18, 19], а также при COVID-19 [12]. Исследование различных воспаленных тканей показало, что почти все они имеют SICs различного количества и формы [20]. Как справедливо заметил X. Wang, большинство патологоанатомов замечали много таких структур, но не обращали на них особого внимания, что отражает тезис о том, что синцитии широко распространены в тканях с патологиями различного генеза [14]. В связи с этим следует отметить, что в прекрасно иллюстрированном атласе «Патологическая анатомия COVID-19» [21] в ткани легких можно заметить синцитиальные образования (см. рис. 43–45), не упомянутые авторами в тексте.

Предполагается, что синцитии являются определяющей патологической характеристикой COVID-19 [4, 22]. Количество синцитиев и структур «клетка в клетке» отрицательно коррелировало с количеством лимфоцитов в периферической крови пациентов, и это указывало на то, что синцитий может служить единицей истощения лимфоцитов, предположительно способствуя лимфоцитопении у пациентов с COVID-19 [4].

Наибольший интерес вызывает сообщение, что образование синцитиев, опосредованное спайковым гликопротеином S во время инфицирования вирусом SARS-CoV-2, может способствовать cell-to-cell распространению вируса, причем показано, что спайк SARS-CoV-2 более эффективно способствует передаче вируса от клетки к клетке, чем спайк SARS-CoV [23]. Установлено, что при распространении оболочечных вирусов посредством межклеточных (cell-to-cell) контактов увеличивается локальная плотность вирусных частиц [23], приводящая к эффективному переносу ви-

русов в соседние клетки [24]. Кроме того, cell-to-cell передача способна обеспечить уклонение SARS-CoV-2 от нейтрализации антителами, что объясняет эффективное распространение коронавируса и патогенез инфекции, как это было ранее показано для ВИЧ, вируса гепатита С и вируса Эбола [25–28].

A.G. Harrison et al. [29], отмечая у пациентов с COVID-19 часто наблюдаемые выраженные гриппоподобные симптомы, которые прогрессировали до тяжелой пневмонии, подтвердили раннее предположение, что легкие являются основным органом-мишенью для проявления висцеротропизма SARS-CoV-2 [30]. Относительно SARS-CoV показано, что как только коронавирус попадает в организм хозяина через дыхательные пути, альвеолярные эпителиальные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки и альвеолярные макрофаги становятся одними из первых мишеней для проникновения этого патогена [31, 32]. Указанные клетки, вероятно, являются «нулевой точкой» для ранней инфекции и репликации коронавирусов из-за их экспрессии ACE2 [33] с последующим прогрессированием до опасного для жизни системного воспаления и полиорганной дисфункции [34, 35]. Исследование Z. Varga et al. продемонстрировало прямое инфицирование SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток сосудов с сопутствующим накоплением воспалительных нейтрофилов и моноклеарных клеток во многих органах (легкие, сердце, почки, тонкая кишка и печень) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [36]. Заслуживает внимания предположение H. Li et al. [37], что поражение легких и других органов при диссеминированном SARS-CoV-2, а также вызванные цитокиновым штормом иммунные нарушения и нарушения микроциркуляции в совокупности приводят к вирусному сепсису. J. Beltrán-García et al. [38], E. Karakike et al. [39] подтверждают, что у большинства инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, тяжелое заболевание соответствовало критериям сепсиса и септического шока.

## Заключение

Наличие вирусиндуцированных синцитиев окончательно доказано *in vitro* в тканях и органах хозяина во время естественного течения инфекций, вызываемых оболочечными вирусами нескольких семейств, включая основные вирусные патогены человека, такие как ВИЧ-1, SARS-CoV-2 и вирусы герпеса, а также некоторых представителей *Paramyxoviridae* (например, вирус кори и респираторно-синцитиальный вирус). Однако для большинства этих вирусов до сих пор обсуждаются данные *in vivo* о роли и функциях этих синцитиев в распространении вирусов, вирулентности и даже персистенции вирусов при естественном течении инфекции у их природных хозяев.

В доступных источниках литературы мы не встретили сообщений о фузогенной способности возбудителей инфекций, включая возбудитель COVID-19,

коронавирус SARS-CoV-2, относительно лейкоцитов периферической крови. Отмеченные выше патогенетические особенности коронавирусных инфекций позволяют высказать предположение, что выявленное нами формирование нейтрофильных синцитиев в периферической крови пациентов с COVID-19 создает условия для развития вирусемии, гематогенной диссеминации коронавируса и генерализации инфекции с развитием полиорганной патологии. Полученные в настоящей работе результаты восполняют знания о патогенезе COVID-19, акцентируя внимание на возможном гематогенном пути диссеминации SARS-CoV-2 из входных ворот инфекции. Выявление нейтрофильных синцитиев в крови пациентов с этой инфекцией имеет практическое значение в плане прогнозирования тяжелого, септического течения COVID-19 и его своевременного лечения.

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Сомова.  
Обработка и анализ материала – Е.И. Дробот, С.А. Абрамова, Л.М. Сомова, Е.В. Пустовалов, И.Н. Ляпун.  
Написание текста – Л.М. Сомова.  
Редактирование – Л.М. Сомова, М.Ю. Щелканов.

#### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Somova.  
Material processing and performed the analysis – E.I. Drobot, S.A. Abramova, L.M. Somova, E.V. Pustovalov, I.N. Lyapun.  
Wrote the paper – L.M. Somova.  
Editing the manuscript – L.M. Somova, M.Yu. Shchelkanov.

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

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

#### Литература/References

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19. В кн.: О.А. Бургасова, В.В. Никифоров (ред.). COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 11–53. DOI: 10.33029/9704-7967-4-COV-2023-1-288.  
Shchelkanov MYu. Etiology of COVID-19. In: O.A. Burgasova, V.V. Nikiforov (eds.). COVID-19: from etiology to vaccine prevention: Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. P. 11–53 (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-7967-4-COV-2023-1-288.
- 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.
- Zhang Z, Zheng Y, Niu Z, Zhang B, Wang C, Yao X et al. SARS-CoV-2 spike protein dictates syncytium-mediated lymphocyte elimination. *Cell Death Differ*. 2021;28(9):2765–77. DOI: 10.1038/s41418-021-00782-3.
- Braga L, Ali H, Secco I, Chiavacci E, Neves G, Goldhill D et al. Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia. *Nature*. 2021;594(7861):88–93. DOI: 10.1038/s41586-021-03491-6.
- Buchrieser J, Dufloo J, Hubert M, Monel B, Planas D, Rajah MM et al. Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells. *EMBO J*. 2020;39(23):e106267. DOI: 10.15252/embj.2020106267.
- Jiang X, Zhang Z, Wang C, Ren H, Gao L, Peng H et al. Bimodular effects of D614G mutation on the spike glycoprotein of SARS-CoV-2 enhance protein processing, membrane fusion, and viral infectivity. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):268. DOI: 10.1038/s41392-020-00392-4.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):373–4. PMID: 11357217.
- Сомова Л.М., Дробот Е.И., Пустовалов Е.В., Абрамова С.А., Плехова Н.Г., Симакова А.И. и др. Морфология лейкоцитов периферической крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Клиническая и экспериментальная морфология. 2023;12(3):41–49. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.41-49.  
Somova LM, Drobot EI, Pustovalov EV, Abramova SA, Plekhova NG, Simakova AI et al. Morphology of peripheral blood leukocytes in patients with new coronavirus infection (COVID-19). Clinical and experimental morphology. 2023;12(3):41–49 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.41-49
- Huang H, Chen Z, Sun Q. Mammalian cell competitions, cell-in-cell phenomena and their biomedical implications. *Curr Mol Med*. 2015;15(9):852–60. DOI: 10.2174/1566524015666151026101101.
- Sun Q, Chen W. Cell-in-cell: an emerging player in COVID-19 and immune disorders. *Natl Sci Open*. 2022;1(1):20220001. DOI: 10.1360/nso/20220001.
- Overholtzer M, Brugge JS. The cell biology of cell-in-cell structures. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(10):796–809. DOI: 10.1038/nrm2504.
- Wang X. Cell-in-cell phenomenon: a new paradigm in life sciences. *Curr Mol Med*. 2015;15(9):810–8. DOI: 10.2174/1566524015666151026095730.
- Overholtzer M, Mailleux AA, Mouneimne G, Normand G, Schnitt SJ, King RW et al. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell*. 2007;131(5):966–79. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.040.
- Wang S, Guo Z, Xia P, Liu T, Wang J, Li S et al. Internalization of NK cells into tumor cells requires ezrin and leads to programmed cell-in-cell death. *Cell Res*. 2009;19(12):1350–62. DOI: 10.1038/cr.2009.114.
- Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*. 2009;16(1):3–11. DOI: 10.1038/cdd.2008.150.

18. Ni C, Chen Y, Zeng M, Pei R, Du Y, Tang L et al. In-cell infection: a novel pathway for Epstein-Barr virus infection mediated by cell-in-cell structures. *Cell Res.* 2015;25(7):785–800. DOI: 10.1038/cr.2015.50.
19. Ni C, Huang L, Chen Y, He M, Hu Y, Liu S et al. Implication of cell-in-cell structures in the transmission of HIV virus to epithelial cells. *Cell Res.* 2015;25(11):1265–8. DOI: 10.1038/cr.2015.119.
20. Chen YH, Wang S, He MF, Wang Y, Zhao H, Zhu HY et al. Prevalence of heterotypic tumor/immune cell-in-cell structure in vitro and in vivo leading to formation of aneuploidy. *PLoS One.* 2013;8(3):e59418. DOI: 10.1371/journal.pone.0059418.
21. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Под ред. О.В. Зайратьянца. Москва: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020. 140 с.  
*Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, Chernyaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM et al.* COVID-19 anatomical pathology: Atlas / Ed. by O.V. Zayratyants. Moscow: GBU NIIOZMM (Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health), 2020. 140 p. (In Russ.).
22. Zheng Y, Zhou LL, Su Y, Sun Q. Cell fusion in the pathogenesis of COVID-19. *Mil Med Res.* 2021;8(1):68. DOI: 10.1186/s40779-021-00348-x.
23. Zeng C, Evans JP, King T, Zheng YM, Oltz EM, Whelan SPJ et al. SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;119(1):e2111400119. DOI: 10.1073/pnas.2111400119.
24. Zhong P, Agosto LM, Munro JB, Mothes W. Cell-to-cell transmission of viruses. *Curr Opin Virol.* 2013;3(1):44–50. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.11.004.
25. Mothes W, Sherer NM, Jin J, Zhong P. Virus cell-to-cell transmission. *J Virol.* 2010;84(17):8360–8. DOI: 10.1128/JVI.00443-10.
26. Brimacombe CL, Grove J, Meredith LW, Hu K, Syder AJ, Flores MV et al. Neutralizing antibody-resistant hepatitis C virus cell-to-cell transmission. *J Virol.* 2011;85(1):596–605. DOI: 10.1128/JVI.01592-10.
27. Li H, Zony C, Chen P, Chen BK. Reduced potency and incomplete neutralization of broadly neutralizing antibodies against cell-to-cell transmission of HIV-1 with transmitted founder Envs. *J Virol.* 2017;91(9):e02425–16. DOI: 10.1128/JVI.02425-16.
28. Miao C, Li M, Zheng YM, Cohen FS, Liu SL. Cell-cell contact promotes Ebola virus GP-mediated infection. *Virology.* 2016;488:202–15. DOI: 10.1016/j.virol.2015.11.019.
29. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100–15. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004.
30. Zhong P, Agosto LM, Ilinskaya A, Dorjbal B, Truong R, Derse D et al. Cell-to-cell transmission can overcome multiple donor and target cell barriers imposed on cell-free HIV. *PLoS One.* 2013;8(1):e53138. DOI: 10.1371/journal.pone.0053138.
31. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767–72. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
32. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614–21. DOI: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
33. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–9. DOI: 10.1038/nm1267.
34. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016–35. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
35. 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):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
36. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
37. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
38. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Crit Care Med.* 2020;48(12):1841–4. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004625.
39. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG et al. Coronavirus disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(12):2042–57. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005195.

### Информация об авторах

Лариса Михайловна Сомова – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Светлана Алексеевна Абрамова – младший научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

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

Евгений Владиславович Пустовалов – доктор физико-математических наук, ведущий инженер лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, профессор департамента информационных и компьютерных систем Дальневосточного федерального университета.

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

Михаил Юрьевич Щелканов – доктор биологических наук, доцент, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова; заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета; ведущий научный сотрудник лаборатории морских млекопитающих Национального научного центра морской биологии имени А.В. Жирмунского ДВО РАН.

### Author information

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

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

Svetlana A. Abramova – Junior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0002-2428-3186>

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

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

Evgeny V. Pustovalov – Dr. Sci. (Phys. and Math.), Leading Engineer, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Software and Computer Systems, Far Eastern Federal University.

<http://orcid.org/0000-0003-1036-3975>

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

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

Mikhail Yu. Shchelkanov – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Director of Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University; Leading Researcher, Laboratory of Marine Mammals, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch.

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