

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС, ИММУНИЗИРОВАННЫХ S-БЕЛКОМ SARS-CoV-2

Фомина К.В.^{1,2}, Храмова Т.В.^{1,2}, Терентьев А.С.^{1,2},
Терентьева О.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия

² ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

Резюме. При инфекции, вызванной SARS-CoV-2, атаке могут подвергаться различные органы. Причиной является широкая распространенность в организме ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), служащего рецептором SARS-CoV-2. Однако поражение тканей при инфекции может быть не только результатом их инфицирования вирусом. Показано, что SARS-CoV-2 индуцирует продукцию аутоантител к АПФ2, и их присутствие ассоциировано с тяжелым течением болезни. Селезенка является одной из мишеней при COVID-19. Присутствие АПФ2 на эндотелии синусов красной пульпы селезенки и на резидентных макрофагах CD169⁺ маргинальных зон селезенки делает эти клетки потенциальной мишенью аутоиммунных реакций к АПФ2, запускаемых SARS-CoV-2. Кроме того, антитела к S белку SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с широким спектром белков тканей человека и могут вызывать их повреждение. Наиболее распространенными патологиями селезенки у людей, умерших от COVID-19, являются истощение лимфоцитов и следующий за этим гемафагоцитоз. Так как селезенка играет фундаментальную роль в регуляции иммунного ответа, то ее поражение при COVID-19 может быть одной из причин иммунных нарушений, связанных с тяжелым течением болезни. Для проверки гипотезы аутоиммунной природы COVID-19 нами была разработана неинфекционная экспериментальная модель аутоиммунного полиорганного поражения, вызванного иммунизацией S-белком SARS-CoV-2. Целью данной работы было изучить состояние селезенки у крыс с индуцированным полиорганном поражением, вызванным иммунизацией S-белком SARS-CoV-2, а также влияние предшествующего аутоиммунного заболевания на тяжесть повреждений селезенки, вызываемых иммунным ответом против S-белка. Интактных крыс Wistar и крыс Wistar с завершённым экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом иммунизировали S-белком в составе неполного адьюванта Фрейнда (НАФ). Контрольные крысы получили инъекцию НАФ. У крыс, иммунизированных S-белком SARS-CoV-2, не выявлено изменения количества вторичных фолликулов в селезенке. Однако в селезенке крыс с ранее индуцированным аутоиммунным энцефаломиелитом, иммунизация S-белком SARS-CoV-2 вызвала значимое снижение количества вторичных фолликулов относительно контрольной группы. В обеих группах, иммунизированных S-белком, выявлены от-

Адрес для переписки:

Фомина Ксения Владимировна
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный
университет»
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Университетская, 1.
Тел./факс: 8 (3412) 91-64-26.
E-mail: fomiksa@yandex.ru

Address for correspondence:

Kseniya V. Fomina
Udmurt State University
1 Universitetskaya St
Izhevsk
426034 Russian Federation
Phone/fax: +7 (3412) 91-64-26.
E-mail: fomiksa@yandex.ru

Образец цитирования:

К.В. Фомина, Т.В. Храмова, А.С. Терентьев,
О.С. Терентьева «Гистологический анализ селезенки
крыс, иммунизированных S-белком SARS-CoV-2»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 3. С. 463-470.
doi: 10.46235/1028-7221-16599-HAO

© Фомина К.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

K.V. Fomina, T.V. Khramova, A.S. Terentiev, O.S. Terentieva
“Histological analysis of the spleen of rats immunized with
SARS-CoV-2 S protein”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3,
pp. 463-470.
doi: 10.46235/1028-7221-16599-HAO

© Fomina K.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16599-HAO

ложение гемосидерина и гиперплазия макрофагов маргинальных зон белой пульпы. Таким образом, иммунизация S-белком SARS-CoV-2 вызывает в селезенке крыс изменения похожие на те, что выявляются у больных умерших от COVID-19. Повреждения селезенки более разнообразны и выражены у крыс с предшествующим экспериментальным энцефаломиелитом.

Ключевые слова: S белок SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент 2, селезенка, зародышевые центры, гемосидерин, гиперплазия макрофагов селезенки

HISTOLOGICAL ANALYSIS OF THE SPLEEN OF RATS IMMUNIZED WITH SARS-CoV-2 S PROTEIN

Fomina K.V.^{a, b}, Khramova T.V.^{a, b}, Terentiev A.S.^{a, b}, Terentieva O.S.^a

^a Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation

^b Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

Abstract. SARS-CoV-2 infection can lead to pathological disorders in various organs due to the ubiquitous of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which serves as a receptor for SARS-CoV-2. However, tissue damage may not only be the result of viral infection. SARS-CoV-2 has been shown to induce the production of autoantibodies to ACE2, and their presence is associated with disease severity. The spleen is one of the targets for COVID-19. The presence of ACE2 in the red pulp sinus endothelium cells of the spleen and in tissue-resident CD169⁺ macrophages positioned in the splenic marginal zone makes these cells a potential target of autoimmune reactions to ACE2 triggered by SARS-CoV-2. In addition, antibodies to the SARS-CoV-2 S protein cross-react with a wide range of human tissue proteins and can cause tissue damage. The most common splenic pathologies in deceased COVID-19 patients are lymphocyte depletion and subsequent hemophagocytosis. Since the spleen plays a fundamental role in the immune response regulation, splenic damage could be one of the causes of immune perturbations associated with severe COVID-19. To test the hypothesis of the autoimmune nature of COVID-19, we developed a non-infectious experimental model of autoimmune multiorgan damage caused by immunization with SARS-CoV-2 S protein. The purpose of this work was to study the spleen in rats with induced multiorgan damage caused by immunization with SARS-CoV-2 S protein, as well as the influence of pre-existing autoimmune disease on the severity of splenic damage caused by an immune response against S protein. Intact Wistar rats and Wistar rats with completed experimental autoimmune encephalomyelitis were immunized with S protein in incomplete Freund's adjuvant (IFA). Control rats received an injection of IFA. No changes were detected in the secondary follicles number in the spleen of rats immunized with the SARS-CoV-2 S protein. However, in the spleen of rats with previously induced autoimmune encephalomyelitis, immunization with SARS-CoV-2 S protein caused a significant decrease in the number of secondary follicles relative to the control group. Hemosiderin deposits and macrophage hyperplasia of the marginal zones of the white pulp were detected in both groups immunized with S protein. Thus, immunization with the S protein of SARS-CoV-2 causes changes in the spleen of rats similar to those detected in patients who died from COVID-19. Damage to the spleen is more varied and pronounced in rats with previous experimental encephalomyelitis.

Keywords: SARS-CoV-2 S protein, angiotensin-converting enzyme 2, spleen, germinal centers, hemosiderin, splenic macrophage hyperplasia

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FEWS-2024-0002).

Введение

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, поражает преимущественно дыхательную систему. В то же время у больных COVID-19 людей описано

поражение нереспираторных органов [7], в том числе манифестирующие клинически. Характер и механизмы повреждений тканей и органов при COVID-19 до конца не ясны.

Селезенка является одной из мишеней при COVID-19. В селезенке обнаружена экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) – рецептора, через который SARS-CoV-2 проникает в клетки. АПФ2 найден на эндотелии

синусов красной пульпы селезенки [6] и на резидентных макрофагах CD169⁺ маргинальных зон селезенки [5]. В ряде исследований был показан тропизм коронавирусов к селезенке. Было продемонстрировано присутствие вирусных белков в селезенке (например, белка нуклеокапсида) [5].

Наиболее распространенными патологиями селезенки у людей, умерших от COVID-19, являются истощение лимфоцитов и следующий за этим гемафагоцитоз [7]. Так как селезенка играет фундаментальную роль в регуляции иммунного ответа, то ее поражение при COVID-19 может быть одной из причин иммунных нарушений, связанных с тяжелым течением болезни [9].

Причины поражения селезенки при COVID-19 до конца не ясны, предполагается, что они обусловлены несколькими механизмами, включая прямую атаку вируса, цитокин-опосредованный иммунный патогенез, микрососудистую дисфункцию и апоптоз лимфоцитов [10]. Нельзя исключить, что причина поражения селезенки при коронавирусной инфекции имеет аутоиммунную природу. Получены убедительные данные, что в патогенез COVID-19 вовлечены аутоиммунные механизмы [11]. У больных найден синдром Гийена–Барре, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка [11]. Развитие аутоиммунных проявлений объясняют в основном молекулярной мимикрией между белками вируса и белками организма [11], но предложены и альтернативные механизмы. Так, McMillan и соавт. предложили теорию, согласно которой SARS-CoV-2 индуцирует аутоиммунную реакцию против рецептора АПФ2 [12]. Аутоантитела против АПФ2 могут появляться при инфекции SARS-CoV-2 как антиидиотипические к антителам против S-белка SARS-CoV-2 [1]. Присутствие АПФ2 на эндотелии синусов красной пульпы селезенки и на резидентных макрофагах CD169⁺ маргинальных зон селезенки делает эти клетки потенциальной мишенью аутоиммунных реакций к АПФ2, запускаемых SARS-CoV-2.

Для проверки гипотезы аутоиммунной природы COVID-19 нами была разработана неинфекционная экспериментальная модель аутоиммунного полиорганного поражения, вызванного иммунизацией S-белком SARS-CoV-2.

Целью данной работы было изучить состояние селезенки у крыс с индуцированным полиорганном поражением, вызванным иммунизацией S-белком SARS-CoV-2, а также влияние предсуществующего аутоиммунного заболевания на тяжесть повреждений селезенки, вызываемых иммунным ответом против S-белка.

Материалы и методы

Крысы Wistar (Питомник лабораторных животных «Рапполово», Россия) были разделены на 3 группы. Первая группа – интактные крысы (n = 6), была иммунизирована S-белком SARS-CoV-2 (AcroBiosystems, США) (20 мкг/крысу) в неполном адьюванте Фрейнда (НАФ) (InvivoGen, США), вторая группа – крысы с завершенным экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) (n = 4), также была иммунизирована S-белком SARS-CoV-2 в НАФ. ЭАЭ у этих животных вызывали за 6 недель до иммунизации S-белком SARS-CoV-2. Для этого крысам внутрикожно вводили основной белок миелина крысы (100 мкг/крысу) в модифицированном полном адьюванте Фрейнда (200 мкг *Mycobacterium Butyricum*/крысу). У всех крыс наблюдались клинические проявления ЭАЭ в виде параличей одной или двух конечностей. Третья группа – контрольные крысы (n = 4), получила инъекцию НАФ.

Через 10 недель после иммунизации S-белком SARS-CoV-2 или инъекции НАФ крыс подвергали эвтаназии, извлекали селезенку, готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. На поперечных срезах селезенки подсчитывали количество вторичных фолликулов (фолликулы с зародышевыми центрами), оценивали наличие или отсутствие гиперплазии макрофагов маргинальных зон селезенки, которую выражали «+/-», проводили оценку отложений гемосидерина, которую выражали в баллах – 0 – единичные включения; 1 – редкие диффузные отложения; 2 – диффузное и очаговое распределение пигмента; 3 – многочисленные диффузные отложения и очаговые скопления пигмента. Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 8.4.3. Достоверность различий оценивали с помощью критерия ANOVA, тест Краскела–Уоллиса. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У крыс, иммунизированных S-белком, выявлена альвеолярная гиперплазия, лимфоцитарная инфильтрация легких и повреждение щеточной каймы проксимальных канальцев почек, свидетельствующее о развитии аутоиммунного поражения органов. Результаты гистологического анализа селезенки крыс трех исследуемых групп представлены в таблице 1.

У крыс, иммунизированных S-белком SARS-CoV-2, не выявлено изменения количества вторичных фолликулов в селезенке. Однако у крыс с ранее индуцированным ЭАЭ, иммунизация S-белком SARS-CoV-2 вызвала значимое сни-

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ В СЕЛЕЗЕНКЕ КРЫС, ИММУНИЗИРОВАННЫХ S-БЕЛКОМ SARS-CoV-2

TABLE 1. CHANGES IN THE SPLEEN OF RATS IMMUNIZED WITH SARS-CoV-2 S PROTEIN

Интактные крысы, иммунизированные S-белком в НАФ Intact rats immunized with S protein/IFA			
	Селезенка Spleen		
	Зародышевые центры Germinal centers	Гемосидерин, баллы Hemosiderin	Гиперплазия макрофагов МЗ Hyperplasia of macrophages of the MZ
1	2,17	2	–
2	6,83	0	+
3	4,50	1	–
4	5,67	1	–
5	10,67	0	+
6	7,67	0	+
M±SD	6,25±2,90	0,67±0,82	
Крысы с ЭАЭ, иммунизированные S белком в НАФ EAE rats immunized with S protein/IFA			
7	5,50	2	+
8	1,80	1	+
9	3,33	2	–
10	1,17	3	+
M±SD	2,95±1,93* p = 0,045	2,00±0,82* p = 0,0094	
Контрольная группа (инъекция НАФ) Control group (IFA injection)			
11	7,83	0	–
12	7,33	0	–
13	8,17	0	–
14	5,33	0	–
M±SD	7,17±1,27	0	

Примечание. Пигмент гемосидерин: 0 – единичные включения; 1 – редкие диффузные отложения; 2 – диффузное и очаговое распределение; 3 – многочисленные диффузные отложения и очаговые скопления пигмента. Гиперплазия макрофагов МЗ: наличие/отсутствие – «+/-». МЗ – маргинальная зона; НАФ – неполный адъювант Фрейнда; ОБМ – основной белок миелина; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * – достоверно относительно контрольной группы, ANOVA, тест Краскела–Уоллиса.

Note. Pigment hemosiderin: 0, single inclusions; 1, rare diffuse deposits; 2, diffuse and focal distribution; 3, numerous diffuse deposits and focal accumulations of pigment. Hyperplasia of macrophages of the MZ: presence/absence – «+/-». MZ, marginal zone; IFA, Incomplete Freund's adjuvant; MBP, myelin basic protein; M, mean; SD, standard deviation; *, statistically significant, relative to the control group, ANOVA, Kruskal-Wallis test.

жение количества вторичных фолликулов в селезенке относительно контрольной группы, получившей НАФ (табл. 1, рис. 1Б). В нескольких посмертных исследованиях лимфоидных органов пациентов, умерших от COVID-19, было описано отсутствие зародышевых центров в лимфоузлах и селезенках [3, 8]. В редких случаях, когда зародышевые центры лимфоузлов удавалось обнаружить, они имели небольшой размер и были гипопластическими [3].

В селезенке крыс с ранее индуцированным ЭАЭ, иммунизация S-белком вызвала также обширные отложения гемосидерина и макрофаги, нагруженные гемосидерином (табл. 1, рис. 1В, Г). Избыточное количество гемосидерина в селезенке наблюдается при снижении эритропоэза (меньшая потребность в железе) или при быстром разрушении эритроцитов при гемолитических анемиях (увеличение запасов железа), например, вызванных иммуноопосредованными гемолитическими анемиями [2]. Отложения ге-

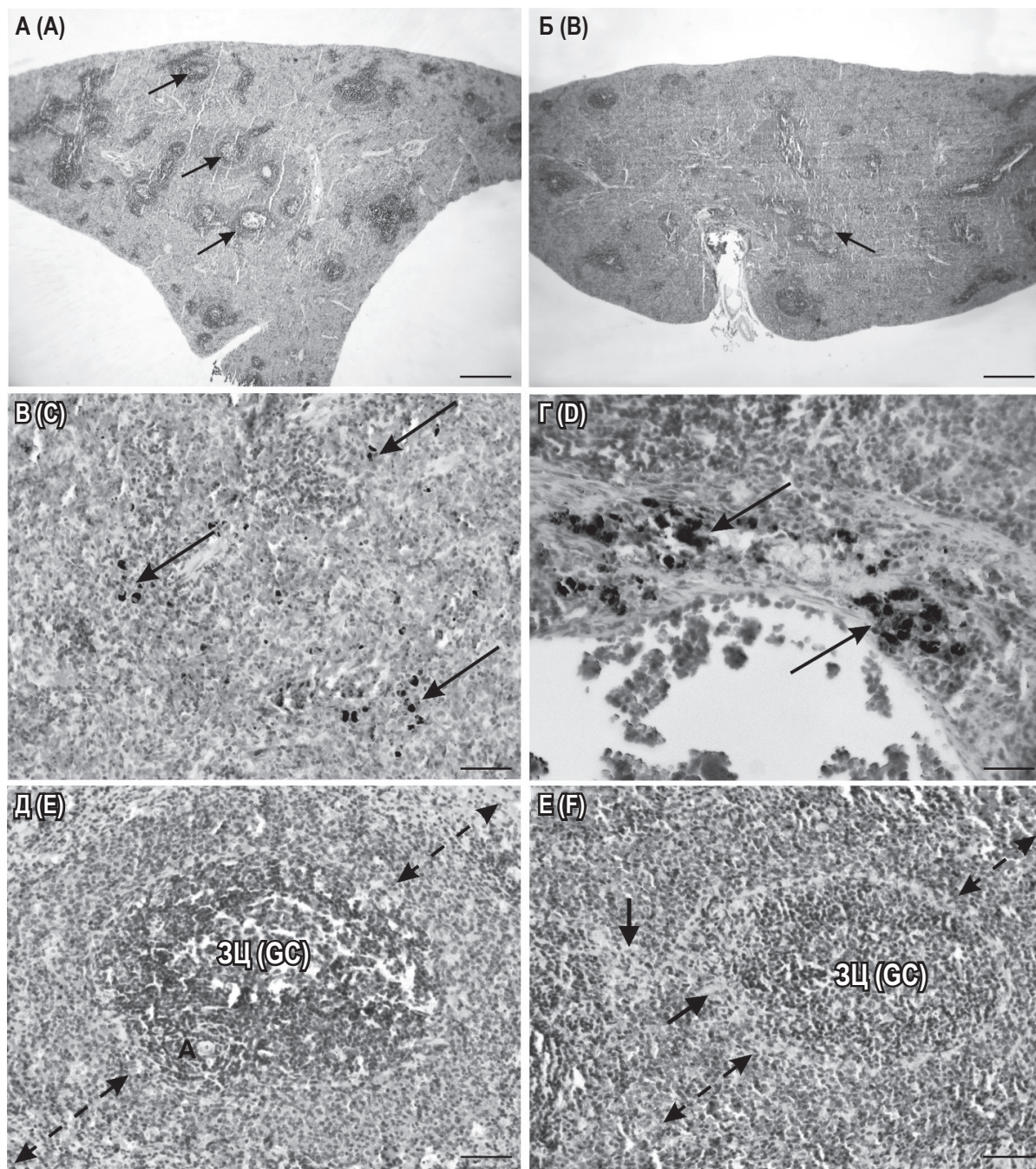


Рисунок 1. Поперечные срезы селезенки крыс

Примечание. А – контрольная крыса (вторичные фолликулы выделены стрелками). Б – крыса, иммунизированная S-белком SARS-CoV-2 после предварительной индукции ЭАЭ. В – участок красной пульпы крыс с диффузным распределением гемосидерина (стрелки). Г – очаговое распределение гемосидерина (стрелки). Д – участок белой пульпы контрольной крысы, гиперплазии макрофагов в маргинальной зоне не выявлено. Е – участок белой пульпы крысы, иммунизированной S-белком SARS-CoV-2, отмечена гиперплазия макрофагов в маргинальной зоне (стрелки). Пунктирными стрелками отмечены маргинальные зоны. ЗЦ – зародышевый центр. Длина масштабной линии А, Б – 555 мкм. В, Г, Д, Е – 45 мкм. Окраска гематоксилин, эозин.

Figure 1. Cross sections of the rat spleen

Note. A, a control rat (secondary follicles are indicated by arrows). B, a rat immunized with SARS-CoV-2 S protein after preliminary induction of EAE. C, an area of the red pulp of rats with a diffuse distribution of hemosiderin (arrows). D, focal hemosiderin deposits (arrows). E, an area of the white pulp of a control rat; no hyperplasia of macrophages was detected in the marginal zone; F – an area of the white pulp of a rat immunized with SARS-CoV-2 S protein, with macrophage hyperplasia in the marginal zone (arrows). Dotted arrows indicate marginal zones. GC – germinal center. Scale bar in A, B – 555 μm ; in C, D, E, F – 45 μm . Hematoxylin-eosin staining.

мосидерина в тканях являются также следствием геморрагий, ассоциированных с острым воспалением. Prilutskiy и соавт. задокументировали случай пациента, умершего от COVID-19, у которого наряду с истощением белой пульпы наблюдался гемофагоцитоз – в селезенке пациента были выявлены многочисленные макрофаги, нагруженные гемосидерином, что указывает на предшествующий фагоцитоз эритроцитов [13].

В обеих группах, иммунизированных S-белком, выявлена гиперплазия макрофагов, расположенных на внутреннем крае маргинальных зон белой пульпы, прилегающих к периартериолярной лимфоидной муфте и фолликулам (табл. 1, рис. 1Е). Эта субпопуляция макрофагов селезенки известна как маргинальные металлофильные макрофаги, они экспрессируют CD169 и, как известно, несут рецептор АПФ2 [5].

Заключение

Таким образом, изменения в селезенке крыс, иммунизированных S-белком SARS-CoV-2, похожи на те, что выявляются у больных COVID-19. Наиболее ярко эти изменения проявились у крыс, имевших аутоиммунное заболевание (аутоиммунный энцефаломиелит) до иммунизации S-белком. Результаты исследований последних лет показывают, что у пациентов с рассеянным склерозом не обнаружен повышенный риск заражения COVID-19 [4], а риск тяжелых исходов от

COVID-19 аналогичен тому, который наблюдается у населения в целом [15]. Тем не менее связь между рассеянным склерозом и COVID-19 описана. Показано, что SARS-CoV-2 может увеличить частоту рецидивов у пациентов с рассеянным склерозом [16], а вакцинация против COVID-19 может индуцировать рассеянный склероз посредством перекрестно-реактивных CD4⁺T-клеток, распознающих S-белок SARS-CoV-2 и пептиды миеллина [14]. Мы не нашли описаний изменения селезенки у больных рассеянным склерозом после перенесенной коронавирусной инфекции, а также в моделях на животных. Наше исследование демонстрирует развитие изменений в селезенке, ассоциированных с иммунным ответом против S-белка SARS-CoV-2, и усугубление изменений селезенки предшествующим экспериментальным энцефаломиелитом.

Механизм развития выявленных в селезенке изменений в настоящий момент до конца не ясен. Однако изменения в селезенке в ответ на иммунизацию S-белком в отсутствие вируса указывает на их аутоиммунную природу. Полученные результаты позволяют ожидать, что разработанная нами новая неинфекционная экспериментальная модель повреждения органов, вызванного иммунизацией S-белком SARS-CoV-2, является многообещающим инструментом для исследования механизмов мультиорганный поражения, вызываемого SARS-CoV-2.

Список литературы / References

1. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., Liu J., Harville T.O. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*, 2021, Vol. 16, no. 9, e0257016. doi: 10.1371/journal.pone.0257016.
2. Boes K.M., Durham A.C. Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System. In: Pathologic Basis of Veterinary Disease (Sixth Edition), Chapter 13 – Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System. Ed. J. F. Zachary, Mosby, 2017, pp. 724-804.e2.
3. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E., Ahuja S., Beasley M.B., Albrecht R., Hernandez T., Stock A., Zhao Z., AlRasheed M.R., Chen J., Li L., Wang D., Corben A., Haines G.K. 3rd, Westra W.H., Umphlett M., Gordon R.E., Reidy J., Petersen B., Salem F., Fiel M.I., El Jamal S.M., Tsankova N.M., Houldsworth J., Mussa Z., Veremis B., Sordillo E., Gitman M.R., Nowak M., Brody R., Harpaz N., Merad M., Gnjatic S., Liu W.C., Schotsaert M., Miorin L., Aydilto Gomez T.A., Ramos-Lopez I., Garcia-Sastre A., Donnelly R., Seigler P., Keys C., Cameron J., Moultrie I., Washington K.L., Treatman J., Sebra R., Jhang J., Firpo A., Lednicky J., Paniz-Mondolfi A., Cordon-Cardo C., Fowkes M.E. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod. Pathol.*, 2021, Vol. 34, no. 8, pp. 1456-1467.
4. Fan M., Qiu W., Bu B., Xu Y., Yang H., Huang D., Lau A.Y., Guo J., Zhang M.N., Zhang X., Yang C.S., Chen J., Zheng P., Liu Q., Zhang C., Shi F.D. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2020, Vol. 7, no. 5, e787. doi: 10.1212/NXI.0000000000000787.
5. Feng Z., Diao B., Wang R., Wang G., Wang C., Tan Y., Liu L., Wang C., Liu Y., Liu Y., Yuan Z., Ren L., Wu Y., Chen Y. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.27.20045427.
6. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004, Vol. 203, no. 2, pp. 631-637.
7. Hammoud H., Bendari A., Bendari T., Bougmiza I. Histopathological Findings in COVID-19 Cases: A Systematic Review. *Cureus*, 2022, Vol. 14, no. 6, e25573. doi: 10.7759/cureus.25573.

8. Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J., Farmer J.R., Allard-Chamard H., Mahajan V.S., Piechocka-Trocha A., Lefteri K., Osborn M., Bals J., Bartsch Y.C., Bonheur N., Caradonna T.M., Chevalier J., Chowdhury F., Diefenbach T.J., Einkauf K., Fallon J., Feldman J., Finn K.K., Garcia-Broncano P., Hartana C.A., Hauser B.M., Jiang C., Kaplonek P., Karpell M., Koscher E.C., Lian X., Liu H., Liu J., Ly N.L., Michell A.R., Rassadkina Y., Seiger K., Sessa L., Shin S., Singh N., Sun W., Sun X., Ticheli H.J., Waring M.T., Zhu A.L., Alter G., Li J.Z., Lingwood D., Schmidt A.G., Lichterfeld M., Walker B.D., Yu X.G., Padera R.F. Jr, Pillai S. Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness Specimen Working Group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*, 2020, Vol. 183, no. 1, pp. 143-157.e13.
9. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., Agyekum R.S., Mathew D., Baxter A.E., Vella L.A., Kuthuru O., Apostolidis S.A., Bershaw L., Dougherty J., Greenplate A.R., Pattekar A., Kim J., Han N., Gouma S., Weirick M.E., Arevalo C.P., Bolton M.J., Goodwin E.C., Anderson E.M., Hensley S.E., Jones T.K., Mangalmurti N.S., Luning Prak E.T., Wherry E.J., Meyer N.J., Betts M.R. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 49, eabd7114. doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114.
10. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N., Su X., Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10235, pp. 1517-1520.
11. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2021, Vol. 33, no. 2, pp. 155-162.
12. McMillan P., Uhal B.D. COVID-19 – A theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol.*, 2020, Vol. 7, no. 1, pp. 17-19.
13. Prilutskiy A., Kritselis M., Shevtsov A., Yambayev I., Vadlamudi C., Zhao Q., Kataria Y., Sarosiek S.R., Lerner A., Sloan J.M., Quillen K., Burks E.J. SARS-CoV-2 Infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: an autopsy series with clinical and laboratory correlation. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2020, Vol. 154, no. 4, pp. 466-474.
14. Qiu Y., Batruch M., Naghavian R., Jelcic I., Vlad B., Hilty M., Ineichen B., Wang J., Sospedra M., Martin R. Covid-19 vaccination can induce multiple sclerosis via cross-reactive CD4⁺ T cells recognizing SARS-CoV-2 spike protein and myelin peptides. *Mult. Scler.*, 2022, Vol. 28, no. 3S, 776.
15. Salter A., Halper J., Bebo B., Kanellis P., Costello K., Cutter G., Newsome S., Li D., Fox R., Rammohan K., Cross A. COViMS Registry: Clinical characterization of SARS-CoV-2 infected multiple sclerosis patients in North America. *Mult. Scler.*, 2020, Vol. 26, no. 3S, 97, LB1242: MSVirtual 2020 – 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11-13, 2020.
16. Topolski M., Soti V. Effects of COVID-19 on multiple sclerosis relapse: a comprehensive review. *Int. J. Med. Stud.*, 2022, Vol. 10, no. 2, pp. 192-201.

Авторы:

Фомина К.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

Храмова Т.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

Authors:

Fomina K.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Senior Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

Khramova T.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

Терентьев А.С. — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия.

Terentiev A.S., Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

Терентьева О.С. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия

Terentieva O.S., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation

Поступила 26.03.2024
Принята к печати 30.03.2024

Received 26.03.2024
Accepted 30.03.2024