



Иммунологические особенности течения острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов

М. Л. Доценко¹, Е. Г. Фомина², И. Я. Гуцалюк³, Е. Е. Григорьева²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

³Городская клиническая инфекционная больница, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить и оценить иммунологические особенности у иммунокомпетентных пациентов с острой цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Материалы и методы. В исследование было включено 23 иммунокомпетентных взрослых пациента с острой цитомегаловирусной инфекцией; у 4 из них имели место тромботические осложнения. Контрольная группа состояла из 10 здоровых доноров. Во всех образцах крови проведены исследования методами проточной цитометрии иммунофенотипирования клеток периферической крови. У всех пациентов проверяли содержание антиген-специфических клеток.

Результаты. Все пациенты имели положительные тесты ПЦР ДНК цитомегаловируса. Содержание активированных Т-клеток у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромботическими осложнениями в 7,7 раза выше ($p < 0,001$), чем у условно здоровых пациентов (медианы показателей: 36,02 % (31,01; 47,92) и 4,68 % (3,39; 5,25) соответственно). Содержание гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток (Г-МЛСК) у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами превышает аналогичный показатель в группе здоровых добровольцев в 8,3 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей составили 0,38 % (0,24; 0,54) и 0,05 % (0,03; 0,07) соответственно). Количество регуляторных Т-клеток у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами было снижено в 3,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых добровольцев (медианы показателей: 0,79 % (0,57; 1,09) и 2,45 % (2,01; 3,86) соответственно). Иммунофенотипирование CD3+ клеток показало тенденцию к увеличению доли более зрелых клеток, а именно клеток эффекторной памяти (ТЕМ) и терминально-дифференцированных клеток памяти (ТЕМ RA) при уменьшении процента «наивных» клеток.

Заключение. Высокий уровень антиген-специфического Т-клеточного ответа и низкое содержание Т-регуляторных клеток могут говорить о недостаточном контроле пролиферации Т-цитотоксических лимфоцитов, что может способствовать длительной персистенции вируса и развитию хронического воспаления стенки сосуда, что требует дальнейшего изучения. Таким образом, у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией появляется дополнительный фактор риска тромбоза, что необходимо учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: цитомегаловирус, острая цитомегаловирусная инфекция, иммунокомпетентный пациент, тромботические осложнения, иммунологические особенности

Вклад авторов. Доценко М.Л.: концепция, идея и дизайн исследования, проверка содержания статьи, обсуждение и коррекция выводов, утверждение рукописи для публикации; Фомина Е.Г., Григорьева Е.Е.: лабораторное иммунологическое сопровождение с получением экспериментальных данных; Гуцалюк И.Я.: отбор группы наблюдения, сбор материалов, создание электронной базы данных, обзор мировой литературы по теме публикации, подготовка статьи к публикации, обсуждение выводов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научного проекта ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016–2020 гг., подпрограммы «Инфекции и биологическая безопасность».

Для цитирования: Доценко МЛ, Фомина ЕГ, Гуцалюк ИЯ, Григорьева ЕЕ. Иммунологические особенности течения острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):56–62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-07>

Immunological features of acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients

Marina L. Dotsenko¹, Elena G. Fomina², Ihar Ya. Hutsaliuk³, Elena E. Grigorieva²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

³City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To identify and evaluate immunological features in immunocompetent patients with acute cytomegalovirus infection (CMVI).

Materials and methods. Thirty-three immunocompetent adult patients with acute cytomegalovirus infection were included in the study; 4 of them had thrombotic complications. The control group consisted of 10 healthy donors. All 33 blood samples were tested by flow cytometry. The content of antigen-specific cells was checked in all patients.

Results. All patients had positive cytomegalovirus DNA PCR tests. The content of activated T cells in patients with acute CMV infection and thrombotic complications is 7.7 times higher ($p < 0.001$) than in conditionally healthy patients (median values: 36.02% (31.01; 47.92) and 4.68% (3.39; 5.25), respectively). The content of granulocytic myeloid suppressor cells (G-MLSC) in patients with acute CMV infection and thrombosis exceeds the same indicator in the group of healthy volunteers by 8.3 times ($p < 0.001$) (median values were 0.38% (0.24; 0.54) and 0.05% (0.03; 0.07) respectively). The number of regulatory T cells in patients with acute CMV infection and thrombosis was reduced by 3.1 times ($p < 0.001$) compared to the same indicator in the group of healthy volunteers (median indicators: 0.79% (0.57; 1.09) and 2.45% (2.01; 3.86), respectively). Immunophenotyping of CD3+ cells showed a tendency to increase the proportion of more mature cells, namely effector memory cells (TEM) and terminally differentiated memory cells (TEM RA) with a decrease in the percentage of “naive” cells.

Conclusion. A high level of antigen-specific T-cell response and a low content of T-regulatory cells may indicate insufficient control of the proliferation of T-cytotoxic lymphocytes, which may contribute to the long-term persistence of the virus and the development of chronic inflammation of the vessel wall, which requires further study. Thus, in patients with acute CMV infection, an additional risk factor for thrombosis appears, which must be taken into account when carrying out therapeutic and diagnostic measures.

Keywords: *cytomegalovirus, acute cytomegalovirus infection, immunocompetent patient, thromboembolic complications, immunological features*

Author contributions. Dotsenko M.L.: concept, idea and design of the study, verification of the content of the article, discussion and correction of the conclusions, approval of the publication. Fomina E.G., Grigorieva E.E.: laboratory immunological support with obtaining experimental data. Gutsalyuk I.Ya.: selection of observation group, collection of materials, creation of electronic database, review of world literature on the topic of publication, preparation of article for publication, discussion of conclusions.

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

Funding. Scientific project “New methods of providing medical care” 2016-2020; subprogramme “Infections and Biosafety”. The research was carried out within the framework of the scientific project of the State Scientific Program “New methods of medical care” 2016-2020, the subprogram “Infections and Biosafety”.

For citation: Dotsenko ML, Fomina EG, Hutsaliuk IYa, Grigorieva EE. Immunological features of acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):56–62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-07>

Введение

Возбудитель ЦМВИ представляет собой ДНК-содержащий вирус из семейства *Herpesviridae*, рода *Cytomegalovirus*, вида *Human herpesvirus 5*. Вирус строго видоспецифичен: вызывает заболевание только у человека, хорошо сохраняется в трансплантируемых органах и тканях [1].

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен во всем мире. Серопозитивность по IgG к ЦМВ, согласно различным данным, может достигать 100 % [2, 3].

При проникновении вируса в организм он способен сохраняться в различных клетках хозя-

ина в латентном состоянии на протяжении всей жизни. Также известно, что ни работа иммунной системы, ни противовирусное лечение не способны избавить организм от вируса. Длительная латентность вируса характеризуется наличием различных эпигенетических модификаций и различных вирусных паттернов с низким уровнем экспрессии генов [4, 5].

Первичное инфицирование ЦМВ у здоровых иммунокомпетентных взрослых и детей происходит чаще всего бессимптомно или проявляется легким мононуклеозоподобным синдромом [6]. Инфицирование происходит путем бытового

контакта с различными биологическими жидкостями носителя, наиболее часто — со слюной. Считается, что из-за низкой концентрации вируса в большинстве сред организма передача его другому человеку происходит лишь при тесных, длительных и часто повторяющихся контактах. Гораздо реже наблюдается инфицирование ЦМВ при гемотрансфузиях, трансплантации органов и костного мозга, незащищенных половых контактах, а также вертикальным механизмом [7].

Взаимодействие ЦМВ и иммунной системы человека многогранно. С одной стороны, латентная ЦМВИ контролируется интерферонами I и II типов, натуральными киллерами (NK), CD8+, CD4+ клетками. С другой стороны, ЦМВ может стимулировать и поддерживать каскад воспалительных реакций, обусловленных различными провоспалительными цитокинами (ФНО- α и др.) [8]. Известно, что ЦМВ имеет несколько эффективных механизмов, позволяющих ему уклоняться от действия иммунной системы хозяина. К ним относят модуляцию рецепторов к NK, а также кодирование Fc-связывающих гликопротеинов, которые связываются с Fc-областью IgG хозяина [9, 10, 11].

На фоне преобладающего количества бессимптомных форм течения и/или течения в виде легкого мононуклеозоподобного синдрома в последнее время появляются сообщения о тяжелых жизнеугрожающих формах ЦМВИ у иммунокомпетентных лиц. Такие состояния могут сопровождаться разнообразными осложнениями: пневмонитом, гепатитом, колитом, цитопеническим синдромом, энцефалитом, миокардитом, длительно сохраняющейся лихорадкой и т. д. [12, 13, 14]. Одним из осложнений течения ЦМВИ является венозная тромбоэмболия различной локализации [15, 16], причем клинически наиболее значимой представляется тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Цель исследования

Оценить иммунологические особенности у иммунокомпетентных пациентов с острой ЦМВИ с тромботическими осложнениями (ТЭЛА) и без них.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный характер в формате «случай – контроль». Обследовано 23 образца периферической крови пациентов с острой ЦМВИ, которые находились на стационарном лечении в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Минска; диагноз ЦМВИ верифицирован обнаружением ДНК вируса в периферической крови. Исследование одобрено

этическим комитетом УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Минска, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. На момент обследования у всех пациентов клинических признаков иммуносупрессивного состояния выявлено не было (исключены ВИЧ-инфекция, аутоиммунная патология, прием цитостатиков, гормонов, онкопатология).

У 4 пациентов на основании клинических, лабораторных и данных компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием верифицирована ТЭЛА. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров крови.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови пациентов с ЦМВИ и здоровых доноров проводилось в лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии на проточном цитометре BD FACSCalibur (BD, США) с программой BD CellQuest™; моноклональные антитела использовались в соответствии с рекомендациями фирм-производителей антител: Lin-маркеры, HLA-DR, CD15, CD3, CD4 (Exbio, Чехия); CD33, CD11b, CD25 (Elabscience, США). Определяли следующие фенотипы клеток иммунной системы: антигенспецифические клетки, экспрессирующие на поверхности ранний вирусный белок ЦМВ pp65: Т-клетки CD3+CMVpp65+; нейтрофилы CD11b+CMVpp65+; гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки (Г-МЛСК) Lin–HLA-DR–CD33+CD11b+CD15+; активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+CD45+; Т-регуляторные клетки CD4+CD25hiCD127–FoxP3+; «наивные» Т-клетки (CD45RA+CD62L+); Т-клетки центральной (TCM, CD45RA–CD62L+), эффекторной (TEM, CD45RA–CD62L–) памяти; пул терминально-дифференцированных лимфоцитов (TEM RA, CD45RA+CD62L–). Данные представлялись в процентах (%) от общего числа лимфоцитов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica», 10 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде Me (25; 75), где Me — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей. Нормальность распределения величин оценивали с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, для сравнения групп данных использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Антигенспецифические клетки (специфичные к антигену вируса pp65) обнаружены у всех пациентов с острой ЦМВИ, что подтверждает формирование клеточного иммунитета у инфицированных пациентов.

Анализ содержания активированных Т-клеток в образцах периферической крови у пациентов с осложненной тромбозами острой ЦМВИ

показал их возрастание в 7,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с условно здоровыми пациентами (медианы показателей: 36,02 % (31,01; 47,92) и 4,68 % (3,39; 5,25) соответственно). У пациентов группы сравнения с неосложненной острой ЦМВИ данный показатель в 8,1 раза ($p < 0,001$) превышал контрольное значение (медианы показателей: 37,71 % (22,71; 49,11) и 4,68 % (3,39; 5,25) соответственно) (рисунок 1).

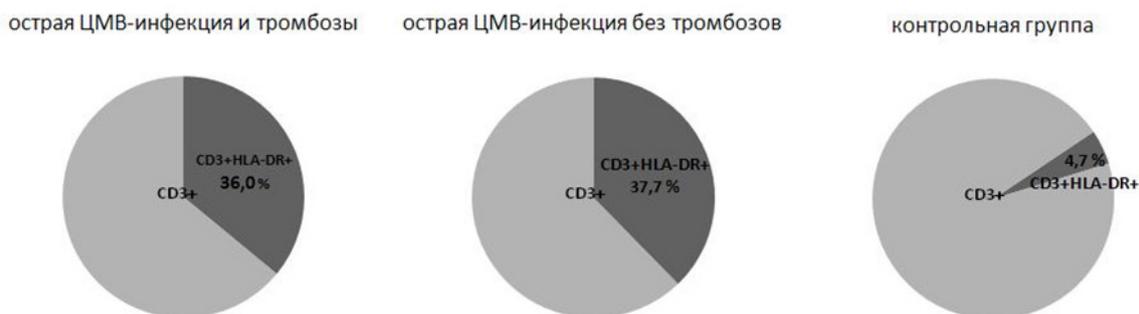


Рисунок 1. Содержание активированных Т-лимфоцитов (в % от общего числа лимфоцитов) в венозной крови у исследованных пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами, с острой ЦМВ-инфекцией без тромбозов и лиц контрольной группы

Figure 1. Content of activated T-lymphocytes (% of the total number of lymphocytes) in venous blood in the studied patients with acute CMV infection and thrombosis, with acute CMV infection without thrombosis and control group subjects

Уровень фенотипически активированных Т-лимфоцитов, представленных в виде CD3⁺HLA-DR⁺CD45⁺, характеризует стадию поздней активации иммунной системы, что по представлениям современной иммунологии отражает способность HLA-DR-положительных клеток представлять антигены иммунной системе и влиять на ответ супрессирующих Т-клеток.

Повышенный уровень лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер поздней активации лимфоцитов (HLA-DR⁺), у пациентов с ЦМВИ по сравнению со здоровыми донорами может свидетельствовать об усилении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа и выраженной активности инфекционного процесса. Вместе с тем различия в группах пациентов с тромбозами и без них отсутствовали.

В результате иммунофенотипирования клеток периферической крови установлено, что содержание Г-МЛСК в крови пациентов с острой ЦМВИ и тромбозами превышает аналогичный показатель в группе здоровых добровольцев в 8,3 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей составили 0,38 % (0,242; 0,536) и 0,05 % (0,028; 0,071) соответственно), а у пациентов с ЦМВ-инфекцией без тромбозов — в 8,6 раза ($p < 0,001$)

(медианы показателей составили 0,40 % (0,157; 0,55) и 0,05 % (0,028; 0,071); при этом статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения не наблюдалось (рисунок 2).

Учитывая способность Г-МЛСК подавлять пролиферацию и вызывать анергию Т-клеток и ингибировать функциональную активность антигенпрезентирующих клеток, можно предположить, что Г-МЛСК также играют важную роль в хронизации ЦМВИ.

Анализ количества регуляторных Т-клеток в образцах периферической крови не выявил статистически значимых различий в их содержании в основной группе и группе сравнения. У пациентов с острой ЦМВИ и тромбозами наблюдалось снижение количества регуляторных Т-клеток в 3,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев (медианы показателей: 0,79 % (0,57; 1,09) и 2,45 % (2,005; 3,845) соответственно). У пациентов с неосложненной острой ЦМВИ данный показатель также был снижен по сравнению с контрольным значением в 3,6 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей: 0,68 % (0,21; 1,03) и 2,45 % (2,005; 3,845) соответственно).

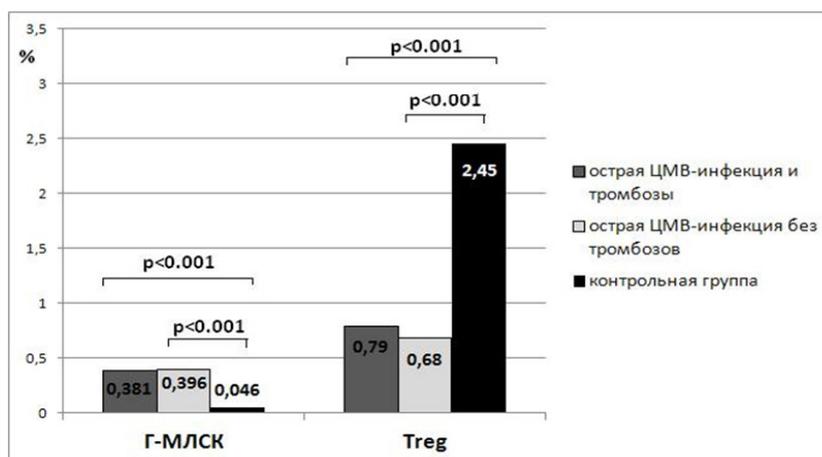


Рисунок 2. Содержание Г-МЛСК и регуляторных Т-клеток (в % от общего числа лимфоцитов) в венозной крови у исследованных пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами, острой ЦМВ-инфекцией без тромбозов и контрольной группы, представленное в % от лейкоцитов
 Figure 2. Content of G-MLSCs and regulatory T-cells (% of the total number of lymphocytes) in venous blood of the studied patients with acute CMV infection and thrombosis, acute CMV infection without thrombosis and control group, presented in % of leukocytes

Результаты иммунофенотипирования CD3+ клеток в исследованных образцах крови позволили установить некоторые закономерности в распределении Т-клеток по стадиям дифференцировки. При имевшей место индивидуальной вариабельности в соотношении анализируемых клеточных субпопуляций тем не менее можно проследить тенденцию к увеличению доли более зрелых клеток (TEM, TEM RA) при уменьшении процента «наивных» клеток.

При анализе среднегрупповых показателей (рисунок 3) установлено, что содержание «наивных» клеток у пациентов с острой ЦМВИ статистически значимо снижено по сравнению с контрольной группой: в 3,2 раза ($p < 0,001$) при неосложненном тромбозами течении (медианы показателей: 13,20 % (3,8; 28,1) и 41,90 % (34,6; 46,8) соответственно) и в 3,1 раза ($p = 0,03$) в случае ЦМВИ, сопровождающейся тромботическими

нарушениями (медианы показателей: 13,60 % (9,2; 17,0) и 41,90 % (34,6; 46,8) соответственно). Изменения в содержании субпопуляций ТСМ-клеток носили аналогичный характер, но были менее выражены: процент клеток был снижен относительно контрольного показателя в 1,7 и 1,5 раза ($p = 0,005$) соответственно. Приблизительно двукратное увеличение относительного количества по сравнению с контрольным значением (17,30 % (16,3; 21,4)) наблюдалось для субпопуляции клеток эффекторно-памяти (TEM) как в основной группе пациентов (35,00 % (30,1; 42,9)), так и в группе сравнения (41,70 % (23,4; 61,2)). У пациентов с ЦМВИ и тромбозами было отмечено более выраженное увеличение содержания терминально-дифференцированных клеток по сравнению с пациентами, у которых ЦМВИ не сопровождалась развитием тромботических осложнений (в 3,1 раза ($p = 0,025$) и 2,2 раза ($p = 0,028$)).

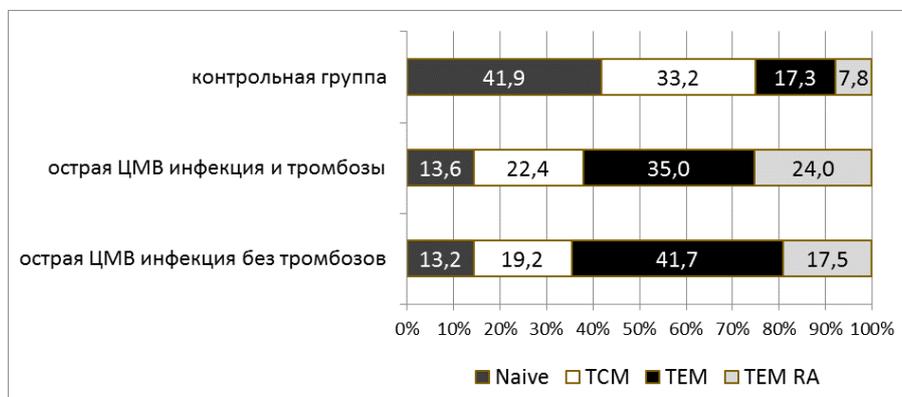


Рисунок 3. Процентное содержание CD3+ Т-клеток (в % от общего числа лимфоцитов), находящихся на разных стадиях дифференцировки, в исследованных группах
 Figure 3. Percentage of CD3+ T-cells (% of the total number of lymphocytes) at different stages of differentiation in the studied groups

Обсуждение

Многокомпонентность и сложные взаимосвязи между отдельными компонентами иммунной системы не дают возможности однозначной трактовки полученных результатов. С другой стороны, количество наблюдений недостаточно для получения строгих, статистически обоснованных выводов. Вместе с тем исключение иных возможных причин тромбозов позволяет осторожно предположить как наличие прямой связи острой ЦМВИ с венозным тромбозом (в нашем случае — ТЭЛА), так и участие иммунных механизмов в их формировании; триада «острая ЦМВИ — иммунная дисфункция — венозный тромбоз» активно исследуется [17].

Г-МЛСК, как известно, играют важную роль в модуляции воспалительных процессов за счет подавления функции CD4+ или CD8+ Т-клеток. Повышенное содержание данной клеточной субпопуляции может в последующем приводить к подавлению иммунного ответа у инфицированных ЦМВ пациентов. В то же время усиление супрессивной активности Г-МЛСК в определенной мере можно рассматривать и как адаптивную реакцию, направленную на ограничение ЦМВ-индуцированного Т-клеточного ответа с целью минимизации возможного повреждения тканей [18, 19].

Для ЦМВ по сравнению с другими патогенами характерен относительно высокий вклад Т-клеточного звена иммунитета в распознавание цитомегаловирусных антигенов, что обуславливает важную роль регуляторных Т-клеток в иммунной регуляции при данной инфекции. Так, например, показано, что снижение количества регуляторных Т-клеток приводит к усилению эффекторного Т-клеточного ответа на антиген pp65 ЦМВ [20]. В свою очередь, избыточная активность эффекторных Т-клеток рассматривается как одно из пусковых звеньев, запускающих повреждение эндотелиальных клеток и опосредующих развитие

воспалительных процессов в стенке сосудов [21], приводящих в последующем к тромбозам.

Гетерогенность субпопуляционного распределения присутствует во всех исследованных группах, при этом наиболее отчетливо она заметна среди пациентов с неосложненной ЦМВИ. Это может объясняться различными адаптивными функциональными возможностями организма, которые формируют индивидуальные приспособительные реакции к вирусной персистенции и функциональную готовность иммунной системы к антигенной нагрузке.

Увеличение у пациентов с острой ЦМВИ количества эффекторных и терминально-дифференцированных Т-лимфоцитов памяти (TEM, TEM RA) может способствовать длительному сохранению активности и способности синтезировать цитотоксические молекулы, несмотря на терминальную степень дифференцировки [19, 22]. Снижение количества «наивных» Т-лимфоцитов может также в определенной мере вносить свой вклад в уменьшение образования субпопуляции так называемых индуцированных регуляторных клеток, образование которых происходит на периферии за счет антигенной активации из «наивных» Т-клеток [24].

Заключение

Высокий уровень антиген-специфического Т-клеточного ответа и низкое содержание Т-регуляторных клеток могут говорить о недостаточном контроле пролиферации Т-цитотоксических лимфоцитов, что может способствовать длительной персистенции вируса и развитию хронического воспаления стенки сосуда, что требует дальнейшего изучения. Мы предполагаем, что у пациентов с острой ЦМВИ появляется дополнительный независимый фактор риска тромбоза, что необходимо учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Список литературы / References

1. Diaverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiology Spectrum*. 2016 Aug;4(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>
2. Fowler K, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, Grys M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health*. 2022 Sep 1;22(1):1659. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13971-7>
3. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One*. 2018 Jul 25;13(7):e0200267. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200267>
4. Shnyder M, Nachshon A, Krishna B, Poole E, Boshkov A, Binyamin A, et al. Defining the transcriptional landscape during cytomegalovirus latency with single-cell RNA sequencing. *mBio*. 2018 Mar 13;9(2):e00013-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00013-18>
5. DiNardo AR, Netea MG, Musher DM. Postinfectious epigenetic immune modifications - a double-edged sword. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):261-270. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2028358>
6. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: a single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother*. 2019 Jun;25(6):431-436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.012>
7. Yamada N, Kaneko M, Yang L, Matsuzawa S, Minematsu T, Kodama Y. Cell-mediated and humoral immune responses to human cytomegalovirus in pregnant women with vertically transmitted infection following primary infection: A case report. *J Infect Chemother*. 2023 Nov;29(11):1071-1074. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.07.004>

8. Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: an intricate interplay with the host immune response. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 31;10:130. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00130>
9. Lam VC, Lanier LL. NK cells in host responses to viral infections. *Curr Opin Immunol.* 2017 Feb;44:43-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.11.003>
10. Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, Fielding CA, Stanton RJ, Wang EY. HCMV-encoded NK modulators: lessons from in vitro and in vivo genetic variation. *Front Immunol.* 2018 Oct 1;9:2214. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02214>
11. Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The roles of host and viral antibody Fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. *Front Immunol.* 2019 Sep 6;10:2110. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02110>
12. Basinger J, Kapp ME. Cytomegalovirus pneumonia presenting as pulmonary nodules. *Autops Case Rep.* 2021 Oct 21;12:e2021362. DOI: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2021.362>
13. Lefevre L, Schibler M, Lalive PH. Elsberg syndrome secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient: a case report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Dec 23;10(2):e200079. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200079>
14. Gugliesi F, Pasquero S, Griffante G, Scutera S, Albano C, Pacheco SFC, et al. Human cytomegalovirus and autoimmune diseases: where are we? *Viruses.* 2021 Feb 8;13(2):260. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13020260>
15. Paran Y, Shalev V, Steinvil A, Justo D, Zimmerman O, Finn T, et al. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study. *Ann Hematol.* 2013 Jul;92(7):969-974. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1715-3>
16. Walter G, Richert Q, Ponnampalam A, Sharma A. Acute superior mesenteric vein thrombosis in the setting of cytomegalovirus mononucleosis: a case report and review of the literature. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jul;21(7):e202-e207. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30782-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30782-9)
17. Sherman S, Eytan O, Justo D. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a narrative review. *Arch Med Sci.* 2014 Dec 22;10(6):1186-90. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47828>
18. Forghani P, Petersen CT, Waller EK. Activation of VIP signaling enhances immunosuppressive effect of MDSCs on CMV-induced adaptive immunity. *Oncotarget.* 2017 Sep 7;8(47):81873-81879. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20704>
19. Manandhar T, Hò GT, Pump WC, Blasczyk R, Badoeding C. Battle between host immune cellular responses and HCMV immune evasion. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 24;20(15):3626. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153626>
20. Van de Berg PJ, Yong SL, Remmerswaal EB, van Lier RA, ten Berge IJ. Cytomegalovirus-induced effector T cells cause endothelial cell damage. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 May;19(5):772-729. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00011-12>
21. Bayard C, Lepetitcorps H, Roux A, Larsen M, Fastenackels S, Salle V, et al. Coordinated expansion of both memory T cells and NK cells in response to CMV infection in humans. *Eur J Immunol.* 2016 May;46(5):1168-1179. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201546179>
22. Vieira Braga FA, Hertoghs KM, van Lier RA, van Gisbergen KP. Molecular characterization of HCMV-specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells. *Eur J Immunol.* 2015 Sep;45(9):2433-2445. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545495>
23. Klenerman P, Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jun;16(6):367-377. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.38>
24. Lozada JR, Zhang B, Miller JS, Cichocki F. NK Cells from Human Cytomegalovirus-Seropositive Individuals Have a Distinct Metabolic Profile That Correlates with Elevated mTOR Signaling. *J Immunol.* 2023 Aug 15;211(4):539-550. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200851>

Информация об авторах / Information about the authors

Доценко Марина Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3061-1836>

e-mail: mar_dots@mail.ru

Фомина Елена Георгиевна, д.б.н., заведующий лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3895-274X>

e-mail: feg1@tut.by

Гуцалюк Игорь Ярославович, врач-инфекционист, заведующий диагностическим отделением, УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»; аспирант кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1166-8561>

e-mail: igor.gutsaliuk@tut.by

Григорьева Елена Евгеньевна, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-0625>

e-mail: grigus@mail.ru

Marina L. Dotsenko, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Infectious Diseases Department, Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3061-1836>

e-mail: mar_dots@mail.ru

Elena G. Fomina, Doctor of Biological Sciences, Head of the Head of the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3895-274X>

e-mail: feg1@tut.by

Ihar Ya. Hutsaliuk, Infectious Disease Doctor, Head of the Diagnostics Department, Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital, PhD student of the Department of Infectious Diseases, Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1166-8561>

e-mail: igor.gutsaliuk@tut.by

Elena E. Grigorieva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-0625>

e-mail: grigus@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Доценко Марина Леонидовна

e-mail: mar_dots@mail.ru

Marina L. Dotsenko

e-mail: mar_dots@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 18.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 19.07.2023

Принята к публикации / Revised 24.11.2023