

А.Н. Лисянский

ГУ «Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова
НАМН Украины», Киев,
Украина

Ключевые слова:

опухоль головного мозга,
цитомегаловирус (ЦМВ),
вирус простого герпеса (ВПГ),
антитела, pp65 ЦМВ.

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И pp65 ЭТОГО ВИРУСА В НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Обоснование и цель: в последние годы интенсивно изучается роль цитомегаловируса (ЦМВ) в индукции и стимуляции роста злокачественных новообразований различной локализации, в том числе опухолей головного мозга (ОГМ). Существуют противоречивые данные и суждения о значении этого вируса в развитии ОГМ. Цель работы — изучение содержания антител к ЦМВ и вирусу простого герпеса 1–2-го типа (ВПГ 1/2) в крови больных нейроонкологического профиля, а также наличия ЦМВ в опухолевой ткани. **Объект и методы:** исследована сыворотка крови 69 пациентов с различными ОГМ и 50 больных с хроническими воспалительными заболеваниями нервной системы (контрольная группа). Изучен 71 цитологический отпечаток ОГМ, удаленных во время операции. Антитела к вирусам определяли общепринятыми методами иммуноферментного анализа; белок pp65 ЦМВ в отпечатках — с помощью иммунофлуоресцентных наборов «ЦМВ Моно-Скан» (Россия). **Результаты:** антитела (IgG) к ЦМВ, по сравнению с антителами к ВПГ 1/2, более часто выявляли у больных нейроонкологического профиля; при этом их уровень был в 2–4 раза выше, чем при хронических заболеваниях нервной системы. В клетках злокачественных ОГМ достоверно чаще, чем в доброкачественных ОГМ, определяли pp65 ЦМВ, что свидетельствует о высокой тропности этого вируса к злокачественным опухолям и, возможно, стимулирующем его действии на онкогенез. **Вывод:** инфекция ЦМВ более часто, чем инфицирование ВПГ 1/2, ассоциирована с нейроонкологическими заболеваниями; pp65 ЦМВ достоверно чаще выявляют в злокачественных ОГМ по сравнению с доброкачественными.

Известно, что антитела в крови к цитомегаловирусу (ЦМВ) определяют у 60–85% взрослого населения, но инфекция протекает у здоровых лиц бессимптомно [4, 5, 18]. В то же время этот вирус часто выявляют в опухолевой ткани при многих онкологических заболеваниях (рак молочной железы, кишечника, предстательной железы, слюнной железы), в том числе при злокачественных опухолях головного мозга (ОГМ), где он определяется в 90–100% наблюдений [3, 7, 8, 10, 13, 14]. Гипотеза о роли ЦМВ в канцерогенезе существует давно; еще в середине 70-х годов прошлого столетия описано наличие ЦМВ в различных опухолях человека, однако до сих пор вопрос о связи этого вируса с возникновением и развитием злокачественных новообразований остается не решенным [6, 13]. Длительное время этому вопросу не придавали должного внимания, и только когда с помощью современных методов исследования была доказана высокая частота (свыше 90%) ЦМВ во многих опухолях че-

ловека, снова возобновились исследования по этой проблеме [3, 4].

Сторонники ЦМВ-гипотезы нейроонкогенеза приводят много доказательств в ее пользу. Так, показано, что экспрессия в инфицированных вирусом клетках G белка ЦМВ — US28 сопровождается связыванием хемокинов с последующей интернализацией, приводит к повышению синтеза проангиогенных факторов (в частности фактора роста эндотелия сосудов) и ИЛ-6 (ИЛ — интерлейкин), а также активации и стимуляции пролиферации клеток. Митогенный эффект US28 опосредован через последовательное повышение продукции и рецепции ИЛ-6, рекрутирование киназы JAK1 (которая запускает внутриклеточный сигнал) и активацию последней транскрипционного фактора STAT3. Выявлено, что сочетание в клетках глиобластом человека экспрессии US28 и активации (фосфорилирования) STAT3 ассоциируется с плохим прогнозом. Введение мышам клеток глии, экспрессирующих

US28 протеин ЦМВ, вызывало развитие у них опухолей [9, 16]. Также продемонстрировано, что сверх-ранние протеины ЦМВ, кодируемые генами 23/122, ответственные за вирусную репликацию, способны индуцировать рост глиобластом [17].

Выделяют 2 этапа взаимодействия ЦМВ и опухоли: 1-й, когда ЦМВ через рецептор тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor — PDGF) инфицирует стволовую нервную клетку и активирует в ней STAT3 фактор, который, в свою очередь, вызывает ее миграцию и синтез ИЛ-10. В дальнейшем этот цитокин воздействует на моноциты, превращая их в М-2 иммуносупрессорные клетки. 2-й этап взаимодействия ЦМВ и опухоли связан с М-2 клетками, которые накапливаются в опухолевом очаге и опосредованно стимулируют опухолевый рост, влияя на ангиогенез, иммунный ответ, миграцию и инвазию опухолевых клеток [5, 18].

Несмотря на достаточно серьезные клинико-теоретические исследования связи ЦМВ и нейроногенеза, роль ЦМВ в индукции опухолей глиального ряда (в том числе глиобластом и медуллобластом) признают далеко не все исследователи [11, 12]. В этом плане показательны данные публикации [11], авторы которой исследовали 40 глиальных опухолей, 31 менингиому и 6 невринома на наличие в опухолевой ткани ЦМВ или его антигенов методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии. Параллельно исследовали 76 образцов крови, чтобы проверить наличие вируса в крови и возможность его перехода из крови в опухоль. Установлено, что ни в одном случае не выявлена вирусная ДНК в опухолях и крови больных методом ПЦР. Иммуногистохимически также не установлено наличия в опухолях антигенов ЦМВ. Эти результаты не подтверждают гипотезу об ассоциации герпесвирусов и первичных ОГМ [11]. Проведенные нами исследования содержания pp65 ЦМВ во внутримозговых злокачественных опухолях методом иммунофлуоресценции показали, что этот антиген ЦМВ наиболее часто определялся в медуллобластомах и глиобластомах — 65–80% и только в 20% доброкачественных ОГМ; при этом в последних количество клеток, содержащих pp65, было небольшим — не более 1% [2].

Клиническое значение феномена экспрессии протеинов ЦМВ в глиобластомах мало исследовано, имеются лишь единичные работы, в которых анализируют продолжительность жизни пациентов в зависимости от наличия ЦМВ инфекции. Наиболее обширное исследование проведено А. Rahbar и соавторами [13], проанализирована выживаемость 80 больных с глиобластомами, которые были разделены на 2 группы: с короткой продолжительностью жизни — до 18 мес (40 человек) и с более высокой — свыше 18 мес (40 человек). Оказалось, что чем ниже экспрессия ЦМВ в опухоли, тем больше продолжительность жизни больных. Совокупность вышепри-

веденных данных указывает на противоречивость имеющихся результатов и теоретических обобщений, а также необходимость проведения дальнейших исследований.

Задачей нашей работы явилось сравнительное изучение содержания антител к ЦМВ в сыворотке крови больных с ОГМ (первичными и метастатическими) и с хроническими воспалительными заболеваниями нервной системы, а также определение наличия ЦМВ в клетках ОГМ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 69 образцов крови больных с различными ОГМ и 70 образцов отпечатков мозговой ткани: первичные ОГМ — 57 (глиобластомы — 15, атипические астроцитомы — 16, медуллобластомы — 7, астроцитомы I–II степени анаплазии — 9, другие опухоли — 10), метастатические опухоли — 10, нормальная ткань — 3. В качестве контроля и группы сравнения проанализированы 50 образцов сыворотки крови пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями нервной системы (полиневропатии, арахноэнцефалиты, рассеянный энцефаломиелит, невралгии тройничного нерва), которые, по рекомендации лечащих врачей, проходили обследование на содержание в крови антител к нейровирусам. Параллельно с исследованием антител к ЦМВ определяли и содержание антител к вирусу простого герпеса 1–2-го типа (ВПГ 1/2) в этих образцах крови. Сопоставление уровня инфицированности ЦМВ и ВПГ 1/2 групп больных с разной патологией нервной системы (онкологическими и неонкологическими заболеваниями, при которых герпесвирусы также играют важную этиопатогенетическую роль) позволило более полно и объективно охарактеризовать материал и более четко определить возможную связь ЦМВ с ОГМ.

Определение противовирусных антител класса М и G проводили, используя коммерческие наборы для иммуноферментного анализа. Анти-ЦМВ антитела определяли с помощью наборов «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия), антитела к ВПГ 1/2 класса М — также с помощью набора «Вектор Бест», класса G — с помощью набора «DiaProph Med» (Киев, Украина). Методику определения антивирусных антител проводили согласно инструкциям-рекомендациям фирм-производителей.

Содержание антигенов ЦМВ в отпечатках ткани проводили согласно описанной ранее методике иммунофлуоресцентным методом [2]. Из фрагмента опухоли, удаленного во время операции, направленного на морфологическое исследование для установления гистологического типа опухоли и степени ее злокачественности, делали отпечатки на предметных стеклах, которые после высушивания в течение 5–10 мин фиксировали этиловым спиртом. Полученные отпечатки сохраняли в течение 3–5 дней в темном месте при температуре 4–8 °С. Наличие в отпечатках опухолей антигенов ЦМВ ис-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

следовали с помощью наборов «ЦМВ МоноСкан» («Лабдиагностика», Россия), в которых используются моноклональные антитела к сверххраненному белку ррб5 этого вируса. Выявление ррб5 в клетках свидетельствует о присутствии репликативной формы ЦМВ. В качестве вторичных антител использовали антивидовые антитела, меченные флуоресцеинизотиоцианатом. Постановку реакции проводили согласно инструкции по применению антител для диагностики инфекции ЦМВ методом непрямой иммунофлуоресценции. Гистологическую верификацию опухолей проводили согласно общепринятой гистологической классификации ОГМ [1].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Статистика» для ПК, определяя $M \pm m$, критерий Стьюдента и показатель p .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования 119 образцов сыворотки крови больных нейроонкологическими и хроническими неврологическими заболеваниями на содержание антител к ЦМВ и ВПГ 1/2 показали (табл. 1), что у взрослого населения Украины антитела к этим вирусам выявляют с большой частотой — в 68–90% наблюдений, что соответствует данным, полученным при обследовании населения других стран [18, 19]. В то же время отмечены различия в уровне антител в зависимости от характера имеющейся патологии. Так, антитела к ВПГ 1/2 более часто выявляли в группе пациентов неврологического профиля (82,3%), тогда как при нейроонкологических заболеваниях — в 71,3%. При анализе инфицирования ЦМВ установлено несколько иное распределение частоты выявления антител в исследованных группах. Более часто (в 91,3%) антитела к ЦМВ выявляли у больных нейроонкологического профиля, при хронических воспалительных неврологических заболеваниях — в 76,4% ($p < 0,05$) случаев. При нейроонкологических заболеваниях частота выявления антител к ЦМВ достоверно (на 15%; $p < 0,05$) выше, чем к ВПГ, что косвенно указывает на большую распространенность ЦМВ у больных нейроонкологического профиля.

Таблица 1

Частота выявления и уровень антител к ВПГ 1/2 и ЦМВ в сыворотке крови больных нейроонкологического и неврологического профиля

| Группы больных | ВПГ 1/2 | | ЦМВ | |
|---|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|
| | Частота (%) | Титр IgG антител (y.e.) | Частота (%) | Титр IgG антител (y.e.) |
| С нейроонкологическими заболеваниями (n=69) | 71,3 | 1,26±0,08* | 91,3* | 1,56±0,08* |
| С хроническими заболеваниями нервной системы (n=50) | 82,3 | 0,92±0,10 | 76,4 | 0,37±0,03 |

*Достоверные различия между данными нейроонкологической и неврологической групп больных ($p < 0,05$).

Содержание антител классов М и G к этим вирусам в сыворотке крови также различалось. В исследованных образцах крови больных обеих групп антитела класса М как к ВПГ, так и ЦМВ не определялись; иными словами, у этих больных отсутствовали признаки острой вирусной инфекции, а имелось лишь свидетельство перенесения ранее данных инфекций в скрытой или латентной форме. Уровни антивирусных антител класса G были различны в зависимости от патологии и рода вируса. Так, более высокий уровень антител к ЦМВ отмечали в группе больных с ОГМ, в 3–4 раза ($p < 0,05$) превышавший таковой в группе пациентов с неврологическими заболеваниями. У пациентов с ОГМ уровень антител к ВПГ был ниже ($p < 0,05$), чем к ЦМВ, но выше ($p < 0,05$), чем у больных неврологического профиля.

Таким образом, в группе больных с ОГМ отмечено наиболее высокое (статистически достоверное) содержание в крови антител к ЦМВ. Они выявлены у > 90% пациентов этой группы, что указывает на более значительную инфицированность ЦМВ таких больных. Это позволяет считать, что ЦМВ избирательно имеет более широкое распространение у пациентов нейроонкологического профиля, тогда как ВПГ 1/2 в этой группе больных встречается реже, чем у пациентов с хроническими заболеваниями нервной системы.

Распространенность ЦМВ у больных нейроонкологического профиля подтверждается также известными данными литературы о том, что этот вирус накапливается в опухолевых очагах при злокачественных глиобластомах и медуллобластомах [3–5, 13]. Причина более частого инфицирования ЦМВ пациентов с нейроонкологическими заболеваниями неясна. С объяснениями, которые связывают этот феномен со снижением активности иммунной системы при опухолевом процессе, трудно согласиться, потому что имеют место высокие уровни антител к ЦМВ, которые в 3–4 раза выше, чем у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями. Иначе говоря, иммуносупрессии (как общей, так и селективной к этому вирусу) у больных нейроонкологического профиля нет. Возможно, вирус накапливается в очагах опухолевого роста, что характерно для ЦМВ, а затем усугубляет перифокальный воспалительный отек в опухоли и стимулирует выработку антител. Альтернативным объяснением может быть факт, что ЦМВ является стимулятором быстрого роста опухоли [3, 5, 18], а последняя, в свою очередь, создает благоприятное для репликации ЦМВ микроокружение. Так, в работах последних лет показано, что ЦМВ присутствует только в злокачественных глиобластомах и медуллобластомах и отсутствует в доброкачественных опухолях и здоровой нервной ткани [3, 4].

Уровень антител к ЦМВ и ВПГ 1/2 в крови больных с ОГМ зависел от степени злокачественности новообразований (табл. 2). Высокие и практически одинаковые средние уровни антител к ЦМВ определяли при глиобластомах, атипических астроцитомах и метастатических ОГМ, тогда как при доброкачествен-

ных астроцитомах уровень антител к ЦМВ был в 2 раза ниже ($p < 0,05$). В группе больных с другими опухолями, а именно аденомой гипофиза, дермоидами, менингиомами и др., уровень антител к ЦМВ был ниже, чем при злокачественных ОГМ, хотя и выше, чем при доброкачественных опухолях (при обоих вариантах сопоставления различие статистически недостоверно).

Уровень антител к ВПГ 1/2 в сыворотке крови больных был ниже уровня антител к ЦМВ во всех подгруппах. При этом связь уровня антител к ВПГ 1/2 со степенью злокачественности ОГМ была подобна таковой, выявленной в отношении антител к ЦМВ. Более высокие уровни антител к ВПГ 1/2 наблюдали при злокачественных опухолях, наименьшие — при доброкачественных ОГМ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание антител к ЦМВ и ВПГ 1/2 в сыворотке крови больных с ОГМ различной степени злокачественности

| Вирус | Глиобластомы, IV степень | Атипические астроцитомы, III степень | Астроцитомы, I—II степень | Метастатические опухоли | Другие ОГМ |
|-------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|
| ЦМВ | 1,71±0,16 | 1,63±0,17 | 0,86±0,23* | 1,86±0,31 | 1,18±0,29 |
| ВПГ | 0,96±0,22 | 1,09±0,15 | 0,41±0,21* | 1,25±0,21 | 0,83±0,28 |

*Достоверные различия между доброкачественными (I—II стадия анаплазии) и злокачественными (III—IV стадия анаплазии) первичными, а также метастатическими ОГМ ($p < 0,05$).

Таким образом, сравнивая содержание антител к ЦМВ в крови больных с разными по степени злокачественности опухолями, можно однозначно утверждать, что имеется высокая инфицированность ЦМВ пациентов со злокачественными ОГМ, что поднимает вопрос о месте нахождения этого вируса в организме и, в частности, его наличии в ткани опухоли.

При изучении содержания протеинов ЦМВ в клетках опухолей установлено, что в 50% исследованных образцов выявлен pp65 (табл. 3). Среди злокачественных опухолей, таких как медуллобластомы, глиобластомы и атипические астроцитомы, было в 1,5–2 раза больше образцов с pp65 ЦМВ в клетках опухоли, чем среди доброкачественных ОГМ. Среди метастатических опухолей 50% новообразований также содержали pp65 ЦМВ. В то же время в нормальной мозговой ткани ни разу не удавалось установить наличие pp65. Полученные результаты о содержании в клетках различных типов опухолей pp65 ЦМВ совпадают с данными об уровне антител к этому вирусу в сыворотке крови.

Важно отметить, что при исследовании отпечатков опухолей размер клеток, в которых выявляли pp65 ЦМВ, был разным. В большинстве случаев это были небольшие светящиеся клетки с флуоресценцией цитоплазмы и ядра. В некоторых отпечатках опухолей флуоресценцию отмечали в крупных клетках, которые в 2–3 раза превышали по размеру остальные клетки образца, что характерно для ЦМВ. Вторая особенность исследованных отпечатков состояла в том, что количество клеток с pp65 ЦМВ было неболь-

шим, не более 5–10% от общего числа, а при доброкачественных опухолях таких клеток выявляли еще меньше — 1–2 клетки на 10–15 полей зрения. В большинстве случаев (как при доброкачественных, так и злокачественных опухолях) отмечена незначительная экспрессия антигена ЦМВ. Возможно, это связано с тем, что мы определяли белок, который является ранним признаком репликации вируса в клетках. В то же время другие антигены ЦМВ, в частности IE1 (72 кДа), и ДНК ЦМВ выявляли в 90–95% злокачественных ОГМ при иммуногистохимическом исследовании и методом гибридизации *in situ* [15].

Таблица 3

Частота выявления pp65 ЦМВ (%) в ОГМ различной гистоструктуры и нормальной мозговой ткани

| Всего | Глиобластомы, IV степень анаплазии | Атипические астроцитомы, III степень анаплазии | Астроцитомы, I—II степень анаплазии | Медуллобластомы | Метастатические опухоли | Другие ОГМ | Нормальная мозговая ткань |
|--------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| 50,00 (70/35)** | 53,33 (15/8) | 62,50 (16/10) | 33,33* (9/3) | 71,43 (7/5) | 50,00 (10/5) | 40,00 (10/4) | 0,00 (3/0) |

*Достоверное различие между группой астроцитом (I—II степень анаплазии) и злокачественными ОГМ (III—IV степени анаплазии) и медуллобластомами, $p < 0,05$; **в числителе — общее количество исследованных образцов опухолей, в знаменателе — количество опухолей, содержащих pp65 ЦМВ.

Следовательно, проведенные исследования позволили установить, что у пациентов со злокачественными ОГМ с высокой частотой выявляют антитела в сыворотке крови к ЦМВ и ВПГ 1/2 (хотя частота выявления и титр последних ниже). Аналогичные результаты получены и при исследовании сывороток крови больных с метастатическими ОГМ, что можно объяснить этиопатогенетической связью упомянутых вирусов не только со злокачественными ОГМ, но и опухолями других органов и тканей. Хотя возможно и другое объяснение: независимо от того, какая опухоль (первичная или вторичная, метастатическая) развивается в головном мозгу, происходит активация ЦМВ-инфекции, что сопровождается повышением уровня антител в крови больных. Наши результаты совпадают с данными [11, 19], отмечавшими увеличенное содержание антител в крови больных с ОГМ не только к ЦМВ, но и другим герпесвирусам. Вероятно, на определенных стадиях опухолевого процесса происходит активация латентных герпесинфекций, но доминирующее значение (в частности при ОГМ) имеет ЦМВ, который выявляют непосредственно в опухолевой ткани и который в экспериментальных условиях способен стимулировать рост злокачественных опухолей [2, 12, 13].

ВЫВОДЫ

1. Содержание антител (IgG) к ЦМВ в сыворотке крови зависит от вида патологии: при ОГМ частота выявления и уровень этих антител выше, чем при хронических воспалительных заболеваниях нервной системы.

2. При злокачественных ОГМ и метастатическом поражении головного мозга определяется более высокое содержание антител сыворотки крови к ЦМВ, чем при доброкачественных новообразованиях мозга.

3. Содержание в крови больных нейроонкологического профиля антител к ЦМВ достоверно выше уровней антител к ВПГ, следовательно, можно предполагать, что ЦМВ-инфекция манифестирует более интенсивно, чем ВПГ-инфекция при злокачественных ОГМ.

4. В клетках злокачественных ОГМ более часто, чем в доброкачественных опухолях, выявляют pp65 ЦМВ, что свидетельствует о присутствии более высокого уровня ЦМВ в злокачественных ОГМ и возможном его влиянии на онкогенез.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Качков ИА, Биктимиров РГ, Вахаров ЗА и др. Глиальные опухоли головного мозга: классификация, иммунопатогенез и иммунодиагностика. Вестн Российской АМН 2005; (6): 36–42.
2. Лисяный АН и др. Вирусная контаминация медуллобластом и глиом головного мозга. Иммунология и аллергология. Наука и практика 2012; (Додаток № 2): 50–1.
3. Vargawno JC, Rahbar N, Wolmer-Solberg A, et al. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target. J Clin Invest 2011; 121: 4043–55.
4. Cobbs C, Harkins L, Samanta M, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. Cancer Res 2002; 62: 3347–50.
5. Demmler GJ. What is CMV? 2010 [webpage] [cited; Available from: www.congenitalcmv.org/public.htm.
6. Geder L, Sanford EJ, Rohner EJ, et al. Cytomegalovirus and cancer of the prostate: *in vitro* transformation of human cells. Cancer Treat Rep 1977; 61 (2): 139–46.
7. Harkins L, Volk AL, Samanta M, et al. Specific localisation of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. Lancet 2002; 360 (9345): 1557–63.
8. Harkins LE, Matlaf LA, Soroceanu L, et al. Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. Herpesviridae 2010; 2 (1): 8–16.
9. Maussang D, Verzijl D, van Walsum M, et al. Human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 13068–73.
10. Melnick M, Sedghizadeh PP, Allen CN. Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: Cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship. Exp Mol Pathol 2012; 92: 118–25.
11. Poltermann SB, Schlehofer K, Steindorf F, et al. Lack of association of herpesviruses with brain tumors. J Neurovirol 2006; 12 (2): 90–9.
12. Lau LS, Chen YY, Chen WG, et al. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. Mod Pathol 2005; 18 (6): 838–43.
13. Rahbar A, Stragliotto G, Orrego A, et al. Low levels of Human Cytomegalovirus Infection in Glioblastoma multiforme associates with patient survival; a case-control study. Herpesviridae 2012; 3: Published online 2012 March 16. doi: 10.1186/2042-4280-3-3PMCID.
14. Sanford EJ, Geder L, Laychock A, et al. Evidence for the association of cytomegalovirus with carcinoma of the prostate. J Urol 1977; 118 (5): 789–92.

15. Scheurer ME, Bondy ML, Aldape KD, et al. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. Acta Neuropathol 2008; 116: 79–86.

16. Slinger E, Maussang D, Schreiber A, et al. HCMV-encoded chemokine receptor US28 mediates proliferative signaling through the IL-6-STAT3 axis. Sci Signal 2010; 5: 58–64.

17. Sorg GT, Stamminger P. Strong conservation of the constitutive activity of the IE1/2 transcriptional control region in wild-type strains of human cytomegalovirus. Gen Virol 1998; 79: 3039.

18. Soroceanu L, Cobbs CS. Is HCMV a tumor promoter? Virus Res 2011; 157: 193–203.

19. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, et al. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. Am J Epidemiol 2001; 154: 161–5.

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS IN BLOOD SERUM AND VIRUS pp65 IN NEOPLASTIC CELLS OF PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

A.N. Lisyanyy

Summary. Objective: in recent years intensive studies of the role of cytomegalovirus (CMV) in the induction and stimulation of the growth of malignant tumors of different localization, including brain tumors are carried out. There is conflicting evidence and judgments about the significance of this virus in the development of brain tumors. The purpose of the work is the study of antibodies to CMV and herpes simplex virus 1–2 type (HSV 1/2) in the blood of neuro-oncological patients, as well as the presence of CMV, in the tumor tissue. **Patients and methods:** the serum in 69 patients with different brain tumors and 50 patients with chronic inflammatory diseases of the nervous system (control group) was investigated. 71 cytological imprint of brain tumors removed during surgery were studied. Antibodies to the virus were determined by conventional methods ELISA, CMV pp65 protein imprints — by immunofluorescent kits «CMV MonoScan» (Russia). **Results:** antibodies (IgG) to CMV unlike VHS 1/2 more frequently came to light in neurooncological patients and their level was 2–4 times higher, than at other investigated types of pathology. In the cases of malignant gliomas of brain pp65 of CMV was determined more frequently than in non malignant tumours. That testifies the high tropism of CMV to the malignant tumours and possibly activating the oncogenesis. **Conclusion:** CMV infection more often than VHS 1/2 is associated with neurooncological diseases; pp65 CMV for certain more frequently is determined in malignant tumors as compared with benign tumors.

Key words: brain tumors, cytomegalovirus (CMV), virus of herpes simplex (VHS), antibodies, pp65 CMV.

Адрес для переписки:

Лисяный А.Н.
04050, Киев, ул. П. Майбороды, 32
ГУ «Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»
E-mail: nimun.neuro@gmail.com

Получено: 19.04.2013