

Оригінальна стаття

УДК 578.825.12:616.831-006

Лисяний Н.И.¹, Малышева Т.А.², Лисяний А.Н.³, Ключникова А.И.¹, Кот Л.А.⁴, Станецкая Д.Н.¹, Безручко Д.Е.²

¹ Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Отдел нейропатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отделение субтенториальной нейроонкологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁴ Клиническая лаборатория, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Титр антител к цитомегаловирусу в крови больных при опухолях головного мозга

В последние годы интенсивно изучается роль цитомегаловируса (ЦМВ) в индукции и стимуляции роста злокачественных опухолей различной локализации, в том числе, опухолей головного мозга. Данные о значении этого вируса в формировании опухолей мозга разноречивы. Целью работы было изучение титра антител к ЦМВ и вирусу простого герпеса (ВПГ) в крови нейроонкологических больных и наличия самого вируса в опухолях мозга.

Материалы и методы. Исследовали сыворотку крови 66 больных с различными опухолями мозга, 50 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями нервной системы (первая контрольная группа), 50 — с хроническими гинекологическими заболеваниями (вторая контрольная группа), а также 42 цитологических отпечатка опухолей мозга, удаленных во время операции. Антитела к вирусам определяли общепринятыми методами иммуноферментного анализа (ИФА), вирус в отпечатках определяли помощью иммунофлуоресцентных наборов «ЦМВ моноскан».

Результаты исследований. Установлено, что антитела к ВПГ более часто определяли при неврологических и гинекологических заболеваниях, чем при нейроонкологических. Антитела к ЦМВ, в отличие от ВПГ, более часто выявляли у нейроонкологических больных, их титр был в 2–4 раза выше, чем при других заболеваниях. В клетках злокачественных глиальных опухолей головного мозга (глиобластомах, медуллобластомах) чаще, чем в доброкачественных опухолях, определяли антигены ЦМВ, что свидетельствовало о высокой тропности ЦМВ к злокачественным опухолям и, возможно, его стимулирующем влиянии на онкогенез.

Выводы. ЦМВ-инфекция чаще, чем ВПГ, сопровождает рост опухолей головного мозга.

Ключевые слова: цитомегаловирус (ЦМВ), антитела, опухоли мозга, вирус простого герпеса (ВПГ).

Укр. нейрохирург. журн. — 2013. — №3. — С. 34–38.

Поступила в редакцию 22.05.13. Принята к публикации 14.06.13.

Адрес для переписки: Лисяний Николай Иванович, Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

В последние годы появились многочисленные публикации о связи цитомегаловируса (ЦМВ) и злокачественных опухолей человека. ЦМВ определяют в опухолях грудной и предстательной желез, толстого кишечника, медуллобластомах, глиобластомах и др. [1–5].

Роль ЦМВ в онкогенезе опухолей, в том числе головного мозга человека, не установлена, существуют, как минимум, два противоположных мнения [6]. Первое, что ЦМВ является причиной возникновения опухолей, что вирус, если и не является пусковым механизмом формирования опухоли, то может быть «онкомодулятором», повышать злокачественность опухоли, влиять на иммунитет и т.д., что доказано в исследованиях в культуре опухолевых клеток и в эксперименте на животных [6–8]. Второе, противоположное, мнение заключается в отрицании какой-либо роли вируса ЦМВ в нейроонкогенезе, что объясняют отсутствием вируса в ткани опухоли, а обнаружение антигенов ЦМВ в ткани опухоли относят к контаминации (переходу) вируса из

крови или других тканей в опухоль в терминальных стадиях заболевания [9, 10].

Предложен даже термин для обозначения таких опухолей — «опухоль, ассоциированные с ЦМВ» [11]. Причиной различия данных, полученных разными авторами, является, в первую очередь, использование недостаточно чувствительных иммуногистологических и молекулярно-генетических методов, а уже потом — выбор определенных вирусных антигенов или локусов ДНК для этих исследований. Так, при использовании антител к ранним антигенам ЦМВ, во всех медуллобластомах выявляли эти антигены и, наоборот, при наличии антител к поздним антигенам, лишь в 60% наблюдений антигены ЦМВ определяли в этих же опухолях [7, 11]. Недостаточно изучен вопрос о клиническом значении обнаружения ЦМВ в клетках глиом и медуллобластом. Только в единственной работе показано, что у больных при содержании большого количества ЦМВ в клетках опухолей про-

должительность жизни меньше, чем у больных, при наличии малого количества вируса в опухоли [12].

ЦМВ содержит различные ранние и поздние протеины, наиболее важным для развития и репликации вируса является рр65 протеин, который относится к сверххранним белкам, ответственным за репликацию вируса, и содержится в наибольшем количестве в клетке [7, 11, 13]. Поэтому его широко используют для диагностики ЦМВ-инфекции в урологии, гинекологии и при инфекционных заболеваниях для диагностики активной репликативной формы ЦМВ.

Задачей исследования явилось изучение титра антител к ЦМВ в крови у больных с опухолями головного мозга и определение рр65 протеина в опухолях мозга человека.

Материалы и методы исследования. Исследованы образцы крови 69 больных с различными опухолями головного мозга и 52 отпечатка ткани опухоли. В качестве контроля и группы сравнения взяты образцы сыворотки крови 50 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями нервной системы (полиневропатия, арахноэнцефалит, рассеянный энцефаломиелит, невралгия тройничного нерва), а также 50 женщин с воспалительными гинекологическими заболеваниями, которых по рекомендации врачей обследовали в целях выявления в крови антител к нейровирусам. Наряду с исследованием антител к ЦМВ в качестве своеобразного контроля параллельно исследовали титр антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа в образцах крови этих больных.

Сопоставление инфицированности ЦМВ и ВПГ у пациентов разных групп, в частности с заболеваниями нервной системы (онкологическими и неонкологическими), а также гинекологическими, при которых ВПГ также играет важную роль, позволяет более полно и объективно анализировать материал и более четко определить возможную связь ЦМВ-инфекции с опухолями головного мозга.

Антитела классов М и G к вирусам определяли с использованием общепринятых наборов для иммуноферментного анализа (ИФА): антитела к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типа класса М — наборов «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия), содержание IgG — наборов «DiaProph Med»® (Киев, Украина) в соответствии с рекомендованными инструкциями.

Содержание антигенов ЦМВ в отпечатках опухоли определяли с применением ранее описанной методики [1] иммунофлуоресцентным методом в 42 образцах опухолей. Из фрагмента опухоли, удаленного во время операции и направленного для морфологического исследования 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. Отпечатки хранили

в течение 3–5 сут в темном месте при температуре –4–8°С. Антигены ЦМВ выявляли с помощью наборов «ЦМВ моноскан» фирмы «Лабдиагностика» (Россия), в которых использовали моноклональные антитела к сверххраннему белку рр65, который в наибольшем количестве накапливается в инфицированных ЦМВ клетках. В качестве вторичных антител использовали антитела, меченные флуоресцеинизотиоцианатом. Реакцию проводили согласно инструкции по применению антител для диагностики ЦМВ методом непрямой иммунофлуоресценции [14]. Гистологическую верификацию опухолей проводили в соответствии с общепринятой гистологической классификацией опухоли головного мозга [15].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ «Статистика» для ПК, достоверность различий показателей определяли с помощью таблиц Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования 169 образцов сыворотки крови больных для определения антител к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типа позволили установить (**табл. 1**), что в целом у взрослого населения выявляют антитела к этим вирусам с большой частотой — от 68 до 90%, что соответствует данным литературы. В то же время, отмечены различия титра антител в зависимости от характера заболевания. Так, антитела к ВПГ наиболее часто (у 82%) выявляли у неврологических больных, тогда как при нейроонкологических заболеваниях — у 71%, при гинекологических — у 68%. Достоверные различия частоты инфицирования этими вирусами отмечены лишь в группах неврологических, онкологических и гинекологических заболеваний. При анализе частоты выявления антител к ЦМВ установлены другие данные. Наиболее часто (у 91,3%) антитела к ЦМВ выявляли у нейроонкологических больных, при хронических заболеваниях нервной системы — у 76%, при гинекологических — у 64%.

Частота выявления антител к ВПГ 1 и 2 типа при неврологических и гинекологических заболеваниях больше, чем к ЦМВ. В то же время, при нейроонкологических заболеваниях частота выявления антител к ЦМВ на 20% больше, чем к ВПГ, что косвенно свидетельствовало о большей распространенности ЦМВ-инфекции у нейроонкологических больных.

Титр антител классов М и G к этим вирусам в сыворотке крови также различался. Так, антитела класса М к ВПГ выявлены лишь у 3 из 50 пациентов с гинекологическими заболеваниями. В остальных группах антитела класса М как ВПГ, так и ЦМВ, не выявлены, что позволяет утверждать, что у этих больных отсутствовали признаки острой герпес-вирусной инфекции, а есть лишь свидетельство ранее перенесенной инфекции в скрытой или латентной форме. Титр антител класса G был различным и зависел от характера заболевания и вида вирусов. Так,

Таблица 1. Частота выявления антител к ВПГ1 и 2 и ЦМВ у больных.

Группы больных	ВПГ 1 и 2		ЦМВ	
	Частота, %	Титр АТ, усл. ед.	Частота, %	Титр АТ, усл. ед.
Нейроонкологические заболевания (n=69)	71,3	1,26±0,08	91,3*	1,557±0,08*
Хронические заболевания нервной системы (n=50)	82,3*	0,92±0,104*	76,4	0,371±0,03
Гинекологические заболевания (n=50)	68,4	1,61±0,113	64,1	0,40±0,026

Примечание. * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов других групп (P<0,05); АТ — антитела.

наибольший титр антител к ВПГ определяли в группе пациентов при гинекологических заболеваниях, несколько меньше — у нейроонкологических больных, наименьший титр отмечен при неврологических заболеваниях, что можно объяснить преобладанием в первой группе пациентов, у которых отмечены рецидивирующие формы полового герпеса, и это обусловило почти в 2 раза больший титр антител к ВПГ по сравнению с таковым при неврологических заболеваниях. Титр антител к ЦМВ класса IgG в крови отличался от титра антител к ВПГ у этих больных. Так, наибольший титр антител к ЦМВ отмечен при нейроонкологических заболеваниях, он в 3–4 раза превышал таковой у больных других групп. Помимо этого, у больных при опухолях мозга титр антител к ЦМВ выше, чем к ВПГ, тогда как у больных других групп, наоборот, титр антител к ЦМВ был ниже, чем к ВПГ. Следовательно, при онкологических заболеваниях отмечен достоверно наиболее высокий титр антител к ЦМВ в крови, кроме того, в этой группе более чем у 90% пациентов в крови обнаружены антитела к этому вирусу, что свидетельствовало об их большей инфицированности ЦМВ. Таким образом, ЦМВ имеет определенное избирательное более широкое распространение при нейроонкологических заболеваниях, тогда как другой родственный вирус — ВПГ в этой группе выявляют реже, чем при неврологических заболеваниях, и титр антител к ЦМВ меньше, чем при гинекологических заболеваниях.

Сопоставление и анализ этих данных позволяют сделать заключение, что ЦМВ более распространен при нейроонкологических заболеваниях, что подтверждают данные литературы о том, что ЦМВ концентрируются в очагах опухоли при глиобластоме и медуллобластоме [2–6, 12]. Причина более частого инфицирования ЦМВ нейроонкологических больных неясна, а с объяснениями, что это может быть обусловлено угнетением иммунитета, трудно согласиться, поскольку титр антител к ЦМВ в крови этих пациентов в 3–4 раза выше, чем при других заболеваниях, т.е. иммуносупрессии, как общей так и селективной, к этому вирусу нет. Возможно, вирус накапливается в очагах воспаления, что характерно для него, и затем формируется перифокальный отек в опухоли с последующей иммунной реакцией организма в виде образования специфических антител. Альтернативным объяснением может быть то, что ЦМВ является стимулятором быстрого роста опухоли [2, 6, 10], а злокачественная опухоль, в свою очередь, создает благоприятное для ЦМВ микроокружение. Так, в работах последних лет показано, что ЦМВ выявляют только в злокачественных глиобластомах и медуллобластомах, он отсутствует в доброкачественных опухолях и в интактной нервной ткани [12, 13, 16].

Титр антител к ЦМВ и ВПГ в крови больных при опухолях мозга зависел от степени злокачественности

новообразования (табл. 2). Так, высокий и примерно одинаковый по величине титр антител к ЦМВ определяли при глиобластомах, атипических астроцитомах и метастатических опухолях головного мозга, тогда как при доброкачественных астроцитомах титр антител к ЦМВ был в 2 раза ниже ($P < 0,05$). У больных с другими опухолями (аденома гипофиза, менингиома и др.) титр антител к ЦМВ также был низким, однако несколько выше, чем при астроцитомах.

Титр антител к ВПГ в крови больных при опухолях мозга был ниже титра антител к ЦМВ, хотя динамика изменений показателей в группах была аналогичной. Наибольший титр антител к ВПГ наблюдали при наличии злокачественных опухолей, наименьший — при доброкачественных новообразованиях, различия показателей достоверны.

Исследованные образцы сыворотки крови нейроонкобольных распределены по группам в зависимости от гистологической структуры и степени злокачественности опухоли, что позволило установить, что наибольший титр антител к ЦМВ был у больных при злокачественных глиальных опухолях и метастатических опухолях мозга. При атипических астроцитомах определяли несколько меньший титр антител, чем при глиобластомах, но достоверно больший, чем при доброкачественных опухолях мозга. Наименьший титр антител к ЦМВ регистрировали при доброкачественных опухолях, в этой же группе у наибольшего числа больных не выявлены антитела к вирусу, что косвенно свидетельствовало о важной роли ЦМВ в возникновении злокачественных опухолей мозга.

Таким образом, сравнивая частоту инфицирования ЦМВ, частоту выявления антител к ЦМВ и ВПГ 1 и 2, а также титр этих антител в крови, можно однозначно утверждать высокую инфицированность ЦМВ больных с опухолями головного мозга, в связи с чем возникает вопрос о локализации этого вируса в организме, в частности, о наличии вируса в ткани опухоли.

При исследовании наличия антигенов ЦМВ в отпечатках опухолей головного мозга установлено, что в 21 (50%) образце ткани опухоли выявлен рр65 протеин ЦМВ, что подтверждает положение о том, что опухоли являются своеобразным резервуаром вируса. При анализе результатов все опухоли распределены на группы в зависимости от гистологического типа: злокачественные глиомы III–IV степени анаплазии — 19 образцов, доброкачественные астроцитомы — 5, медуллобластомы — 6, другие опухоли — 8, метастазы рака в головной мозг — 4.

Наиболее часто ЦМВ антиген определяли в медуллобластомах у детей — в 4 (80%) из 6 образцов, злокачественных глиомах мозга — в 12 (63,1%) из 19, других опухолях (менингиомы, плекусспапилломы) — в 2 (23%) из 8, метастатических опухолях — в 2 (50%) из 4. В доброкачественной глиоме (астроцитоме) антигены ЦМВ обнаружены лишь в 1 (20%) из 5 образцов.

Таблица 2. Титр антител к ЦМВ и ВПГ1 и 2 в сыворотке крови больных при опухолях головного мозга различной степени злокачественности.

Опухоль	Титр антител, усл. ед. (M±m)	
	ЦМВ	ВПГ 1 и 2
Глиобластомы IV степени анаплазии (n=14)	1,71±0,16	0,96±0,22
Атипические астроцитомы III степени анаплазии (n=12)	1,63±0,17	1,09±0,15
Астроцитомы II степени анаплазии (n=8)	0,86±0,23*	0,41±0,21*
Метастатические опухоли (n=9)	1,86±0,31	1,25±0,21
Другие опухоли головного мозга (n=9)	1,18±0,29	0,83±0,28

Примечание. * — Различия достоверны между доброкачественными опухолями I–II степени анаплазии и злокачественными III–IV степени анаплазии ($P < 0,05$).

Таким образом, антигены ЦМВ в 2,5–3 раза чаще выявляют в клетках злокачественных (63–80%), чем доброкачественных (20–25%) опухолей мозга. Учитывая небольшую выборку наблюдений (по 5–6 образцов отдельных типов опухолей), можно сделать лишь предварительное заключение, что в злокачественных опухолях мозга ЦМВ выявляют чаще, чем в доброкачественных. Это в целом соответствует данным литературы о том, что при глиобlastомах и медуллобlastомах частота инфицирования ЦМВ достигает 90–95% [12, 13]. Важно отметить, что при изучении отпечатков опухолей размер клеток, в которых выявляли ЦМВ антигены, был разным. Так, в большинстве наблюдений это были небольшие клетки с флуоресценцией цитоплазмы и ядра, в некоторых отпечатках опухолей светились большие клетки, размеры которых в 2–3 раза превышали таковые остальных клеток, что характерно для ЦМВ. Особенностью исследованных отпечатков опухолей было и то, что количество клеток, содержащих ЦМВ, в образцах злокачественных опухолей было небольшое, не более 5–10% от общего числа, при доброкачественных опухолях (астроцитомах) — еще меньше — 1–2 на 5–10 тыс клеток (10–15 полей зрения). В большинстве наблюдений как при доброкачественных, так и злокачественных опухолях экспрессия ЦМВ антигена незначительная, возможно, это обусловлено тем, что исследовали сверхранний белок, характерный при ранних признаках репликации вируса в клетках. В то же время, по данным гистохимических исследований, другие антигены ЦМВ, в частности, EA-антиген выявляли в 90–95% медуллобlastом и глиобlastом [15].

Проведенные исследования позволили установить, что при злокачественных эктодермальных опухолях повышается титр антител, в первую очередь, к ЦМВ, затем к ВПГ. При метастатических опухолях мозга в крови отмечают высокий титр антител к ЦМВ и ВПГ, следовательно, эти вирусы могут локализоваться не только в злокачественных глиомах, но и в других опухолях организма. Хотя возможно и другое объяснение, независимо от того, какая (первичная или вторичная) метастатическая опухоль возникает в головном мозге, происходит активация ЦМВ инфекции, что сопровождается повышением титра антител в крови больных. Следует отметить еще и то, что, наряду с повышением титра антител к ЦМВ при злокачественных опухолях мозга повышался и титр антител к ВПГ 1 и 2. Возможна активация и ВПГ-инфекции, хотя она не столь значительна, как активация ЦМВ-инфекции. Вероятно, на определенных стадиях опухолевого процесса в организме на фоне угнетения иммунной системы активируется и латентная герпес-инфекция, однако доминирующее значение имеет ЦМВ, который выявляют непосредственно в опухолевом очаге и который в экспериментальных условиях стимулирует рост злокачественных опухолей [2, 12, 13].

Выводы. 1. Титр антител к ЦМВ и ВПГ в крови зависит от вида заболевания, при нейроонкологических процессах в головном мозге в крови определяют наиболее высокий титр антител к ЦМВ, по сравнению с таковым при хронических воспалительных заболеваниях нервной системы и гинекологических заболеваниях.

2. При злокачественных эктодермальных опухолях и метастатическом поражении головного мозга в крови определяют более высокий титр антител к ЦМВ, чем при доброкачественных новообразованиях

як мозга, следовательно, можно предполагать, что ЦМВ-инфекция прогрессирует более интенсивно при злокачественных опухолях мозга. Повышение титра антител к ВПГ в крови у этих больных можно отнести к активации латентной инфекции в определенных фазах злокачественного роста.

3. В клетках злокачественных эктодермальных опухолей головного мозга (глиобlastомах, медуллобlastомах) в 2–3 раза чаще, чем в доброкачественных опухолях, выявляли антигены ЦМВ, что свидетельствовало о высокой тропности ЦМВ к злокачественным опухолям и, возможно, его стимулирующем влиянии на онкогенез.

Список литературы

1. Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium / L.E. Harkins, L.A. Matlaf, L. Soroceanu, K. Klemm, W.J. Britt, W. Wang, K.I. Bland, C.S. Cobbs // *Herpesviridae*. — 2010. — N1. — P.8–16.
2. Soroceanu L. Is HCMV a tumor promoter? / L. Soroceanu, C.S. Cobbs // *Virus Res*. — 2011. — V.157. — P.193–203.
3. Melnick M. Human cytomegalovirus and mucocutaneous carcinoma of salivary glands: Cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship / M. Melnick, P.P. Sedghizadeh, C.N. Allen // *Exp. Mol. Pathol*. — 2012. — V.92. — P.118–125.
4. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma / C. Cobbs, L. Harkins, M. Samanta, G.Y. Gillespie, S. Bharara, P.H. King, L.B. Nabors, C.G. Cobbs, W.J. Britt // *Cancer*. — 2002. — V.62. — P.3347–3350.
5. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas / M.E. Scheurer, M.L. Bondy, K.D. Aldape, T. Albrecht, R. El-Zein // *Acta Neuropathol*. — 2008. — V.116. — P.79–86.
6. Moore P.S. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology / P.S. Moore, Y. Chang // *Nat. Rev. Cancer*. — 2010. — V.10. — P.878–889.
7. Shen Y. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins are mutagenic and mediate «hit-and-run» oncogenic transformation in cooperation with the adenovirus E1A proteins / Y. Shen, H. Zhu, T. Shenk // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1997. — V.94, N7. — P.3341–3345.
8. Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression / J. Cinatl Jr., J.U. Vogel, R. Kotchetkov, D.H. Wilhelm // *FEMS Microbiol. Rev*. — 2004. — V.28, N1. — P.59–77.
9. Lack of association of herpesviruses with brain tumors / S. Poltermann, B. Schlehofer, K. Steindorf, P. Schnitzler, K. Geletneky, J.R. Schlehofer // *J. Neurovirol*. — 2006. — V.12, N2. — P.90–99.
10. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors / S. Lau, Y.Y. Chen, W.G. Chen, D.J. Diamond, A.N. Mamelak, J.A. Zaia, L.M. Weiss // *Mod. Pathol*. — 2005. — V.18, N6. — P.838–843.
11. Significant association of multiple human cytomegalovirus genomic loci with glioblastoma multiforme samples / P.A. Ranganathan, P. Clark, J. Kuo, M.S. Salamat, R.F. Kaleja // *J. Virol*. — 2012. — V.86, N2. — P.854–864.
12. Low levels of human cytomegalovirus infection in glioblastoma multiforme associates with patient survival; a case-control study / A. Rahbar, G. Stragliotto, A. Orrego, I. Peredo, C. Taher, J. Willems, C. Söderberg-Naucler // *Herpesviridae*. — 2012. — V.3, N3. — P. Published online 2012 March 16. doi: 10.1186/2042-4280-3-3PMCID.
13. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target / N. Baryawno, A. Rahbar, N. Wolmer-Solberg, C. Taher, J. Odeberg, A. Darabi, Z. Khan, B. Sveinbjörnsson, O.M. Fuskevåg, L. Segerström, M. Nordenskjöld, P. Siesjö, P. Kogner, J.I. Johnsen, C. Söderberg-Naucler // *J. Clin. Invest*. — 2011. — V.121. — P.4043–4055.
14. Лисяный А.Н. Иммунофлуоресцентное определение ЦМВ антигенов в опухолях головного мозга // А.Н. Лисяный, Т.А. Малышева, Д.Н. Станецкая // *Имунологія та алергологія. Теорія та практика*. — 2012. — Додаток №2. — С.39.
15. Глиальные опухоли головного мозга: классификация, иммунопатогенез и иммуногенодиагностика / И.А. Качков, Р.Г. Биктимиров., А.В. Захаров, В.А. Чумаков, С.В. Сучков // *Вестн. ПАМН*. — 2005. — №6. — С.36–42.
16. Johnsen J.I. Is human cytomegalovirus a target in cancer therapy? / J.I. Johnsen, N. Baryawno, S. Wolmer-Solberg // *Oncotarget*. — 2011. — V.2. — P.1329–1338.

Лісяний М.І.¹, Малишева Т.А.², Лісяний О.М.³, Ключникова А.І.¹, Кот Л.А.⁴, Станецька Д.М.¹, Безручко Д.Є.²

¹ Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Клінічна лабораторія, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Титр антитіл до цитомегаловірусу у крові хворих за наявності пухлин головного мозку

Останніми роками інтенсивно вивчають роль цитомегаловірусу (ЦМВ) в індукції та стимуляції росту злоякісних пухлин різної локалізації, у тому числі, пухлин головного мозку. Дані про значення цього вірусу у виникненні пухлин мозку суперечливі. Метою роботи було вивчення титру антитіл до ЦМВ і ВПГ в крові нейроонкологічних хворих і наявності самого вірусу в пухлинах мозку.

Матеріали і методи. Досліджено сироватку крові 66 пацієнтів з різними пухлинами мозку, 50 — з хронічними запальними захворюваннями нервової системи (перша контрольна група), 50 — з хронічними гінекологічними захворюваннями (друга контрольна група), а також 42 цитологічних відбитки пухлин мозку, видалених під час операції. Антитіла до вірусів визначали за загальноприйнятими методами імуноферментного аналізу (ІФА), вірус у відбитках визначали з використанням імунофлуоресцентних наборів «ЦМВ моноскан».

Результати. Встановлено, що антитіла до ВПГ частіше виявляли при неврологічних і гінекологічних захворюваннях, ніж при нейроонкологічних. Антитіла до ЦМВ, на відміну від ВПГ, частіше виявляли в нейроонкологічних хворих, їх титр був у 2–4 рази вище, ніж за інших захворювань. У клітинах злоякісних гліальних пухлин головного мозку (гліобlastомах, медулоblastомах) частіше, ніж у доброякісних пухлинах, виявляли антигени ЦМВ, що свідчило про високу тропність ЦМВ до злоякісних пухлин і, можливо, його стимулюючий вплив на онкогенез.

Висновки. ЦМВ-інфекція частіше, ніж ВПГ, супроводжує ріст пухлин головного мозку.

Ключові слова: цитомегаловірус (ЦМВ), антитіла, пухлини мозку, вірус простого герпесу (ВПГ).

Укр. нейрохірург. журн. — 2013. — №3. — С. 34–38.

Надійшла до редакції 22.05.13. Прийнята до публікації 14.06.13.

Адреса для листування: Лісяний Микола Іванович, Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Lisyany N.I.¹, Malysheva T.A.², Lisyany A.N.³, Kluchnikova A.I.¹, Kot L.A.⁴, Stanetska D.N.¹, Besruchko D.E.²

¹ Department of Neuroimmunology, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

² Department of Neuropathomorphology, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

³ Department of Infratentorial Neuro-Oncology, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Ukraine

⁴ Clinical Laboratory, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

Titer of antibodies to cytomegalovirus in blood of patients at brain tumors

The role of cytomegalovirus (CMV), induction and stimulation of malignant tumors growth of different localization, including brain tumors, is intensively studied in the recent years. Data about this virus importance in brain tumors formation are contradictory. The aim of the research was to study titers of antibodies to CMV and herpes simplex virus (HSV) in the blood of neurooncological patients and presence of virus in brain tumors.

Materials and methods. Blood serum was studied in 66 patients with different brain tumors, in 50 — with chronic inflammatory diseases of the nervous system (first control group), in 50 — with chronic gynecopathies (second control group), and also 42 cytologic imprint of tumors, been removed at operation, were studied. Antibodies to the viruses were determined using accepted methods of enzyme immunoassay, the virus in imprints was determined using kits «CMV monoskan».

Results. It was found that antibodies to HSV were determined frequently at neurological diseases and gynecopathology than at neurooncology. Antibodies to CMV, unlike HSV, were determined more frequently at neurooncology, their titer was 2–4 times higher than at other diseases. In the cells of malignant brain gliomas (glioblastomas, medulloblastomas) CMV antigens were determined frequently than in benign tumors that indicated high tropism of CMV to malignant tumors and perhaps its stimulating influence on the oncogenesis.

Conclusions. CMV-infection more frequently than HSV accompanies brain tumors growth.

Key words: cytomegalovirus (CMV), antibody, brain tumors, herpes simplex virus (HSV).

Ukr Neyrokhir Zh. 2013; 3: 34–8.

Received, May 22, 2013. Accepted, June 14, 2013.

Address for correspondence: Nikolay Lisyany, Department of Neuroimmunology, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com