

*ЛИСЯНИЙ Н.И., СТАНЕЦКАЯ Д.Н., ГНЕДКОВА И.А.,  
БЕЛЬСКАЯ Л.Н., КЛЮЧНИКОВА А.И.*

**ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМАХ,  
ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ**

*LISAYNYI N.I. , STANECTKA D.M. , GNEDKOVA I.A.,  
BELSCA LN., CLUCHNICOVA A.I.*

**FEATURES OF IMMUNE CHANGES AT GLIOBLASTOMAS,  
WHICH ARE INFECTED CYTOMEGALOVIRUS**

ГУ «Институт нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова НАМН Украины»  
Institute of Neurosurgery of NAMS Ukraine

**ВСТУПЛЕНИЕ**

Так, в последние 15 лет появилось много публикаций о связи цитомегаловируса (ЦМВ) и злокачественных опухолей человека, который вирус определяется в опухолях молочной железы, рака простаты, толстого кишечника, медуллобластомах и глиобластомах [1,2,3,4,5]. Появление и накопление вируса в ткани опухоли трактуется по-разному, а причины и механизм проникновения ЦМВ в ткань опухоли не известны, Отмечается важная роль воспаления в активации ЦМВ инфекции при опухолях, а также стволовых клеток, моноцитов; снижение иммунной системы в целом, или отдельных ее звеньев [1, 6,7].

Роль ЦМВ в онкогенезе опухолей и в том числе новообразований головного мозга человека во многом неясны и до конца не установлены и существует, как минимум два противоположных мнения (6). Первое, что ЦМВ является причиной возникновения опухолей, что этот вирус, если не является пусковым механизмом развития опухоли, то он может служить «онкомодулятором» и усиливать злокачественность опухоли, влиять на иммунитет и т.д., что доказывается в исследованиях в культуре опухолевых клеток и в эксперименте на животных [6, 7, 8]. Второе противоположное мнение заключается в отрицании какой-либо роли вируса ЦМВ в нейроонкогенезе, что объясняется отрицательными результатами определения вируса, а в ткани опухоли, а те находки определенных антигенов ЦМВ в ткани опухоли относятся к контаминации (переходом) вируса из крови или других тканей в опухоль на терминальных стадиях заболевания (9,10).

Проведенными ранее нашими исследованиями показано, что ЦМВ вирус и его антигены выявляются не во всех глиобластомах, а лишь в определенной части – 70-80%, а также этот вирус выявляется и в доброкачественных глиальных опухолях, метастазах менингиомах, но со значительно меньшей частотой [1].

Экспериментально доказано, что ЦМВ в клетках глиальных опухолей стимулирует про-

лиферацию клеток, блокирует апоптоз и усиливает инвазивный рост опухолей [12-15]. В то же время не достаточно изучено влияние ЦМВ инфекции на клинические проявления опухолевого процесса, на состояние иммунной системы, на размер опухоли и её локализацию, а имеющиеся данные по этим вопросам противоречивы.

Задачей настоящей работы явилось изучение содержания ЦМВ исключительно в злокачественных опухолях мозга глиобластомах и его влияния на противовирусный иммунитет и общие иммунологические показатели, размер опухоли, клинические проявления опухолевого процесса.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Было исследовано 53 образца глиальных опухолей головного мозга (глиобластом), полученных после нейрохирургических операций и исследованных на присутствие в ткани опухоли ЦМВ. Из ткани опухоли вырезали небольшой участок диаметром 5-6 мм, из которого делали отпечатки ткани опухоли общепринятым методом. Для этого на предметное обезжиренное стекло, наносился кусочек опухоли 5 мм, избыток ткани снимали фильтровальной бумагой. после чего стекло высушивали при комнатной температуре и фиксировали 960 этиловым спиртом.

Содержания ЦМВ в опухолевых клетках определяли реакцией непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), с помощью набора «ЦМВМопосcap» ООО «БТК ЛАБдиагностика», Москва, представляющего собой антитела к раннему белку pp65 ЦМВ, согласно инструкции производителя. Данные наборы широко используются клинической и лабораторной практике для выявления ЦМВ в отпечатках тканей, соскобах, гистологических срезах мазках крови. Наличие вирусных антигенов оценивали по ярко-зеленому свечению ядер инфицированных клеток при просмотре 100 клеток в 10 полях зрения в люминесцентном микроскопе.

Было исследовано 69 образцов крови больных с различными опухолями мозга. В качестве

контроля и группы сравнения были взяты 50 образцов сыворотки крови больных хроническими воспалительными заболеваниями нервной системы (полиневрологии, арахноэнцефалиты, рассеянный энцефаломиелит, невралгии тройничного нерва), а также 50 образцов крови воспалительными не неврологическими (урогенитальными) заболеваниями, которые по рекомендации врачей обследовались на содержание в крови антител к герпетическим вирусам. Наряду с исследованием антител к ЦМВ в качестве своеобразного контроля, было параллельно исследовано и содержание антител к вирусу простого герпеса 1/2 типа ( ВПГ 1/2) в этих образцах крови.

Сопоставление уровня инфицированности ЦМВ и ВПГ у разных групп больных, а именно с патологией нервной системы (онко и не онкозаболеваниями) и с другой патологией при которой герпес вирусы также играют важную роль, позволяет более полно и объективно охарактеризовать материал и более четко определить возможную связь ЦМВ инфекции с опухолями головного мозга.

Определение противовирусных антител класса М и G проводили с помощью общепринятых наборов для иммуноферментного анализа. Анти ЦМВ антитела определяли с помощью наборов «Вектор Бест» г.Новосибирск, Россия. Анти герпесные антитела класса М с помощью наборов «Вектор Бест», а IgG определяли с помощью наборов «DiaProph Med»R г.Киев, Украина.

Методика определения антивирусных антител проводилась согласно рекомендованных инструкций-рекомендаций, прилагавшихся к ИФА наборам.

Пролиферативный ответ лимфоцитов на различные митогены изучали в реакции бласттрансформации лимфоцитов на различных митогены, учитывая, что ФГА в дозе 10мкг на пробу открывает поликлональный ответ преимущественно Т лимфоциты, тогда как декстран сульфат - активирует В лимфоциты. Пролиферативный ответ Т лимфоцитов оценивали через 72 часа культивирования при 37<sup>0</sup>С, тогда как активность В лимфоцитов - через 96 часов. Реакция останавливалась согласно рекомендациям Копялян и Григорьевой, 1977 г. Процент бластных форм лимфоцитов оценивали на препаратах, окрашенных по Романовскому.

Гематологические показатели пациентов: количество лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ определяли общепринятыми методами при поступлении больных в клинику, до операции и анализировали по историям болезней. Клинические данные о пациентах: повторные операции, длительность клинической ремиссии оценивали на основании исследований компьютерной (КТ) и магнитно – резонансной томографии (МРТ) по данным историй болезней.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи стандартного компьютерного пакета «Анализ данных» Microsoft Excel для Windows 1995, версия 7.0a, 1996 г. Достоверность отличий по критерию Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Было изучено 53 отпечатка глиобластом методом иммунофлуоресценции, выявляющего в клетках опухолей Ia антиген ЦМВ. Было установлено, что рр65-антиген ЦМВ выявляется в клетках 39 глиобластом (73,6%) и в 14 опухолях (26,4%) - не обнаружен. Таким образом, в изученных случаях не было получено 100% наличия ЦМВ в глиобластомах, что позволяет разделить исследованные опухоли на две группы: содержащие ЦМВ и не содержащие ЦМВ опухолевые клетки

Для анализа особенностей клинического течения глиобластом в зависимости от наличия в клетках опухолей ЦМВ было изучено 26 историй болезней пациентов с глиобластомами. Были проанализированы показатели, отражающие состояние воспалительных реакций: общее содержание лейкоцитов, СОЭ, а также уровень лимфоцитов в периферической крови, как общего показателя состояния иммунной системы. Установлено, что в обеих группах больных отмечались, примерно, одинаковые значения показателей СОЭ и количество лейкоцитов, которые были несколько увеличены. что может отражать наличие умеренной воспалительной реакции в организме больных обеих групп. В тоже время в группе больных с ЦМВ инфекцией в ткани опухоли отмечалось незначительное увеличение уровня лимфоцитов в крови (табл. 1). Влияние персистенции ЦМВ в ткани глиобластом на содержание лейкоцитов и лимфоцитов в крови больных (табл.1).

**Таблица 1**

**Показатели периферической крови у болных глиобластомами при наличие или отсутствие в клетках опухоли ЦМВ**

|           | Лейкоциты | Лимфоциты             |                       | СОЭ     |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------------------|---------|
|           |           | Абсолютное количество | Процентное содержание |         |
| ЦМВ+ n=15 | 11,7+4,6  | 2,6+0,8               | 21,4+8,6              | 8,6+2,1 |
| ЦМВ- n=11 | 10,8+4,8  | 1,79+0,76             | 20,1+8,7              | 5,6+1,4 |
| Контроль  | 6,8+2,4   | 2,09+0,56             | 25,1+ 4,9             | 4,8+2,4 |

Проведенные исследования 169 образцов сыворотки крови больных нейроонкологическими, хроническими неврологическими и не неврологическими заболеваниями на содержание антител к ЦМВ и ВПГ 1/2 типа позволили установить (табл.2), что в целом у взрослого населения выявляются антитела к этим вирусам с большой частотой от 68 до 90% наблюдений, что, в общем, соответствует данным

литературы. В то же время выявлены особенности в уровне антител в зависимости и от характера имеющейся патологии. Наиболее часто у 91,3% антитела к ЦМВ выявлялись в нейроонкологических больных, затем с хроническими нервными заболеваниями у 76% и меньше всего антитела выявлялись в группе больных с уро-гинекологическими заболеваниями, всего 64%.

Таблица 2

**Частота выявления содержания антител к ВПГ и ЦМВ в нейроонкологических больных**

| Группы больных                                | ВПГ 1/2     |                | ЦМВ         |                |
|---|-------------|----------------|-------------|----------------|
|   | Частота (%) | Титр АТ (у.о.) | Частота (%) | Титр АТ (у.о.) |
| 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     |
| Урогинекологические заболевания, n=50         | 68,4        | 1,61+0,113     | 64,1        | 0,40+0,026     |

\* - достоверные различия между этой и другими группами (P<0,05)

При нейроонкологических заболеваниях число лиц с антителами к ЦМВ вируса было на 20% выше, чем к ВПГ, что косвенно указывает на большую распространенность ЦМВ у нейроонкологических больных.

Содержание антител классов М и G к этим вирусам в сыворотках крови также различалось. Так антитела класса М к ВПГ были выявлены лишь у 3 из 50 пациентов с гинекологической патологией. Уровни антивирусных антител класса G были различны в зависимости от патологии и от вида вирусов. Так, наибольший уровень ЦМВ антител был в группе нейроонкобольных, который в 3-4 раза превышал уровень этих же антител в других группах больных. Помимо этого, у больных с опухолями мозга уровень анти ЦМВ антител был выше уровня антител к ВПГ. Следовательно, лишь в группе онкобольных отмечается наибольшее высокое статистически достоверное содержание анти ЦМВ в крови, кроме того, в этой группе больных более 90% пациентов имели в крови антитела к этому вирусу, что указывает на большую инфицированность ЦМВ этих больных.

Сопоставление и анализ всех этих данных в совокупности позволяет сделать заключение, что ЦМВ более распространен в нейроонкологических больных, что подтверждается известными данными литературы, о том, что ЦМВ вирусы накапливаются в опухолевых очагах при злокачественных глиобластомах и медуллобластомах [2-6, 12]. Причина более частого инфицирования ЦМВ нейроонкологических больных неясна, а с имеющимися объяснениями, что

это возможно вследствие снижения иммунного статуса трудно согласиться потому, что имеет место высокие уровни антител к ЦМВ, которые в 3-4 раза выше чем при других заболеваниях организма, т.е. общей иммуносупрессии к этому вирусу нет. Возможно, больше страдает клеточное звено иммунного ответа, а гуморальное звено, ответственное за выработку антител у этих пациентов сохранено при этом вирус накапливается в очагах воспаления и отека, что характерно для этого вируса и для опухолевого процесса в головном мозге.

Для более представления о системе клеточного и гуморального иммунитета была изучена пролиферативная активность Т и В лимфоцитов на 4-5 сутки после хирургического удаления опухоли и определения наличия в ткани опухоли ЦМВ (табл.3).

При наличии ЦМВ в ткани опухоли было выявлено более значительное угнетение пролиферации лимфоцитов крови на ФГА чем у больных, у которых ЦМВ в ткани опухоли отсутствует 21,2+2,5% против 32,4+3,5%, P<0,01. В тоже время ответ В лимфоцитов на декстран сульфат был практически равен в обеих группах и не отличался от показателей контрольных групп условно здоровых лиц. При исследовании простагландинзависимой активности моноцитов-макрофагов (в тесте РБТЛ ФГА с индометацином) была установлена низкая пролиферативная активность лимфоцитов в группе больных с ЦМВ в опухолевых клетках, что может указывать на подавление Т клеточного иммунитета при вирусной инфекции (табл.3).

Таблица 3

**Пролиферативный ответ периферических лимфоцитов у больных глиомами в послеоперационном периоде с наличием или отсутствием ЦМВ в опухолевых клетках**

| Анапластические глиомы: | Пролиферативный ответ лимфоцитов на митоген |                 |                  |
|-------------------------|---|-----------------|------------------|
|                         | ФГА   | ФГА+индометацин | Декстран сульфат |
| ЦМВ+ n=13               | 19,4+2,4*,**                                | 28,3+3,5*,**    | 57,6+5,4         |
| ЦМВ- n=6                | 38,8+3,5*,**                                | 52,5+5,5*,**    | 57,1+8,1         |
| Здоровые лица n=13      | 54,4+3,1                                    | 78,5+4,5        | 65,4+3,5         |

\* - достоверность различий между группами больных ЦМВ+ и ЦМВ- P<0,01

\*\* - достоверность различий, по сравнению с группой здоровых лиц P<0,01

Важным фактором, который может отражать роль ЦМВ в развитии глиобластом является выяснение возрастных и гендерных фак-

торов, длительности заболевания, течение послеоперационного периода и наличие осложнений.

Таблица 4

**Распределение больных глиобластомами по полу и возрасту, и локализации опухоли, в зависимости от наличия в клетках опухоли ЦМВ**

| Содержание ЦМВ в опухоли | Возраст больных | Пол     |         | Локализация опухоли |                  |
|--------------------------|-----------------|---------|---------|---------------------|------------------|
|                          |                 | мужской | женский | Левое полушарие     | Правое полушарие |
| ЦМВ+ n=15                | 54,1+6,3        | 7/15    | 8/15    | 10/15*(66,6%)       | 5/15(33,3%)      |
| ЦМВ- n=11                | 53,9+9,8        | 6/11    | 5/11    | 2/11(18%)           | 8/11(72%)        |

В таблицах 3, 4 отражены эти данные в зависимости от присутствия в опухоли ЦМВ. Как показано в таблице 3 больные обеих групп были примерно одного возраста – 60-65 лет, не было

отличий и по полу. В изученных случаях было отмечено преобладание ЦМВ+ глиобластом в левом полушарии, тогда, как ЦМВ- чаще выявлялись в правом полушарии (табл.3).

Таблица 5

**Показатели клинического течения глиобластом при наличии и отсутствии ЦМВ в опухолевых клетках**

| Наличие ЦМВ в опухоли | Длительность заболевания в месяцах до поступления в стационар | Размер опухоли по МРТ (мм3) | Длительность нахождения в стационаре | Количество больных с продолженным ростом | Длительность ремиссии в месяцах |
|-----------------------|---|-----------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------|
| ЦМВ+ n=15             | 3,1+2,0   | 123,55+101,6                | 12,1+3,1                             | 4/15<br>26,6(%)                          | 2,5+0,9                         |
| ЦМВ- n=11             | 5,05+4,2  | 101,18+63,8                 | 18,1+1,4                             | 3/11<br>29,2(%)                          | 3,15+1,2                        |

Длительность заболевания до момента обращения в институт была меньше в группе в которой вирусы, выявлялись в опухолевых клетках 3,7±2,0 по сравнению 5,05±4,7 месяца соответственно. Время нахождения в стационаре после операции и наличие воспалительных осложнений были хуже в группе больных у которых не определялись ЦМВ в опухолевых клетках. Размер опухоли, определяемый по данным МРТ был несколько больше в группе с ЦМВ вирусом (хотя различия статистически не достоверны P>0,05).

Продолженный рост был выявлен в группе с ЦМВ в опухоли у 4 из 15 больных (26,6%) через 2,5±0,5 месяца и у 3 из 11 больных, у которых ЦМВ не выявлялся, через 3,15±1,2 месяца. Хотя различия между этими показателями статистически не достоверны и можно лишь говорить о тенденции, которая заключается в том, что наличие ЦМВ инфекции ускоряет рост опухоли (увеличение размера) и ускоряет продолженный рост опухоли. Вероятно, это связано с тем, что не очень большое количество больных об-



следовано, а клиническое проявление глиом во многом, как известно, зависит от локализации опухоли и связи ее с функционально важными зонами мозга.

Следовательно, проведенные исследования показывают, что в ткани глиобластом содержится ЦМВ, который методом иммунофлуоресценции определение pp-65 антигена ЦМВ выявляется в 72% случаев. Большинство глиобластом инфицированы этим вирусом. Ранний pp-65 антиген ЦМВ выявляется не во всех клетках глиобластом, количество инфицированных ЦМВ клеток в опухоли не превышает 30-40%, что указывает, что лишь в какой-то определенной части содержится вирус и, что это за клетки: стволовые, опухолевые, моноциты, эндотелий сосудов или какие-то другие, ответить на этот вопрос пока что не представляется возможным.

Как известно, ЦМВ инфекция может протекать в активной (клинически проявляемой форме) и латентно. Проведенными исследованиями установлено, что признаков воспаления (лейкоцитоз, СОЭ), лимфоцитоза или лимфопении нами выявлено не было, что позволяет думать, что это латентная форма ЦМВ инфекции и, возможно, оно имеет локальную форму, персистенцию только в ткани опухоли. Это предположение согласуется с известными литературными данными, указывающими, что лишь у небольшой части (до 10-%) больных выявлялся ЦМВ в крови при 100% наличии в ткани опухоли. Пол, возраст больных, длительность заболевания и время послеоперационного нахождения в стационаре и количество воспалительных осложнений не зависело от инфицирования ткани опухоли вирусами, что позволяет считать, что наличие ЦМВ антигенов в клетках опухоли не утяжеляет клиническое течение болезни. В отношении прямого влияния на рост опухоли полученные данные позволяют лишь говорить об определенной тенденции, а именно, имеется лишь недостоверное увеличение размера опухолей, определяемое по МРТ и более короткий период ремиссии у больных, у которых в ткани опухоли определяются антигены ЦМВ. Хотя имеется достаточно большое количество публикаций, указывающий, что ЦМВ инфекция ускоряет рост и увеличивает размеры опухоли. Вероятно, разногласия полученных данных с данными других авторов связаны с разными методами исследования, в частности, с исследованиями ПЦР и иммунофлуоресценции. Вторая причина может быть определенная стадийность во взаимодействии ЦМВ и организма.

На ранних стадиях персистенции ЦМВ можно ожидать активацию лимфоцитов на антигены ЦМВ, что сопровождается продукцией IL-1, IFN- $\gamma$ , и специфических антител к ЦМВ, что может усиливать противовирусный и про-

тивоопухолевый иммунитет. Вторая стадия по-видимому, обусловлена индукцией ЦМВ поляризацией макрофагов из M1 в M2, о чем в наших исследованиях свидетельствует снижение активности (простагландинзависимой) моноцитов и макрофагов (таблица 3) и продукции M2 супрессорных факторов, ингибирующих активность киллерных клеток и подавляющих противоопухолевый иммунитет. Третья стадия связана с активации рецепторами ЦМВ сигнальных внутриклеточных путей у глиальных клеток, приводящих к стимуляции опухолевого клона [5-7]. В связи с этим, с одной стороны, можно отметить стадийность взаимодействия вируса, и опухоли. С другой - отмечается временная трансформация взаимодействий между ЦМВ и организмом – от активации синтеза противовирусных антител и противоопухолевого иммунитета, что возможно, наблюдается при развитии доброкачественных опухолей до индукции супрессии иммунного ответа и внедрении вируса в ткань опухоли с последующей активацией сигнальных путей, приводящей к неуправляемой пролиферации опухолевого клона [13]. В связи с этим приобретает значительную диагностическую информативность показатели состояния иммунной системы. О наличии иммуносупрессии указывают данные изучения функции Т и В лимфоцитов в тесте РБТЛ с ФГА и декстран сульфатом, где отмечено достоверное снижение функции Т лимфоцитов крови у больных, содержащих в ткани опухоли ЦМВ.

Следовательно, определяя наличие в опухолевой ткани ЦМВ, а также состояние иммунной системы до или после операции можно не только прогнозировать последствия заболевания, но и рекомендовать применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

## ВЫВОДЫ

1. В ткани опухолей 73% глиобластом методом иммунофлуоресценции выявляются антигены ЦМВ, а в крови нейроонкологических больных определяются более высокие уровни антител класса IgG к ЦМВ, что указывает на связь этого вируса с злокачественными опухолями мозга.
2. У больных, с содержанием в клетках глиобластом ЦМВ отмечается тенденция увеличения признаков более интенсивного воспаления, которое проявляется лейкоцитозом и увеличением СОЭ и лимфоцитозом.
3. У больных с глиобластомами выявляется угнетение Т клеточного иммунного ответа при сохранении активности В клеток. Эти нарушения более выражены при наличии вируса в клетках опухолевой ткани, что может

бути однією з причин попадання вірусу в опухолеві клітини і стимуляцією їх росту.

4. Исследование отпечатков опухолей мозга методом иммунофлюоресценции можно рекомендовать для быстрой экспресс-диагностики наличия ЦМВ вируса в клетках опухолей .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лисяний Н. И. Ключникова А.И. Лисяний А.Н. Содержание цитомегаловируса во внутримозговых глиальных опухолях различной степени злокачественности. Збірник матеріалів міжнародної науково практичної конференції «особливості модернізації предмету досліджень преставників медичних наук» 6-7 червня 2014 р. м Київ с.36-39
2. Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. / L.E. Harkins, L.A. Matlaf, L.Soroceanu [et al] //Herpesviridae. – 2010. – N1 – P.8-16
3. Soroceanu L. Is HCMV a tumor promoter? /L.Soroceanu, C.S. Cobbs // Virus Res. – 2011. – v157—P.193–203.
4. Human cytomegalovirus and mucocarcinoma 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.
5. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. /C.Cobbs, L. Harkins, M. Samanta [et al.] //Cancer – 2002. – v.62 – P.3347–3350.
6. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. /M.E.Scheurer, M.L. Bondy, K.D. Aldape [et al]// Acta Neuropathol. – 2008. – v.116 – P. 79–86.
7. 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
8. Shen Y. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins are mutagenic and mediate “hit-and-run” oncogenic transformation in cooperation with the adenovirus E1A proteins./ YShen, H.Zhu, T. Shenk //Proc Natl Acad Sci U S A. – 1997. – v.;94(7) – P.3341–3345.
9. Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression./ J.Jr. Cinatl, J.U. Vogel, R. Kotchetkov [et al.]// FEMS Microbiol Rev. – 2004. – v.28(1) – P. 59–77.
10. Lack of association of herpesviruses with brain tumors./ S. Poltermann, B.Schlehofer, K. Steindorf [et al.] //J.Neurovirol. – 2006. – v.12(2) – P. 90–99.
11. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. / S. Lau ,Y.Y. Chen, W.G. Chen [et al.] //Mod Pathol. – 2005. – v.18(6) – P.838–843.
12. Significant Association of Multiple Human Cytomegalovirus Genomic Loci with Glioblastoma Multiforme Samples. / P.A. Ranganathan, P. Clark, J. Kuo [et al.]. // J. Virol. – 2012. – v. 86(2) – P.: 854–864.
13. Low levels of Human Cytomegalovirus Infection in Glioblastoma multiforme associates with pa-

tient survival; -a case-control study./A. Rahbar, G.Stragliotto, A.Orrego [et al.]// Herpesviridae. – 2012. – v.3: 3. Published online 2012 March 16. doi: 10.1186/2042-4280-3-3PMCID:

14. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target./ J C Baryawno N, Rahbar A, Wolmer-Solberg [et al.] // Klin Invest. – 2011 – v.121 – P. 4043–4055.
15. Johnsen J.I . Is human cytomegalovirus a target in cancer therapy? / J.I.Johnsen ,N. Baryawno, C.S?derberg-Nauck?r // Oncotarget. – 2011 – v.2 – P.1329–1338.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГЛІОБЛАСТОМАХ, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Лисяний М.І., Станецька Д.М., Гнідкова І.О., Бельська Л.М., Ключникова А.І.

Інститут нейрохірургії НАМНУ

**Мета.** Вивчити стан імунної системи в залежності від ЦМВ контамінації пухлин та рівня противірусних антитіл в крові.

**Матеріали та методи.** Досліджено 53 зразка глиальних пухлин на вміст ЦМВ методом ПЛР .вивчено рівень противірусних антитіл та стан імунної системи у хворих із злоякісними гліомами

**Результати.** В статті наведені дані про частоту персистенції ЦМВ у тканині злоякісних пухлинах мозку та стан імунної системи у хворих. В 73% гліобластом головного мозку було виявлено антигени ЦМВ ,а в крові визначався більший рівень противірусних антитіл класу IgG, що вказує на зв'язок цього вірусу із розвитком гліом мозку. У пацієнтів з гліобластомами виявляється гальмування Т-клітинного імунітету при збереженні В клітинної відповіді, що може бути причиною попадання вірусу у клітини пухлин та стимуляцією їх росту.

**Висновки.** Контамінація ЦМВ злоякісних пухлин головного мозку визиває гальмування Т клітинного імунітету та активацію гуморального імунітету.

**Ключові слова:** цитомегаловірус ,гліобластоми, імунітет супресія ,стимуляція

## SUMMARY

### FEATURES OF IMMUNE CHANGES AT GLIOBLASTOMAS, WHICH ARE INFECTED CYTOMEGALOVIRUS.

Lisaynyi N.I. , Stanectka D.M. , Gnedcova I.A., Belsca LN., Kluchnicova A.I.

Institute of Neurosurgery of NAMS Ukraine

**Objective.** To learn the state of the immune system depending on CMV of contamination of tumours and level of antiviral antibodies in blood

**Methods and subjects.** Investigational 53 standards of glioma tumours on content of CMV by the method of PCR. The level of antiviral antibodies and state of the immune system are studied for patients with malignant gliomas.

*Results.* In the articles resulted information is about frequency of persistencies of CMV in malignant tumours of brain and the state of the immune system for patients. In 73% glioblastomas of brain were found out the antigens of CMV and the greater level of antiviral antibodies of class of IGG in blood, was determined which specifies on link of this virus with development of gliomas brain. For patients with glioblastomas was of suppressive T-

cellular immunities at a maintainance B- cellular answer, which can be reason of hit of virus in the cages of tumours and stim CMV ulates of their growth.

*Conclutions.* Contamination CMV of brain tumors is causes of supression T - cellular immunity and activating of humoral immunity

**Key words:** cytomegalovirus, glioblastomas, immune system, immuosupressive,

© Драннік Г.М., Багдасарова І.В., Дріянська В.Є., Петрина О.П., Фоміна С.П., Дріянська В.В., Сидоренко Є.В., 2015

УДК 616.611-002-036.12+616.61-002] – 078.73-053.2

*ДРАННИК Г.М., БАГДАСАРОВА І.В., ДРІЯНСЬКА В.Є., ПЕТРИНА О.П., ФОМІНА С.П., ДРІЯНСЬКА В.В., СИДОРЕНКО Є.В.*

### **ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ ЯК ПРЕДИКТОРИ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ**

*DRANNIK G.N., BAGDASAROVA I.V., DRIYANSKA V.E., PETRINA O.P., FOMINA S.P., DRIIANSKA V.V., SIDORENKO E.V.*

### **INDICATORS OF IMMUNITY AS PREDICTORS OF PROGRESSION THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»  
State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Збільшення хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) у загальній структурі захворюваності, особливо серед молодого працездатного населення, є важливою медико-соціальною проблемою [12]. Прогресування гломерулонефриту (ГН) з нефротичним синдромом (НС) залишається однією з основних проблем клінічної нефрології, оскільки в досить короткі строки призводить до формування хронічної ниркової недостатності (ХНН) і її термінального ступеня [1, 4, 8]. Актуальність вивчення проблеми хронічного ГН (ХГН) обумовлена тим, що багато питань етіології, патогенезу та прогресування захворювання, резистентності до терапії глюкокортикоїдами та цитостатиками не з'ясовані [7, 13]. Це спонукає до постійного пошуку нових ланок патогенезу даного захворювання та ефективних підходів до лікування.

Дослідження стандартних показників імунітету і цитокінів як факторів міжклітинної кооперації сприяють визначенню імуногенезу багатьох імунозалежних захворювань, спрямовують пошуки алгоритмів імунокорекції; особливий інтерес викликають такі розробки при вивченні гломерулонефритів.

Відомо, що факт реакції імунної системи на антиген неможливий без системи головного комплексу гістосумісності (МНС), тому що кооперація клітин забезпечується за участю

антигенів головного комплексу гістосумісності – human leucocyte antigens (HLA), експресованих на мембрані клітини в індивідуальних для кожного фенотипах. Система HLA виконує регуляцію імунної відповіді на його початкових та продуктивних етапах, а також забезпечує регуляцію апоптозу антигенпрезентуючих клітин та В-лімфоцитів, так званий HLA-DR-опосередкований апоптоз [2, 6].

Вивчення механізмів зв'язку між системою HLA і різними нирковими патологіями, яке було започатковане в області трансплантології нирки, знайшло широке поширення при багатьох патологічних станах, в першу чергу імунозалежної природи [9, 10].

За останні роки стало очевидним, що важливим механізмом розвитку нефропатій є стан функціональної активності моноцитів-макрофагів та лімфоцитів за продукцією медіаторів імунітету – моно- та лімфокінів. Показана важлива роль в формуванні тубуло-інтерстиціальних змін протеїнуриї, яка стимулює секрецію різних медіаторів моноцитами та лімфоцитами. Важливими для вивчення ми вважали прозапальні TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , протизапальний IL-4 та фактори росту - трансформуючий фактор росту бета (TGF- $\beta$ ), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF).

**Мета роботи** – визначити HLA-фенотипи та показники імунітету, їх асоціації з клінічним