

Оригинальная статья = Original articles = Оригінальна стаття

УДК 616.022.6:616.831-006. 484-092

Связь цитомегаловируса со злокачественными глиомами головного мозга*Лисяный Н.И.¹, Гнедкова И.А.¹, Станецкая Д.Н.¹, Розуменко В.Д.², Кваша М.С.³, Бельская Л.Н.¹, Ключникова А.И.¹, Шмелева А.А.⁴*¹ Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина² Отделение внутримозговых опухолей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина³ Отделение внемозговых опухолей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина⁴ Отдел нейрорепатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина*Поступила в редакцию 17.08.15.
Принята к публикации 21.12.15.***Адрес для переписки:***Гнедкова Ирина Александровна,
Отдел нейроиммунологии,
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П. Ромоданова, ул. Платона
Майбороды, 32, Киев, Украина,
04050, e-mail: irinagned@mail.ru*

Изучение роли цитомегаловируса (ЦМВ) в патогенезе глиобластом является актуальной проблемой.

Целью исследования явилось изучение и сопоставление наличия ЦМВ в клетках глиобластом с иммунологическими и гематологическими показателями периферической крови, а также размером глиомы и ее клиническими проявлениями.

Материалы и методы. Содержание ЦМВ в клетках 53 глиобластом изучено с применением метода непрямой иммунофлуоресценции (НИФ) с помощью наборов «ЦМВ Monoscan», в которых содержались антитела к белку pp65 ЦМВ (Россия). Пролиферативный ответ лимфоцитов изучали в реакции бласттрансформации (РБТЛ) с различными митогенами, гематологические, а также клинические данные — путем анализа историй болезни пациентов.

Результаты. ЦМВ выявлен в 39 (73%) биоптатах глиобластом. У больных при наличии ЦМВ в опухоли отмечены достоверно более низкая пролиферативная активность Т-лимфоцитов и моноцитов-макрофагов по результатам теста с индометацином; несколько больший размер опухоли — по данным МРТ, по сравнению с таковым у больных при отсутствии ЦМВ в опухолевых клетках, что свидетельствовало о зависимости иммунного статуса от наличия вируса в глиобластомах. Авторы предполагают определенную стадийность влияния ЦМВ на иммунную систему, в частности, чередование стадий активации и супрессии иммунного ответа при глиомах различной степени анаплазии. Отмечена преимущественная иммуносупрессия при глиобластомах.

Выводы. Наличие ЦМВ в клетках глиобластом сопровождается угнетением Т-клеточного звена иммунитета, не зависит от возраста, пола пациентов, длительности заболевания, особенностей течения послеоперационного периода, при этом отмечены несколько больший размер опухоли и более короткий период ремиссии, что позволяет связывать наличие вируса с быстрым ростом глиобластомы.

Изучение ключевых звеньев взаимодействия ЦМВ, опухоли и иммунной системы организма больного даст возможность использовать эти данные для обоснования новых подходов к проведению противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: цитомегаловирус; глиобластома; стадийность взаимоотношений опухоли, вируса и организма.

Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — №1. — С.44-49.

Connection of human cytomegalovirus and malignant gliomas of brain*Nikolay Lisiyani¹, Irina Gnedkova¹, Diana Stanetskaya¹, Volodymyr Rozumenko², Mykhaylo Kvasha³, Lyudmila Belska¹, Antonina Klyuchnikova¹, Anna Shmeleva⁴*¹ Neuroimmunology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine² Intracerebral Tumors Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine³ Extracerebral Tumors Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine⁴ Neuropathomorphology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine*Received, August 17, 2015.**Accepted, December 21, 2015.*

Elucidation of role HCMV in pathogenesis of glioblastomas is actual task.

Objective: To investigate the presence of HCMV in cells of glioblastomas and to compare with immunologic and hematologic exponents of peripheral blood and size of glioma and its clinical features.

Materials and methods: The presence of HCMV were examined in cells of 53 glioblastomas by means of indirect immunofluorescence with set "HCMV-monoscan" antibodies to protein pp 65 of HCMV (Russia). Proliferative answer was evaluated by means of the reaction blasttransformation on the different mutagens. Hematologic and clinical data were studied in cases reports.

Results: HCMV was examined in 39 (73%) biopsies of glioblastomas from studied 53 cases. It was noted more low proliferative activity of T lymphocytes and monocytes/macrophages by using test with indometacyne undoubtedly in patients with HCMV in tumor some more sire of tumor (gate of MRT) in comparison with the patients which HCMV was not determined suggesting the possibility that immune status depends from presence of virus and anaplasia grades O glioma. It discusses some definite successiveness influence of HCMV

Address for correspondence:

Irina Gniedkova, Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: irinagned@mail.ru

on immune status contained the alternation of stages the activation and the suppression of immune answer of gliomas different anaplasia grades. It was noted the primary immune suppression in cases of glioblastomas.

Conclusion: The presence HCMV in cells of glioblastomas correlates with suppression of T cells immune answer, this fact does not depends from age, sex, length of disease and peculiarity postoperative course. The size of tumor and more short period of remission correlates with the presence of virus in glioblastomas and rapid growth of tumor. Establishment of main links of the interaction HCMV, tumor and immune system gives the opportunity to use this data for the new approaches to antitumor therapy.

Key words: HCMV; glioblastoma; development by stages interaction tumor, virus, organism.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(1):44-9.

Зв'язок цитомегаловірусу з злоякісними гліомами головного мозку

Лісяний М.І.¹, Гнедкова І.О.¹, Станецька Д.М.¹, Розуменко В.Д.², Кваша М.С.³, Бельська Л.М.¹, Ключникова А.І.¹, Шмельова Г.А.⁴

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

² Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділення позамозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 17.08.15.

Прийнята до публікації 21.12.15.

Адреса для листування:

Гнедкова Ірина Олександрівна, Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: irinagned@mail.ru

З'ясування ролі цитомегаловірусу (ЦМВ) у патогенезі гліобластом є актуальною проблемою.

Метою дослідження було вивчення і зіставлення наявності ЦМВ в клітинах гліобластом з імунологічними та гематологічними показниками периферійної крові, а також розміром гліоми та її клінічними проявами.

Матеріали і методи. Вміст ЦМВ в клітинах 53 гліобластом вивчали методом непрямой імунофлуоресценції (НІФ) за допомогою наборів «ЦМВ Monocap» — антитіла до білка рр65 ЦМВ (Росія). Проліферативну відповідь лімфоцитів вивчали в реакції бластоутворення з різними мітогенами. Гематологічні, а також клінічні дані вивчали шляхом аналізу історій хвороби пацієнтів.

Результати. ЦМВ виявлений у 39 (73%) біоптатах гліобластом. У хворих за наявності ЦМВ в пухлині відзначали достовірно нижчу проліферативну активність Т-лімфоцитів і моноцитів-макрофагів на підставі результатів тесту з індометацином, дещо більший розмір пухлини, за даними МРТ, в порівнянні з таким у хворих за відсутності ЦМВ в пухлинних клітинах, що свідчило про залежність імунного статусу від наявності вірусу в гліобластомах. Автори припускають певну стадійність впливу ЦМВ на імунну систему, зокрема, зміну стадій активації і супресії імунної відповіді при гліомах різного ступеня анаплазії. Виявлена переважна імуносупресія при гліобластомах.

Висновки. Наявність ЦМВ в клітинах гліобластом супроводжується пригніченням Т-клітинної ланки імунітету, не залежить від віку, статі пацієнтів, тривалості захворювання, особливостей перебігу післяопераційного періоду, при цьому відзначені дещо більший розмір пухлини і коротший період ремісії, що дозволяє зв'язувати наявність вірусу з швидким ростом гліобластоми.

З'ясування ключових ланок взаємодії ЦМВ, пухлини та імунної системи організму хворого дасть можливість використовувати ці дані для обґрунтування нових підходів до проведення протипухлинної терапії.

Ключові слова: ЦМВ; гліобластома; стадійність взаємовідношень пухлини, вірусу і організму.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №1. — С.44-49.

Важное значение в формировании злокачественных опухолей человека, в том числе опухолей головного мозга, в частности, глиобластом, имеют молекулярно-генетические механизмы, определяющие пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. В соответствии с классификацией опухолей (ВОЗ 2007), эти новообразования относят к опухолям 4-й степени злокачественности, они характеризуются малой продолжительностью жизни больных после хирургического лечения, низкой чувствительностью к химиолучевой терапии, высокой летальностью. Механизмы, индуцирующие рост опухоли, активир-

ются различными путями, включая канцерогенную нагрузку, вирусные инфекции, иммунные факторы. В последнее время особое внимание уделяют изучению роли ЦМВ в индукции или онкостимуляции злокачественных опухолей, в том числе глиобластом [1-4]. Накоплена обширная и противоречивая информация о роли вируса в возникновении глиобластом, которую можно обобщить в двух противоположных положениях: «сторонников» и «противников» роли ЦМВ в росте опухолей [5-8]. Все это обусловило необходимость проведения в 2011 г. в Нью-Йорке Международного симпозиума, на котором принято решение о необхо-

димости продолжения исследований как по изучению роли ЦМВ в возникновении опухолей мозга, особенно глиобластом, так и разработке новых стратегий лечения таких опухолей с учетом персистенции вируса в опухоли.

В проведенных ранее исследованиях установлено, что ЦМВ и его антигены выявляют в клетках глиобластом у 70–80% больных, а также в доброкачественных глиальных опухолях, метастазах, менингиомах, но значительно менее часто [9].

Появление и накопление вируса в клетках опухоли трактуют по-разному, причины и механизм проникновения ЦМВ в опухоль неизвестны. Отмечена важная роль воспаления в активации ЦМВ инфекции при опухолях, а также стволовых клеток, моноцитов; угнетение функции иммунной системы в целом или ее отдельных звеньев [10–12]. В эксперименте доказано, что ЦМВ в клетках глиальных опухолей стимулирует их пролиферацию, блокирует апоптоз и активирует инвазивный рост опухолей [13–16]. В то же время, недостаточно изучено влияние ЦМВ инфекции на клиническое течение опухолевого процесса, состояние иммунной системы, размеры опухоли и ее локализацию, имеющиеся данные по этим вопросам разноречивы.

Целью работы было изучение содержания ЦМВ в глиобластомах и его влияния на иммунологические показатели, размер опухоли, ее клинические проявления.

Материалы и методы исследования. Проанализированы 53 образца глиальных опухолей головного мозга (глиобластом), удаленных во время нейрохирургических операций, в которых выявляли присутствие ЦМВ. Из ткани опухоли вырезали участок диаметром 5–6 мм, с которого делали отпечатки. Ткани опухоли снимали фильтровальной бумагой, после чего стекло высушивали при комнатной температуре и фиксировали в 96% этиловом спирте.

Содержание ЦМВ в клетках опухолей определяли в реакции НИФ с помощью набора «ЦМВ Monoscan» (ООО «БТК ЛАБдиагностика», Россия), в котором содержались антитела к раннему белку рр65 ЦМВ, в соответствии с инструкцией производителя. Такие наборы широко используют в 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 AXIO imager A2 фирмы Zeiss (Германия).

Пролиферативный ответ лимфоцитов изучали в РБТЛ с различными митогенами, учитывая, что фитогемагглютинин (ФГА) в дозе 10 мкг в пробе вызывает поликлональный ответ преимущественно Т-лимфоцитов, декстрана сульфат в дозе 100 мкг — активирует В-лимфоциты. Пролиферативный ответ Т-лимфоцитов оценивали через 72 ч культивирования при температуре 37°C, активность В-лимфоцитов — через 96 ч. Реакцию останавливали в соответствии с рекомендациями [17]. Количество бластных форм лимфоцитов оценивали в препаратах, окрашенных по Романовскому, при просмотре 300 клеток.

Гематологические показатели: количество лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ определяли общепринятыми методами после госпитализации, до операции и анализировали по историям болезни. Клинические данные: наличие повторных операций, длительность периода клинической ремиссии оценивали на основании анализа результатов компьютерной (КТ) и магниторезонансной (МРТ) томографии, по данным историй болезни.

Статистическая обработка количественных результатов проведена с использованием стандартного пакета «Анализ данных» (Microsoft Excel для Windows 1995, версия 7.0a, 1996). Статистическую значимость различий средних оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение Ia антиген ЦМВ выявлен в клетках 39 (73,6%) глиобластом, в 14 (26,4%) опухолях — не обнаружен. В зависимости от этих результатов опухоли разделены на две группы: содержащие ЦМВ и не содержащие ЦМВ в клетках.

Для анализа особенностей клинического течения глиобластом при наличии или отсутствии в клетках опухолей ЦМВ изучены 26 историй болезни пациентов, у которых выявлены глиобластомы. Анализировали формулу крови, что отражало выраженность воспалительных реакций: общее содержание лейкоцитов, СОЭ, а также количество лимфоцитов в периферической крови как общего показателя состояния иммунной системы. У больных обеих групп изменения показателей крови примерно одинаковы: количество лейкоцитов несколько увеличено по сравнению с таковым в контроле, что свидетельствовало о наличии умеренно выраженной воспалительной реакции в организме (**табл. 1**). В то же время в группе больных, у которых в клетках опухоли содержались ЦМВ, отмечено статистически незначимое увеличение абсолютного количества лимфоцитов в крови, по сравнению с таковым у больных, у которых ЦМВ в клетках опухолей не выявлен ($p=0,35$). СОЭ у больных не превышала

Таблица 1. Показатели периферической крови у больных при наличии глиобластом, содержащих и не содержащих ЦМВ в клетках опухоли ЦМВ.

Клинические группы	Величина показателя (M±m)			
	лейкоциты, ×10 ⁹ в 1 л	абс.	%	СОЭ, мм/ч
Больные, у которых выявлен ЦМВ в клетках опухоли (n=15)	11,7±4,6	2,6±0,8	21,4±0,8	8,6±2,1
Больные, у которых не выявлен ЦМВ в клетках опухоли (n=11)	10,8±4,8	1,79±0,76	20,1±8,7	5,6±1,4
Здоровые (n=15)	6,8±2,4	2,09±0,56	25,1±4,9	4,8±2,4

Примечание. Различия показателей у больных по сравнению с таковыми у здоровых лиц статистически незначимы ($p=0,33-0,37$).

такову в нормі, однак у больних при наявності ЦМВ в клітках опухолей показателю було декілька вище, ніж при відсутності вірусу і у здорових осіб.

Для більш чіткого представлення про стан системи імунітету вивчена проліферативна активність Т- і В-лімфоцитів на 4–5-е сутки після хірургічного видалення опухолі і визначення наявності в клітках опухолі ЦМВ (табл. 2).

При наявності ЦМВ в тканині опухолі відзначено більш значительне угнетення проліферації Т-лімфоцитів крові на ФГА, ніж у больних при його відсутності ($p=0,100$). В той же час, активність В-лімфоцитів на декстран сульфат була практично однаковою в обох групах і не відзначалась від такої у здорових осіб. При дослідженні простагландинзалежної активності моноцитів-макрофагів (в тесті РБТЛ ФГА з індометацином) встановлено низьку проліферативну активність лімфоцитів в групі больних при наявності ЦМВ в клітках опухолей, що свідчувало про угнетення Т-клітинного звену імунітету при вірусній інфекції.

Важливими факторами, які можуть відображати роль ЦМВ в формуванні гліобластом, є тривалість захворювання, тяжкість перебігу післяопераційного періоду, наявність ускладнень, вік больних.

В табл. 3, 4 відображені ці дані в залежності від наявності в опухолі ЦМВ. Больні обох груп були приблизно одного віку — 55–65 років, відмінностей за статтю не було. Відзначено переважання гліобластом, що містять ЦМВ, в лівій півшарі, і опухолей без ЦМВ — в правій півшарі.

Тривалість захворювання до моменту звернення в клініку була меншою у больних при наявності ЦМВ в клітках опухолей, ніж при його відсутності. Тривалість лікування больних в стаціонарі після операції була більшою при відсутності ЦМВ в клітках опухолей. Розміри опухолі, за даними МРТ, були більшими при наявності ЦМВ в клітках опухолі (хоча відмінностей статистично незначимі).

Продовжений ріст опухолі діагностовано при наявності ЦМВ в опухолі у 4 (26,6%) больних в середньому через $(2,5 \pm 0,5)$ міс після операції і у 3 (29,2%) в відсутності ЦМВ в середньому через $(3,15 \pm 1,2)$ міс ($p=0,35$). Хоча відмінностей цих показників статистично незначимі, можна відзначити тенденцію, яка свідчує про те, що при наявності ЦМВ інфекція прискорює ріст опухолі (збільшуються розміри) і продовжений ріст. Вероятно, це обумовлено тим, що досліджено небагато больних, а клінічні прояви гліом в багатьох залежать від їх локалізації і зв'язані з функціональними важливими зонами головного мозку.

Результати проведених досліджень свідчать, що в тканині гліобластом міститься ЦМВ, який методом НІФ визначення Іа антигену ЦМВ виявлено у 73,6% больних, тобто більшість больних з гліобластомами були інфіковані. Рання Іа антигену ЦМВ виявлено не в усіх клітках гліобластом, кількість інфікованих ЦМВ кліток в опухолі не перевищувало 30–40%. Однак оцінити належність цих кліток (стволові, опухолеві, моноцити, ендотеліальні судини або інші) не представляється можливим.

Таблиця 2. Проліферативний відповідь лімфоцитів периферическої крові у больних, оперованих по приводу гліом, при наявності або відсутності ЦМВ в клітках опухолей.

Гліобластомы	Проліферативний відповідь лімфоцитів на митоген, % ($M \pm m$)		
	ФГА	ФГА+індометацин	Декстран сульфат
Содержащие ЦМВ (n=13)	19,4±2,4* [†]	28,3±3,5* [†]	57,6±5,4
Не содержащие ЦМВ (n=6)	38,8±3,5* [†]	52,5±5,5* [†]	57,1±8,1
Здоровые лица (n=15)	54,4±3,1	78,5±4,5	65,4±3,5

Примечание. Відмінностей показників статистично значимі по порівнянню з такими: * — у больних ЦМВ⁺ і ЦМВ⁻ ($p=0,001$); [†] — у здорових осіб ($p=0,006-0,007$).

Таблиця 3. Розподіл больних з гліобластомами головного мозку за статтю, віком і локалізацією опухолі з урахуванням наявності ЦМВ в клітках опухолі.

ЦМВ в опухолі	Вік больних, років ($M \pm m$)	Пол		Локалізація опухолі в півшарі великого мозку			
		М	Ж	лівий		правий	
				абс.	%	абс.	%
Єсть (n=15)	54,1±6,3	7	8	10	66,7	5	33,3
Ні (n=11)	53,9±9,8	6	5	3	27,3	8	72,7

Таблиця 4. Показники клінічного перебігу гліобластом з урахуванням наявності ЦМВ в клітках опухолей.

ЦМВ в опухолі	Тривалість захворювання, міс до госпіталізації ($M \pm m$)	Розмір опухолі за даними МРТ, мм ³ ($M \pm m$)	Тривалість лікування в стаціонарі, днів ($M \pm m$)	Кількість больних з продовженим рістом опухолі після 1-ї операції		Тривалість періоду ремісії, міс ($M \pm m$)
				абс.	%	
Єсть (n=15)	3,1±2,0	123,55±101,6	12,13±3,1	4	26,6	2,5±0,9
Ні (n=11)	5,05±4,2	101,18±63,8	18,1±1,4	3	27,3	3,15±1,2

ЦМВ инфекция может протекать в активной, клинически проявляющейся форме и латентной. В проведенном исследовании признаки воспаления (достоверный лейкоцитоз, увеличение СОЭ), лимфоцитоз или лимфопения не выявлены, следовательно, у больных отмечена латентная форма ЦМВ инфекции с персистенцией только в ткани опухоли. Это предположение согласуется с данными других исследований, указывающих, что лишь у некоторых (до 10%) больных при наличии глиомы выявляли ЦМВ в крови и у всех — в ткани опухоли [16]. Пол, возраст пациентов, длительность заболевания, продолжительность их лечения в стационаре после операции не зависели от инфицирования клеток опухоли вирусами, это позволяет считать, что наличие ЦМВ антигенов в клетках опухоли не осложняет клиническое течение болезни. В отношении прямого влияния ЦМВ на рост глиом полученные данные свидетельствуют лишь об определенной тенденции, поскольку увеличение размеров опухолей, определяемое по данным МРТ, и более короткий период ремиссии у больных при наличии в ткани опухоли антигенов ЦМВ, статистически незначимы. Однако в достаточно большом числе публикаций указано, что ЦМВ инфекция способствует ускорению роста и увеличению размеров опухоли [18]. Вероятно, различия полученных данных связаны с разными методами исследования, в частности, цепной реакции с полимеразой и НИФ, а также определенной стадийностью при взаимодействии ЦМВ и организма больного.

На первой стадии персистенции ЦМВ можно ожидать активацию лимфоцитов на антигены, что может сопровождаться продукцией интерлейкина-1 и интерлейкина-гамма и активизировать противоопухолевый иммунитет. На второй стадии, по-видимому, происходит индукция поляризации макрофагов M1 и M2, что в наших исследованиях подтверждено снижением активности (простагландинзависимой) моноцитов и макрофагов и продукции M2 супрессорных факторов, ингибирующих активность клеток-киллеров и угнетающих противоопухолевый иммунитет [18]. Третья стадия может быть обусловлена активацией рецепторами ЦМВ сигнальных внутриклеточных путей в глиальных клетках, что способствует активации опухолевого клона [12, 14]. В связи с этим, с одной стороны, можно отметить стадийность взаимодействия вируса, организма и опухоли, с другой — трансформацию взаимодействия между организмом и опухолью — от активации противоопухолевого иммунитета, что, возможно, наблюдают при формировании доброкачественных опухолей, индукции супрессии иммунного ответа и внедрении вируса в ткань опухоли с последующей активацией сигнальных путей, обуславливающей неуправляемую пролиферацию опухолевого клона. В связи с этим значительную диагностическую информативность имеют показатели состояния иммунной системы. О наличии иммуносупрессии в организме свидетельствуют данные изучения функции Т- и В-лимфоцитов в тесте РБТЛ с ФГА и декстран сульфатом, в котором отмечено достоверное угнетение функции Т-лимфоцитов у больных с глиобластомами, содержащими в ткани опухоли ЦМВ.

Установление ключевых звеньев взаимодействия ЦМВ, опухоли и иммунной системы организма даст возможность использовать эти данные для разработки новых подходов к проведению противоопухолевой терапии [19].

Выводы. 1. В ткани опухолей у 73% больных с глиобластомами с помощью метода НИФ выявлены антигены ЦМВ, что свидетельствует о связи этого вируса с опухолевым процессом в головном мозге.

2. У больных при наличии в клетках глиобластом ЦМВ отмечена тенденция к увеличению выраженности воспаления, что проявляется лейкоцитозом, некоторым увеличением СОЭ, лимфоцитозом.

3. У больных при наличии глиобластом выявляли угнетение Т-клеточного звена иммунитета при сохранении активности В-лимфоцитов. Эти нарушения более выражены при наличии вируса в клетках глиобластом, что может быть одной из причин интервенции вируса в опухолевый очаг.

4. Наличие ЦМВ в клетках глиобластом не зависит от возраста, пола пациентов, длительности заболевания, тяжести течения послеоперационного периода. При наличии вируса в клетках глиобластом отмечали несколько больший размер опухоли и более короткий период ремиссии, что позволяло связывать этот вирус с быстрым ростом глиобластом.

5. Исследование отпечатков опухолей головного мозга с использованием метода НИФ можно рекомендовать для экспресс-диагностики наличия ЦМВ вируса в клетках опухолей.

Список литературы

- Dziuzynski K. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma / K. Dziuzynski, S.M. Chang, A.B. Heimberger // *Neuro Oncol.* — 2012. — V.14, N2. — P.246–255.
- Sorocanu L. Is HCMV a tumor promoter? / L. Sorocanu, C.S. Cobbs // *Virus Res.* — 2011. — V.57, N2. — P.193–203.
- Cobbs Ch.S. Evading evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis / Ch.S. Cobbs // *Herpesviridae.* — 2011. — V.2, N1. — P.10.
- Acheurer M.E. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas / M.E. Scheurer, M.L. Bondy, K.D. Aldape // *Acta Neuropathol.* — 2008. — V.116, N1. — P.79–86.
- 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, N12. — P.878–889.
- Cinatl J.Jr. 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 // *Microbiol. Rev.* — 2004. — V.28, N1. — P.59–77.
- Alibek K. Role of infections agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers / K. Alibek, A. Karpenova, Y. Baiken // *Infect. Agent Cancer.* — 2013. — V.8, N1. — P.7.
- Poltermann S. Lack of association of herpesviruses with brain tumors / S. Poltermann, B. Schlehofer, K. Steindorf // *J. Neurovirol.* — 2006. — V.12, N2. — P.90–99.
- Lau S. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors / S. Lau, Y.Y. Chen, W.G. Chen // *Mod. Pathol.* — 2005. — V.18, N6. — P.838–843.
- Human cytomegalovirus glycoprotein UL14 targets the TRAIL death receptors to thwart host innate antiviral defenses / W. Smith, P. Tomases, R. Aicheler, A. Loewendorf, I. Nemcovicova, E.C. Wang, R.J. Stanton, M. Macauley, P. Norris, L. Willen, E. Ruckova, A. Nomoto, P. Schneider, G. Hahn, D.M. Zajonc, C.F. Ware, G.W. Wilkinson, C.A. Benedict // *Cell Host Microbe.* — 2013. — V.13, N3. — P.324–335.
- Glioblastoma cancer-initiating cells inhibit T-cell proliferation and effector responses by the signal transducers and activators of transcription 3 pathway / J. Wei, J. Barr, L.Y.

- Kong, Y. Wang, A. Wu, A.K. Sharma, J. Gumin, V. Henry, H. Colman, W. Priebe, R. Sawaya, F.F. Lang, A.B. Heimberger // *Mol. Cancer Ther.* — 2010. — V.9, N11. — P.67–78.
12. Potent immunosuppressive activities of cytomegalovirus-encoded interleukin-10 / J.V. Spencer, K.M. Lockridge, P.A. Barry, G. Lin, M. Tsang, M.E. Penfold, T.J. Schall // *J. Virol.* — 2002. — V.76, N3. — P.1285–1292.
 13. Luo M.H. Neonatal neural progenitor cells and their neuronal and glial cell derivatives are fully permissive for human cytomegalovirus infection / M.H. Luo, P.H. Schwartz, E.A. Fortunato // *J. Virol.* — 2008. — V.82, N20. — P.9994–10007.
 14. Late human cytomegalovirus (HCMV) proteins inhibit differentiation of human neural precursor cells into astrocytes / J. Odeberg, N. Wolmer, S. Falci, M. Westgren, E. Sundtrom, A. Seiger, C. Soderberg-Naucler // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — V.85, N3. — P.583–593.
 15. Soderberg-Naucler C. HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer / C. Soderberg-Naucler // *J. Clin. Virol.* — 2008. — V.41, N3. — P.218–223.
 16. 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. Soderberg-Naucler // *Herpesviridae.* — 2012. — V.3, N3.
 17. Копелян И.И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека / И.И. Копелян, М.П. Григорьева // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1972. — №8. — С.119–122.
 18. Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype / K. Dziurzynski, J. Wei, W. Qiao, MA Hatiboglu, LY Kong, A. Wu, Y. Wang, D. Cahill, N. Levine, S. Prabhu, G. Rao, R. Sawaya, A.B. Heimberger // *Clin. Cancer Res.* — 2011. — V.17, N14. — P.4642–4649.
 19. Cidofovir: a novel antitumor agent for glioblastoma / P. Hadaczek, T. Ozawa, L. Soroceanu, Y. Yoshida, L. Matlaf, E. Singer, E. Fiallos, C.D. James, C.S. Cobbs // *Clin. Cancer Res.* — 2013. — V.19, N23. — P.6473–6483.
 - I, Wang EC, Stanton RJ, Macauley M, Norris P, Willen L, Ruckova E, Nomoto A, Schneider P, Hahn G, Zajonc DM, Ware CF, Wilkinson GW, Benedict CA. Human cytomegalovirus glycoprotein UL14 targets the TRAIL death receptors to thwart host innate antiviral defenses. *Cell Host Microbe.* 2013 Mar 13;13(3):324-35. doi:10.1016/j.chom.2013.02.003. PMID:23498957.
 11. Wei J, Barr J, Kong LY. Glioblastoma cancer-initiating cells inhibit T-cell proliferation and effector responses by the signal transducers and activators of transcription 3 pathway. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan;9(1):67-78. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0734. PMID:20053772.
 12. Spencer JV, Lockridge KM, Barry PA, Lin G, Tsang M, Penfold ME, Schall TJ. Potent immunosuppressive activities of cytomegalovirus-encoded interleukin-10. *J Virol.* 2002 Feb;76(3):1285-92. doi:10.1128/JVI.76.3.1285-1292.2002. PMID:11773404.
 13. Luo MH, Schwartz PH, Fortunato EA. Neonatal neural progenitor cells and their neuronal and glial cell derivatives are fully permissive for human cytomegalovirus infection. *J Virol.* 2008 Oct;82(20):9994-10007. doi:10.1128/JVI.00943-08. PMID:18684829.
 14. Odeberg J, Wolmer N, Falci S, Westgren M, Sundtröm E, Seiger A, Soderberg-Naucler C. Late human cytomegalovirus (HCMV) proteins inhibit differentiation of human neural precursor cells into astrocytes. *J Neurosci Res.* 2007 Feb 15;85(3):583-93. doi:10.1002/jnr.21144. PMID:17154414.
 15. Soderberg-Naucler C. HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer. *J Clin Virol.* 2008 Mar;41(3):218-23. doi:10.1016/j.jcv.2007.11.009. PMID:18164235.
 16. Rahbar A, Stragliotto G, Orrego A, Peredo I, Taher C, Willems J, Soderberg-Naucler C. Low levels of Human Cytomegalovirus Infection in Glioblastoma multiforme associates with patient survival — a case-control study. *Herpesviridae.* 2012 Mar 16;3:3. doi:10.1186/2042-4280-3-3. PMID:22424569.
 17. Kopelian II, Grigor'eva MP. Razrabotka mikro modifikatsii kul'tivirovaniya kletok krovi cheloveka [Development of micromodifications of methods of human blood cell culture]. *Biull Eksp Biol Med.* 1972 Aug;73(8):119-22. Russian. PMID:4635274.
 18. Dziurzynski K, Wei J, Qiao W, Hatiboglu MA, Kong LY, Wu A, Wang Y, Cahill D, Levine N, Prabhu S, Rao G, Sawaya R, Heimberger AB. Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype. *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 15;17(14):4642-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0414. PMID:21490182.
 19. Hadaczek P, Ozawa T, Soroceanu L, Yoshida Y, Matlaf L, Singer E, Fiallos E, James CD, Cobbs CS. Cidofovir: a novel antitumor agent for glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 1;19(23):6473-83. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1121. PMID:24170543.

References

1. Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Mar;14(3):246-55. doi: 10.1093/neuonc/nor227. PMID:22319219.
2. Soroceanu L. C.S. Cobbs C.S Is HCMV a tumor promoter? *Virus Res.* 2011 May;157(2):193-203. doi: 10.1016/j.virusres.2010.10.026. PMID:21036194
3. Cobbs ChS. Evading evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis. *Herpesviridae.* 2011 Oct 26;2(1):10. doi: 10.1186/2042-4280-2-10. PMID:22030012.
4. Scheurer ME, Bondy ML, Aldape KD. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2008 Jul;116(1):79-86. doi: 10.1007/s00401-008-0359-1. PMID:18351367.
5. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer.* 2010 Dec;10(12):878-89. doi:10.1038/nrc2961. PMID:21102637.
6. Cinatl JJr, Vogel JU, Kotchetkov R. Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression. *Microbiol Rev.* 2004;28(1):59-77. doi:10.1016 temsre.2003.07 005. PMID:14975530.
7. Alibek K, Karpenova A, Baiken Y. Role of infections agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers. *Infect Agent Cancer.* 2013 Feb 2;8(1):7. doi:10.1186/1750-9378-8-7. PMID:23374258.
8. Poltermann S, Schlehofer B, Steindorf K. Lack of association of herpesviruses with brain tumors. *J Neurovirol.* 2006 Apr;12(2):90-9. doi:10.1080/13550280600654573 PMID:16798670.
9. Lau S, Chen YY, Chen WG. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. *Mod Pathol.* 2005 Jun;18(6):838-43. doi:10.1038/modpathol.3800352. PMID:15578071.
10. Smith W, Tomasec P, Aicheler R, Loewendorf A, Nemčovičová