

Л.М. Бельська
М.І. Лісяний
А.І. Ключникова

ДУ « Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України », Київ, Україна

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОМАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНФІКУВАННЯ ПУХЛИН ГЕРПЕСВІРУСАМИ

Ключові слова: пухлини
головного мозку, герпесвіруси,
периферична кров,
імунофенотип лімфоцитів,
циркулюючі імунні комплекси.

Мета: дослідити наявність цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ) в гліальних пухлинах головного мозку та деякі імунологічні показники хворих цієї категорії залежно від особливостей вірусної інфекції. **Об'єкт і методи:** досліджено 25 біоптатів гліальних пухлин, 64 зразки сироватки крові, 63 зразки периферичної крові (36 — нейроонкологічних хворих, 20 — інфікованих ЦМВ або ВЕБ без пухлинної патології, 7 — донорів). Проведено визначення наявності вірусів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); фенотипу лімфоцитів периферичної крові методом цитофлюориметрії з використанням відповідних комбінацій МкАТ; рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). **Результати:** у хворих з гліомами в тканині пухлин методом ПЛР виявлено ДНК ЦМВ у 16%, ВЕБ — 44%, ЦМВ + ВЕБ — 8% зразків. Персистенцію цих вірусів найчастіше визначали (у 75% випадків) в гліомах III–IV ступеня анаплазії. До оперативного втручання у хворих виявили лейкоцитоз, зменшення відносної кількості лімфоцитів, тенденцію до зниження вмісту CD8⁺ T-лімфоцитів, статистично вірогідні зміни відносної та абсолютної кількості B-лімфоцитів (збільшення) та CD16⁺ клітин (зменшення), а також підвищення рівня ЦІК. Зазначені зміни найбільшою мірою були виражені у хворих з інфікованими герпесвірусами пухлинами. **Висновок:** інфікування герпесвірусами асоційоване в основному з високим ступенем анаплазії гліальних пухлин головного мозку, а також із більш вираженими змінами імунологічних показників, які свідчать про пригнічення T-клітинної ланки імунної системи та активацію гуморальної імунної відповіді.

ВСТУП

На сучасному етапі досліджень у галузі нейроонкології велику увагу дослідники приділяють вивченню ролі вірусів (зокрема герпесвірусів) у розвитку пухлин головного мозку в зв'язку з їх високою нейротропісністю і випадками поєднання вірусного ураження головного мозку з розвитком гліом. Активно вивчаються наявність та можливий зв'язок з виникненням пухлин головного мозку інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ), проте це питання залишається дискусійним [1–3]. На сьогодні відомі дані щодо виявлення антигенів ЦМВ за допомогою методів імуногістохімічного (ІГХ) дослідження та гібридизації в 67–100% зразків гліобластом [3–5, 8]. Проте інші дослідники не встановлювали наявності ЦМВ у зразках гліобластом методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ІГХ дослідження [1]. Нині з'явилися поодинокі роботи стосовно наявності та ролі вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ) в генезі пухлин головного мозку. Так, при дослідженні 75 зразків гліом методом ПЛР показано, що 11 (14,7%) з них є позитивними на ВЕБ [6]. У наших дослідженнях ДНК ВЕБ виявлено в 29,4% пухлин головного мозку різного гістогенезу, найчастіше (41,4%) в гліомах I–IV ступеня анаплазії [10].

Інфікування ЦМВ може зумовлювати більш агресивний перебіг пухлинного процесу [7–9]. Пока-

зано, що ЦМВ індукує численні молекулярні зміни в інфікованих клітинах, які можуть призводити до формування онкогенного фенотипу. Наявність ЦМВ створює умови для утворення хронічного запального середовища, спричиняє підвищення клітинної міграції, інвазії, адгезії до ендотелію, ангіогенезу, а також інгібіції апоптозу й імуногенності ракових клітин [3, 11, 12]. Продемонстровано [13], що за наявності ЦМВ моноцити, які інфільтрують гліобластоми, продукують інтерлейкін-10 і мають M2 супресорний фенотип. Крім того, в тестах *in vitro* показано, що продукція інтерлейкіну-10 внаслідок інфікування ЦМВ посилює низку молекулярних ефектів, які відіграють важливу роль в імуносупресії та перебігу пухлинного процесу: спостерігають пригнічення експресії молекул головного комплексу гістосумісності класу II та костимулюючої молекули CD86, підвищення експресії B7-H1, збільшення рівнів внутрішньоклітинного TGF- β (transforming growth factor β), VEGF (vascular endothelial growth factor) та фосфорильованої форми STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [14]. Наведені дані свідчать про певну роль герпесвірусів (ЦМВ та ВЕБ) в онкогенезі та їх вплив на імунокомпетентні клітини. Проте недостатньо дослідженими залишаються багато питань, пов'язаних з персистенцією

герпесвірусів у хворих з пухлинами головного мозку та станом клітинної і гуморальної ланок імунної системи у пацієнтів з вірусасоційованими пухлинами.

Метою роботи було дослідити наявність ЦМВ та ВЕБ у гліальних пухлинах головного мозку та визначити деякі імунологічні показники хворих цієї категорії залежно від особливостей вірусної інфекції.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалом дослідження слугували біоптати (25 зразків) гліальних пухлин різного ступеня злоякісності, отримані у хворих під час нейрохірургічних операцій; сироватка крові (64 зразки); периферична кров пацієнтів нейроонкологічного профілю (36 зразків), інфікованих герпесвірусами хворих без пухлин (20 зразків) та умовно здорових донорів (7 зразків). Гістологічну діагностику пухлин головного мозку проводили відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин центральної нервової системи [15].

Детекцію інфікування герпесвірусами пухлинної тканини здійснювали за допомогою ПЛР. Для виділення ДНК використовували зразки біоптату пухлини розміром 3–4 мм, готували суспензію пухлинних клітин, яку обробляли згідно з інструкцією наборів «ДНК-сорб А» для виділення ДНК («АмпліСенс», Росія). Детекцію вірусів і подальший аналіз отриманих результатів виконували з використанням програмного ампліфікатора з системою детекції флуоресцентного сигналу в режимі реального часу «BioRad» відповідно до інструкції виробника тест-системи («ДНК-технологія», Росія).

Кількісний аналіз субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові проводили на проточному цитофлюориметрі «FC-500» («Beckman Coulter», США) за програмою Cytomics CXP Software з використанням подвійних комбінацій МкАТ виробництва фірми «Beckman Coulter» (США) і антитіл фірми «Сорбент» (Росія). Оцінювали параметри Т- та В-клітинного ряду: загальну кількість Т-лімфоцитів (CD3⁺), кількість Т-хелперів (CD4⁺), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8⁺), природних клітин-кілерів (ПКК) (CD16⁺), В-лімфоцитів (CD19⁺). Визначення субпопуляційного складу лімфоцитів за допомогою МкАТ проводили згідно з інструкцією виробників антитіл і методичними рекомендаціями [16] з цілісною кров'ю та подальшим лізісом еритроцитів.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці периферичної крові проводили за методом [17], який ґрунтується на селективній преципітації комплексів антиген-антитіло в поліетилентгліколі з наступним фотометричним визначенням щільності преципітації.

Математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета програм «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження методом ПЛР наявності ЦМВ та ВЕБ у зразках гліальних пухлин різного ступеня злоякісності

ті показало, що ці віруси в фазі активації процесу визначалися в пухлинах окремо (ЦМВ — в 16%, ВЕБ — в 44% випадків) або в комбінації (ЦМВ + ВЕБ — в 8% зразків) (табл. 1). При дослідженні наявності вірусів у пухлинній тканині залежно від ступеня злоякісності встановлено, що ВЕБ визначався в зразках гліобластом (5/11; 45,5%) та анапластичних гліом (4/11; 36,4%), ЦМВ у фазі активації процесу — в 75% зразків гліом III–IV ступеня злоякісності. Отримані нами дані щодо частоти виявлення ЦМВ збігаються з діапазоном аналогічних показників, наведених в інших публікаціях [2–5, 8].

Таблиця 1

Персистенція ЦМВ та ВЕБ у хворих з гліальними пухлинами (n = 25)

Тип вірусу	Частота виявлення	
	n	%
ЦМВ	4	16
ВЕБ	11	44
ЦМВ + ВЕБ	2	8

Дослідження стану імунної системи у хворих з гліальними пухлинами показало, що до оперативного втручання визначалися певні зміни в фенотипічному складі лімфоцитів, а саме, була вдвічі ($p < 0,05$) збільшена загальна кількість лейкоцитів, в середньому в 1,5 раза ($p < 0,05$) зменшена відносна кількість лімфоцитів, при цьому у 44,4% пацієнтів відмічали зменшення відносної та абсолютної кількості лімфоцитів у 3 рази. У нейроонкологічних хворих до оперативного втручання статистично вірогідно ($p < 0,05$) зменшена також відносна і абсолютна кількість ПКК та підвищений вміст В-клітин. Слід зазначити, що у 12 із 36 пацієнтів відносна кількість В-клітин зростала втричі, а кількість ПКК у 17 з 36 випадків зменшувалася в 2,5–3,0 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Відносні й абсолютні показники периферичної крові хворих з гліальними пухлинами до оперативного втручання

Показник	Хворі з пухлинами (n = 36)	Контроль (умовно здорові донори) (n = 7)
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	10,36 \pm 0,52*	5,71 \pm 0,52
Лімфоцити, %	22,02 \pm 13,1*	33,76 \pm 2,04
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,86 \pm 0,59	1,92 \pm 0,18
Субпопуляційний склад лімфоцитів		
CD3, %	68,52 \pm 7,53	65,78 \pm 1,63
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,28 \pm 0,48	1,23 \pm 0,11
CD4, %	40,05 \pm 8,82	36,27 \pm 0,24
CD4, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,75 \pm 0,32	0,65 \pm 0,05
CD8, %	29,07 \pm 5,73	30,51 \pm 0,41
CD8, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,54 \pm 0,26	0,57 \pm 0,03
CD4/CD8	1,5 \pm 0,72	1,21 \pm 0,09
CD19, %	17,03 \pm 5,61*	8,21 \pm 0,52
CD19, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,32 \pm 0,09*	0,15 \pm 0,02
CD16, %	14,56 \pm 1,84*	20,3 \pm 1,43
CD16, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,29 \pm 0,03*	0,38 \pm 0,03

* $p < 0,05$ порівняно з контролем.

При порівнянні досліджених показників у хворих із вірусопозитивними (ЦМВ, ВЕБ або ЦМВ + ВЕБ) пухлинами з показниками пацієнтів без вірусного інфікування пухлинної тканини встановлено, що до оперативного втручання у першій підгрупі пацієнтів відмічається тенденція до лейкоцитозу, змен-

шення абсолютної кількості лімфоцитів, збільшення (на 25%) кількості В-клітин та зменшення (в середньому на 30–35%) відносної та абсолютної кількості ПМК, що свідчить про більш виражені порушення в клітинній ланці імунної системи у хворих із вірусасоційованими пухлинами головного мозку (табл. 3).

Необхідно зазначити, що у пацієнтів із вірусасоційованими пухлинами визначається збільшення кількості В-клітин та зменшення вмісту ПМК не тільки порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з пухлинами без інфікування герпесвірусами, але й стосовно хворих з вірусною інфекцією в фазі активації, без пухлин головного мозку (див. табл. 3). Так, у пацієнтів з активною вірусною інфекцією без онкологічної патології кількість CD19⁺ клітин становить 13,58 ± 5,51%, тоді як у хворих з вірусною інфекцією та пухлинами мозку зазначений показник в середньому був більший на 30,0%. У пацієнтів з вірусасоційованими пухлинами порівняно з хворими без онкологічного процесу визначається зменшення як відносної, так і абсолютної кількості CD16⁺ клітин в 1,4–1,5 раза.

Таблиця 3

Відносні й абсолютні показники периферичної крові хворих з гліомами залежно від інфікування пухлинної тканини герпесвірусами

Показник	Хворі, у яких пухлинна тканина		Хворі без пухлин з вірусною інфекцією в фазі активації (n = 20)
	не інфікована герпесвірусами (n = 20)	інфікована герпесвірусами (n = 16)	
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	11,92 ± 4,89	8,12 ± 3,18	6,73 ± 3,21
Лімфоцити, %	20,21 ± 14,35	24,92 ± 12,08	30,3 ± 0,38
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	1,94 ± 0,66	1,74 ± 0,49	1,79 ± 0,38
Субпопуляційний склад лімфоцитів			
CD3, %	68,39 ± 8,42	68,22 ± 6,49	68,53 ± 6,87
CD3, · 10 ⁹ /л	1,35 ± 0,55	1,17 ± 0,36	1,22 ± 0,29
CD4, %	38,53 ± 9,28	41,73 ± 8,24	43,27 ± 5,17
CD4, · 10 ⁹ /л	0,76 ± 0,34	0,74 ± 0,31	0,79 ± 0,20
CD8, %	31,42 ± 9,02	24,71 ± 6,64	27,94 ± 5,68
CD8, · 10 ⁹ /л	0,62 ± 0,30	0,42 ± 0,12	0,49 ± 0,11
CD4/CD8	1,38 ± 0,12	1,83 ± 0,45	1,61 ± 0,38
CD19, %	15,15 ± 4,91	18,53 ± 5,20	15,58 ± 5,51
CD19, · 10 ⁹ /л	0,27 ± 0,14	0,35 ± 0,16	0,26 ± 0,11
CD16, %	16,4 ± 1,17	12,27 ± 4,29	17,61 ± 4,87
CD16, · 10 ⁹ /л	0,32 ± 0,27	0,22 ± 0,06	0,31 ± 0,12

Дослідження рівня ЦІК у сироватці крові хворих із вірусасоційованими пухлинами показало, що цей показник був підвищенням та змінювався залежно від ступеня злоякісності пухлин (рисунок). Більш доброякісний перебіг гліоми (гліома I–II ступеня) супроводжувався підвищенням рівня ЦІК в 1,4 раза. У пацієнтів зі злоякісним перебігом гліом рівень ЦІК збільшувався в 2 рази (p < 0,05) відносно відповідних контрольних показників.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що у пухлинній тканині хворих з гліомами наявні герпесвіруси: ЦМВ, ВЕБ або комбінація ЦМВ + ВЕБ. Персистенція цих вірусів визначається в 75% зразків гліом III–IV ступеня анаплазії, що, можливо, свідчить про певну роль описаних вірусів у розвитку злоякісних гліом. У пацієнтів із вірусасоційованими внутрішньомозковими пухлинами центральної

нервової системи до оперативного втручання визначаються певні зміни в клітинній ланці імунітету: лейкоцитоз, зменшення відносної кількості лімфоцитів, тенденція до зменшення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів, статистично вірогідне (p < 0,05) підвищення відносної та абсолютної кількості В-лімфоцитів, зменшення вмісту ПМК. Це свідчить про виражені порушення в клітинній ланці імунної системи у хворих з вірусасоційованими пухлинами. Відомо [18], що регуляторні В-клітини можуть пригнічувати проліферацію CD8⁺ Т-клітин, а також індукувати Т-регуляторні лімфоцити, які мають імуносупресорний вплив на CD8⁺ ефекторну Т-клітинну проліферацію. Крім того, В-клітини можуть пригнічувати протипухлинну Т-клітинну відповідь і через антигеннеспецифічні механізми [19]. Білок р65 ЦМВ зумовлює пригнічення активності ПМК та синтез інтерферону γ [20, 21].

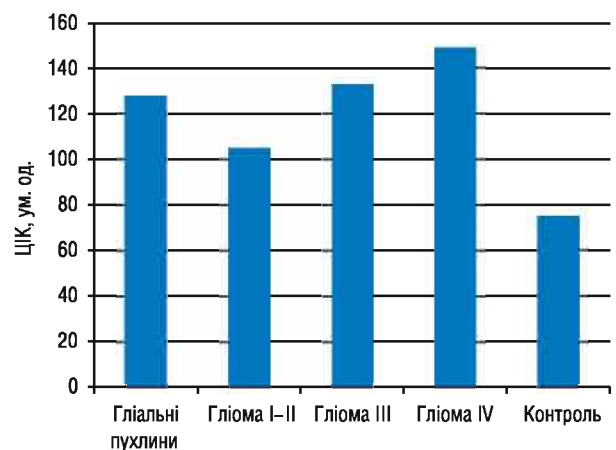


Рисунок. Рівень ЦІК у сироватці крові пацієнтів нейроонкологічного профілю з вірусасоційованими пухлинами

Підвищення рівня ЦІК у сироватці крові хворих з вірусасоційованими пухлинами, можливо, також можна розглядати як один із факторів, що спричиняють негативні зміни в протипухлинному імунному захисті при розвитку гліальних пухлин. Відомо, що імунні комплекси сприяють вивільненню супресорних факторів із В-клітин. За рахунок ЦІК забезпечується блокада рецепторів антигенного розпізнавання імунокомпетентних клітин і антигенів пухлинних клітин, що, з одного боку, захищає останні від цитолітичної дії Т-кілерів і реакцій антитілозалежного клітинного імунітету; з другого — перешкоджає формуванню адекватного рівня протипухлинних реакцій організму.

Таким чином, герпесвіруси можуть не тільки зумовлювати формування онкогенного фенотипу за рахунок молекулярних змін в інфікованих клітинах, а й сприяти більш вираженій імуносупресії при розвитку пухлин головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з гліомами головного мозку в тканині пухлин методом ПЛР виявлено ДНК герпесвірусів, а саме: ЦМВ — в 16%, ВЕБ — в 44%, комбінації ЦМВ + ВЕБ — у 8% випадків. Персистенція цих вірусів визначалася в 75% випадків у пухлинах гліом III–IV ступеня анаплазії.

2. У хворих із внутрішньомозковими пухлинами до оперативного втручання виявлено певні зміни в клітинній ланці імунітету: збільшення кількості лейкоцитів; зменшення відносної кількості лімфоцитів та порушення їх субпопуляційного складу; статистично вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівня В-лімфоцитів та зниження рівня ПКК. У хворих з ЦМВ- або ВЕБ-інфікуванням внутрішньомозкових пухлин такі зміни виражені найбільшою мірою.

3. У пацієнтів нейроонкологічного профілю з вірусасоційованими пухлинами визначається статистично вірогідне підвищення рівня ЦІК, який змінюється залежно від ступеня злоякісності внутрішньомозкових пухлин. Найвищий рівень ЦІК виявлено при гліомах зі злоякісним перебігом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Taha MS, Abdalhamid BA, El-Badawy SA, *et al.* Expression of cytomegalovirus in glioblastoma multiforme: Myth or reality? Br J Neurosurg 2016; **30** (3): 307–12.
2. Wakefield A, Pignata A, Ghazi A, *et al.* Is CMV a target in pediatric glioblastoma? Expression of CMV proteins, pp65 and IE1–72 and CMV nucleic acids in a cohort of pediatric glioblastoma patients. J Neurooncol 2015; **125** (2): 307–15.
3. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. The story of human cytomegalovirus and cancer: increasing evidence and open questions. Neoplasia 2009; **11** (1): 1–9.
4. Harkins L, Volk AL, Samanta M, *et al.* Specific localisation of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. Lancet 2002; **360**: 1557–63.
5. Mitchell DA, Xie W, Schmittling R, *et al.* Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma. Neuro Oncol 2008; **10**: 10–8.
6. Sao P, Fonseca RF, Rosas SL, *et al.* Frequency of Epstein-Barr virus DNA sequences in human gliomas. Med J 2015; **133** (1): 51–4.
7. Luo MH, Fortunato EA. Long-term infection and shedding of human cytomegalovirus in T98G glioblastoma cells. J Virol 2007; **81**: 10424–36.
8. Cobbs CS, Soroceanu L, Denham S. Modulation of oncogenic phenotype in human glioma cells by cytomegalovirus IE1-mediated mitogenicity. Cancer Res 2008; **68**: 724–30.
9. Maussang D, Verzijl D, van Walsum M, *et al.* Human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2006; **103**: 13068–73.
10. Лисяний НІ, Ключникова АІ, Лисяний АН, Кот ЛА. Изучение инфицированности герпесвирусами (ЦМВ, ВЭБ) различных по природе опухолей головного мозга. Онкология 2016; **18** (2): 118–22.
11. Soderberg-Naucler C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? J Intern Med 2006; **259**: 219–46.
12. Barami K. Oncomodulatory mechanisms of human cytomegalovirus in gliomas. J Clin Neurosci 2010; **17**: 819–23.
13. Dziurzynski K, Wei J, Qiao W, Hatiboglu MA, *et al.* Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype. Clin Cancer Res 2011; **17**: 4642–9.
14. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2007; **7** (1): 41–51.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. WHO classification of tumours of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007.
16. Пинегин БВ, Ярилин АА, Симонов АВ и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной ак-

тивности иммунной системы человека. Пособие для врачей. М: Медицина, 2001. 57 с.

17. Гапкова В, Мате Н. Чехословацкая медицина 1978; **2**: 117.
18. Ye ZP, He HY, Wang H, *et al.* Glioma-derived ADAM10 induces regulatory B cells to suppress CD8⁺ T cells. PLoS One 2014; **15**: 9.
19. Zhang Y, Morgan R, Podack ER, Rosenblatt J. B cell regulation of anti-tumor immune response. Immunol Res 2013; **57**: 115–24.
20. Kalejta R. Tegument proteins of human cytomegalovirus. Microbiol Mol Biol Rev 2008; **72**: 249–65.
21. Popkin DP, Watson MA, Karaskov E. Murine cytomegalovirus paralyzes macrophages by blocking IFN gamma-induced promoter assembly. Proc Natl Acad Sci USA 2003; **100**: 14309–14.

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF GLIOMA PATIENTS DEPENDING ON HERPESVIRUS INFECTION OF TUMOR

L.M. Belska, N.I. Lisyanyi, A.I. Kliuchnykova

Summary. Aim: to explore the presence of cytomegalovirus (CMV) and Epstein — Barr virus (EBV) in glial tumors and some immunological parameters of this category patients depending on the characteristics of viral infection. **Object and methods:** 25 biopsies of glial tumors were investigated, 64 serum samples, 63 samples of peripheral blood (36 — neuro-oncological patients, 20 — patients infected with CMV or EBV without tumor pathology, 7 — donors). A virus determination was carried out using polymerase chain reaction (PCR); phenotype of peripheral blood lymphocytes determined by flow cytometry using appropriate combinations of monoclonal antibodies; and levels of circulating immune complexes (CIC). **Results:** in tumors' tissue of patients with brain gliomas DNA CMV by PCR detected in 16%, EBV — 44%, CMV + EBV — 8% of the samples. The persistence of these viruses was determined (in 75% of cases) in glioma anaplasia III–IV degree. Before surgery patients showed leukocytosis, reducing the relative amount of lymphocytes, a tendency to decrease of CD8⁺ T-lymphocytes, statistically significant changes relative and absolute number of B-lymphocytes (increase) and CD16⁺ cells (reduction) and increasing the level of CIC. These changes were most pronounced in patients infected with herpesvirus tumors. **Conclusion:** herpesvirus infection associated mainly with a high degree of anaplasia glial brain tumors, and with more pronounced changes in immunological parameters that indicate suppression of T-cell level and activation of the immune system humoral immune response.

Key Words: brain tumors, herpesvirus, peripheral blood, lymphocytes immunophenotype, circulating immune complexes.

Адреса для листування:

Бельська Л.М.

04050, Київ, вул. П. Майбороди, 32

ДУ «Інститут нейрохірургії

ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

E-mail: adsg@ukr.net

Одержано: 18.01.2017