

АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS 10.15789/2220-7619-FOI-1424

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ IGG-АНТИТЕЛ К ИНДИВИДУАЛЬНЫМ БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ (ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ)

Нероев В.В.¹,

Кричевская Г.И.¹,

Алаторцева Г.И.²,

Рябина М.В.¹,

Сарыгина А.П.¹,

Нестеренко Л.Н.²,

Доценко В.В.²,

Лухверчик Л.Н.²

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

² ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия.

FEATURES OF IGG-ANTIBODIES PRODUCTION TO INDIVIDUAL CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS IN VARIOUS EYE DISEASES (AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY)

Neroev V. V.^a,

Krichevskaya G.I.^a,

Alatortseva G.I.^b,

Ryabina M.V.^a,

Sarygina A.P.^a,

Nesterenko L.N.^b,

Dotsenko V.V.^b,

Luhverchik L.N.^b,

^a Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia.

^b

Резюме. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) - заболевания заднего отрезка глаза, нередко приводящие к снижению зрительных функций. Их патогенез во многом не ясен. Среди факторов риска развития хронического воспаления рассматривают различные микроорганизмы, в частности *Cytomegalovirus*. Цель – анализ гуморального ответа на индивидуальные белки *CMV* у пациентов с ВМД и ЦСХ в условиях хронической *CMV*- инфекции и ее реактивации. *Материалы и методы.* Обследовано 104 пациента, серопозитивных к *CMV*: 75 - с ВМД и 29 - с ЦСХ. В иммуноферментном анализе определяли IgM- и IgG-антитела к поздним вирусным антигенам и IgG-антитела к основному неструктурному предраннему антигену *CMV* (IE). В линейном иммуноанализе определяли IgG-антитела к индивидуальным антигенам *CMV*: основному неструктурному предраннему белку (IE), ДНК-связывающему фосфопротеину pp52, фосфопротеинам тегумента pp150, pp65, pp28. Использовали рекомбинантные антигены IE, p52, p150, p65, p28, содержащие иммунодоминантные белковые фрагменты вирусных антигенов. Учитывали положительные (интенсивность окрашивания линии 2+) и сильно положительные результаты (интенсивность окрашивания линии 3+). *Результаты.* У пациентов с хронической *CMV*-инфекцией частота выявления антител к индивидуальным антигенам в обеих группах была сопоставима. Уровень серопозитивности к p150 и p65 был существенно выше, чем к p52 и p28. У пациентов с ВМД, в отличие от ЦСХ, достоверно преобладал умеренно положительный ответ (2+) на все исследуемые антигены. При реактивации хронической *CMV*-инфекции у больных с ВМД повышался уровень серопозитивности ко всем антигенам, увеличивалось число случаев с интенсивно положительным ответом на отдельные антигены, но по-прежнему преобладали пациенты с умеренно положительным ответом. В группе с ЦСХ реактивация хронической *CMV*- инфекции отмечена всего у 6

пациентов, что не позволяет провести сравнительных анализ между этими двумя группами. *Заключение.* Основное отличие между пациентами с ВМД и ЦСХ, хронически инфицированными *CMV*, состояло не в частоте выявления антител к разным рекомбинантным антигенам, а в интенсивности иммунного ответа: у пациентов с ВМД в отличие от больных с ЦСХ превалировала умеренная продукция (2+) антител. Существенное отличие касалось уровня антител к p150: при ВМД преобладал умеренный антительный ответ (2+), а при ЦСХ- интенсивно положительный (3+) ($p < 0.05$). Возможно, умеренно выраженный синтез антител к исследованным рекомбинантным антигенам *CMV* у пациентов с ВМД отражает слабую экспрессию вирусных антигенов в условиях хронической инфекции, в результате чего длительно поддерживается антигенная стимуляция, приводящая к продолжительному воспалению.

Ключевые слова: ЦМВ, вирусные белки, антитела, линейный иммуноанализ, возрастная макулярная дегенерация, центральная серозная хориоретинопатия

Abstract. Age-related macular degeneration (AMD) and central serous chorioretinopathy (CSC) are diseases targeting the posterior segment of the eye that often lead to lowered visual functions. Pathogenesis of such disorders largely remains unclear. Among the risk factors of developing chronic inflammation, various microorganisms are considered particularly *Cytomegalovirus* (CMV). The study was aimed at analyzing the humoral response to individual viral proteins during chronic and reactivated CMV infection in AMD and CSC patients. *Material and methods.* 104 CMV-seropositive patients were enrolled in the study including 75 AMD and 29 CSC subjects. IgM- and IgG-antibodies specific to CMV late viral antigens as well as IgG antibodies against the main non-structural immediate early (IE) antigen were evaluated by ELISA. IgG antibodies to individual CMV

phosphoproteins such as the main non-structural immediate early protein (IE), the DNA-binding phosphoprotein pp52, and the tegument phosphoproteins (pp150, pp65, and pp28) were assessed by using Line-Immunoassay: recombinant antigens containing immunodominant protein fragments derived from viral antigens (p52, p150, p65, p28) were used. Positive (bands 2+) and strongly positive (bands 3+) data were only used for analysis. *Results.* It was shown that in both groups patients with chronic CMV infection had comparable rate of detected antibodies specific to individual antigens. The level of seropositivity to CMV p150 and p65 was significantly higher than that of to p52 and p28 ($p < 0.05$). Patients with AMD vs. CSC had significantly higher moderate positive response (2+) to all the antigens examined. Upon reactivation of chronic CMV infection in AMD patients, the level of seropositivity to all antigens was increased, the number of cases with an intensely positive response to individual antigens was elevated, but patients with moderate positive response still prevailed. However, reactivation of chronic CMV infection was observed only in 6 CSC patients, allowing to perform no comparative analysis between these two groups. *Conclusion.* The main difference between CMV-chronically infected patients with AMD and CSC was not found at the level of seropositivity to individual CMV recombinant antigens, but rather in magnitude of antibody production so that AMD vs. CSC patients displayed moderate antibody production (bands 2+). A marked difference was related to the level of antibodies against CMV p150: AMD patients showed moderate antibody response (bands 2+), whereas CSC subjects dominated with strong positive response (bands 3+) ($p < 0.05$). It seems that moderate antibody production to recombinant CMV antigens examined in AMD patients occurs due to a weak expression of such viral antigens during chronic infection, resulting in long-term maintenance of antigenic stimulation leading to prolonged inflammation.

АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS 10.15789/2220-7619-FOI-1424

Key words: *CMV*, viral proteins, antibodies, Line-Immunoassay, Age-related Macular Degeneration, Central Serious Chorioretinopathy

1 *Cytomegalovirus*, (*CMV*), (*Human betaherpesvirus 5*) длительное время
2 ассоциировали в основном с внутриутробной офтальмопатологией и
3 тяжелыми ретинитами у пациентов с выраженным иммунодефицитом.
4 Усовершенствование методов лабораторной диагностики расширило
5 представления о клинических проявлениях *CMV*- заболеваний глаз.
6 Установлена этиологическая роль этого вируса при ряде воспалительных
7 заболеваний переднего и заднего отрезка глаза не только у
8 иммунокомпрометированных, но и у иммунокомпетентных людей. В
9 настоящее время, наряду с другими микроорганизмами, обсуждается роль
10 *CMV* при возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и центральной
11 серозной хориоретинопатии (ЦСХ) [1,2,13].

12 ВМД - тяжелое инвалидизирующее заболевание, одна из главных причин
13 потери зрения у лиц старшего возраста. После 50 лет ее удельный вес в
14 структуре глазной патологии неуклонно растет [1,2,5,6]. Напротив, ЦСХ
15 долгое время считалась болезнью преимущественно молодых мужчин. В
16 последние годы появились сообщения об увеличении доли женщин,
17 расширении возрастных рамок возникновения ЦСХ, развитии хронических
18 форм заболевания со значительным и необратимым снижением зрительных
19 функций [7,8].

20 Для ВМД и ЦСХ характерно поражение сосудов хориоидеи (при ВМД
21 отмечается истончение сосудистой оболочки, а при ЦСХ ее утолщение),
22 пигментного эпителия сетчатки, а при ВМД еще и фоторецепторов.
23 Патогенез ВМД и ЦСХ сложен и во многом не ясен. Однако в настоящее
24 время известно, что при ЦСХ первоочередную роль играет воспаление, а
25 при ВМД воспалительные изменения сочетаются с дегенеративными
26 изменениями, связанными с возрастом [8,10].

27 Полагают, что хроническое воспаление, вызванное инфекциями, может
28 быть одним из факторов риска, способствующих возникновению и
29 прогрессированию ВМД и ЦСХ

30 Получены данные о влиянии вирусов герпеса человека, в частности *Herpes*
31 *simplex viruses* и *Cytomegalovirus*, в развитии ВМД и ЦСХ [1, 2, 9,12].

32 В большинстве случаев заключение о возможной роли *CMV* в
33 возникновении и прогрессировании ВМД и ЦСХ основано на выявлении у
34 пациентов повышенных титров гуморальных специфических антител [5,13].

35 Первичная *CMV* - инфекция характеризуется появлением IgM-антител,
36 низкоавидных IgG-антител, антител к предраннему антигену вируса, на
37 смену которым приходят высокоавидные IgG-антитела к поздним вирусным
38 антигенам (маркеры хронической инфекции).

39 Современная серодиагностика *CMV*-инфекции направлена в большинстве
40 случаев на выявление противовирусных IgG- и IgM-антител без уточнения
41 их антигенной специфичности. Раннее инфицирование и пожизненная
42 персистенция вируса в организме хозяина обуславливает высокую
43 серопозитивность популяции к *CMV* (IgG-антитела к поздним структурным
44 белкам *CMV* определяются у 85-95% населения всего земного шара), причем
45 при рецидиве глазного заболевания их титр меняется незначительно, либо
46 вообще не меняется. По нашим данным, рецидивы *CMV*-заболеваний глаз
47 очень редко сопровождаются появлением IgM- или IgG- низкоавидных
48 антител, для них более характерна продукция IgG-антител к предраннему
49 неструктурному (IE) антигену ЦМВ.

50 *CMV*- наиболее крупный герпесвирус, в его состав входит большое
51 количество белков [11,12,16, 17]. Как и все вирусы герпеса человека, он
52 имеет сложное строение. Двухцепочечная ДНК упакована в белковую
53 оболочку (капсид), при выходе из инфицированной клетки вирион
54 покрывается суперкапсидом - наружной липопротеиновой оболочкой,

55 содержащей некоторые компоненты клетки-хозяина. Между капсидом и
56 наружной оболочкой (суперкасидом) расположен аморфный белковый слой,
57 называемый тегументом (tegument) или матриксом. Вирусные белки
58 представлены в разных слоях вириона, они все принимают участие в
59 репродукции *CMV*, однако в настоящее время основное внимание к себе
60 привлекают белки тегумента, в частности, p65, p150 и p28. Эти белки
61 вовлечены во все стадии жизненного цикла *CMV*: внедрение вируса в клетку-
62 хозяина, экспрессию вирусных генов, уклонение от иммунного надзора,
63 сборку вириона и выход вирусных частиц из клетки [12,17]. В частности,
64 именно с p65 связывают способность *CMV* ускользать как от врожденного,
65 так и приобретенного иммунного ответа хозяина, что обеспечивает его
66 пожизненную персистенцию в организме человека [11,16,17].

67 Показано, что состав экспрессируемых вирусных белков отличается на
68 разных стадиях *CMV*-инфекции (ЦМВИ). Исследование антител к
69 индивидуальным антигенам ЦМВ позволяет уточнить фазу инфекции
70 (первичную, хроническую, латентную), что нашло свое применение в
71 клинике [3,14].

72 Однако не ясно, имеется ли взаимосвязь между экспрессией отдельных
73 белков *CMV* и особенностями клинической симптоматики заболеваний глаз.

74 Цель данной работы – изучение гуморального иммунного ответа на
75 различные высокоспецифичные рекомбинантные белки *CMV* у пациентов с
76 ВМД и ЦСХ в условиях хронической инфекции и ее реактивации.

77 **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 2 группы пациентов:
78 1 группа - 80 человек с ВМД (возраст 43-85г, ср. возраст-70,7 лет), 2 группа –
79 33 человека с ЦСХ (возраст 28-64 лет, ср. возраст 42г). Всем больным
80 проведено тщательное офтальмологическое обследование.

81 *Иммуноферментный анализ (ИФА).* Кровь из локтевой вены брали при
82 первом обращении пациентов в институт. В сыворотках крови определяли

83 IgG- и IgM-антитела к *CMV* без уточнения их антигенной специфичности.
84 Использовали наборы реагентов: «ВектоЦМВ-IgM» и «ВектоЦМВ-IgG» (АО
85 «Вектор-Бест», Россия). Реактивацию хронической ЦМВИ диагностировали
86 по наличию в сыворотке крови IgG-антител к основному предраннему
87 неструктурному антигену ЦМВ (тест-система «БиоСет-актив-ЦМВ», ЗАО
88 БТК «Биосервис», Россия). Постановку ИФА осуществляли на
89 автоматическом анализаторе «Лазурит» (США) в соответствии с
90 инструкциями производителя. Результаты учитывали по разнице оптической
91 плотности (ОП) сыворотки пациента и контрольной отрицательной
92 сыворотки (Δ ОП).

93 *Линейный иммуноанализ (ЛИА)*. Одновременно с ИФА сыворотки
94 исследовали методом линейного иммуноанализа. Определяли IgG-антитела к
95 индивидуальным рекомбинантным антигенам (рек. АГ) ЦМВ, полученным в
96 ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: основному
97 неструктурному предраннему белку IE (IE), неструктурному предраннему
98 ДНК - связывающему белку p52 (p52), белкам текумента: p150, p65, p28.
99 Белки текумента *CMV* являются фосфопротеинами (pp). Полученные в
100 бактериальной системе экспрессии рекомбинантные антигены (рек. АГ)
101 содержали только высокоспецифичные для ЦМВ иммунодоминантные
102 белковые фрагменты вирусных антигенов (p).

103 Рек. АГ IE, p65, p150, p28, p52 сорбировали на полосках (стрипах)
104 нитроцеллюлозной мембраны в виде индивидуальных линий.
105 Отрицательным контрольным антигеном (АГконтр-) служила β -
106 галактозидаза *E.coli*, контролем правильности проведения реакции -
107 иммунная сыворотка к IgG человека. Комплекс «антитело - рек.АГ»
108 детектировали с помощью пероксидазного конъюгата моноклональных
109 антител мыши к IgG человека, конъюгированных с пероксидазой хрена.

110 Результаты ЛИА учитывали визуально по появлению и степени
111 окрашивания линий в области нанесения отдельных антигенов в реакции с
112 сывороткой крови каждого пациента в сопоставлении с контрольными
113 положительными и отрицательными антигенами. Содержание
114 специфических антител к рекомбинантным полипептидам *CMV* в
115 исследуемых сыворотках оценивали полуколичественно и выражали в
116 условных единицах, «плюсах»: отсутствие линии - отрицательный результат
117 (-), очень слабое окрашивание - сомнительный результат (\pm), слабое
118 окрашивание - слабоположительный результат (1+), умеренное окрашивание
119 -положительный результат (2+), интенсивное окрашивание -
120 сильноположительный результат (3+) [3].

121 *Статистическая обработка:* программа «*BIOSTADT*», метод χ^2 , точный
122 критерий Фишера. Определяли частоту выявления признака (%), среднее
123 значение (*M*), стандартное отклонение от среднего (Σ).

124 **Результаты.**

125 *Определение IgG-, IgM-антител к CMV и IgG-антител к предраннему*
126 *антигену CMV в ИФА.*

127 9 пациентов (5 с ВМД и 4 с ЦСХ) оказались серонегативными к ЦМВ и
128 были исключены из дальнейшего исследования.

129 У 104 пациентов (75 человек с ВМД, 29 человек с ЦСХ) в сыворотке
130 крови обнаружены IgG-антитела к *CMV* и не выявлены IgM-антитела, что
131 свидетельствовало о наличии хронической ЦМВИ (хр. ЦМВИ). Среднее
132 значение Δ ОП IgG-антител у пациентов с ВМД было 2.7 ± 0.62 , с ЦСХ -
133 2.7 ± 0.56 ($p > 0.05$).

134 IgG-антитела к предраннему IE антигену выявлены в ИФА у 31 из 75
135 (41.3%) обследованных с ВМД и 6 из 29 (20.7%) с ЦСХ. При ВМД наличие
136 маркеров реактивации хр. ЦМВИ отмечено в 2 раза чаще, чем при ЦСХ,
137 однако разница статистически не достоверна ($p = 0.07$). Не обнаружено также

138 существенных различий в средних показателях ΔОП IgG-антител к
139 предраннему IE антигену: ВМД =1.6±0.75, ЦСХ 2.4±0.8 (p>0.05). По
140 результатам ИФА в каждой группе выделили 2 подгруппы: а) пациенты с
141 хр.ЦМВИ без серологических маркеров реактивации (1а, 2а), б) пациенты с
142 серологическими маркерами реактивации хр. ЦМВИ (1в,2в).

143 *Особенности продукции антител к антигенам CMV в условиях хронической*
144 *инфекции (группы 1а,2а).*

145 Оценка диагностической значимости слабоположительных линий (1+) не
146 однозначна, поэтому при анализе результатов ЛИА мы учитывали только
147 четко положительные результаты (интенсивность окраски 2+ и 3+).

148 У подавляющего большинства пациентов с ВМД и ЦСХ в ЛИА выявлены
149 антитела (интенсивность 2+ и 3+) к p150 и p65, реже - к p28 и p52. Уровень
150 серопозитивности к индивидуальным антигенам ЦМВ в обеих группах
151 существенно не отличался (p>0.05), хотя антитела к p150, p65 и p28 при
152 ЦСХ обнаруживались несколько чаще, чем при ВМД (табл.1, рис.1а,2а).

153 У пациентов с ВМД и ЦСХ четко положительные результаты (линии 2+
154 и 3+) обнаружены в ЛИА к рек. АГ p150 у 79% и 87% (p>0.05), p 65 у 72% и
155 83% (p>0.05), p28 у 52% и 47% (p>0.05), и к p52 у 47% и 43% (p>0.05),
156 обследованных, соответственно (табл.1; рис.1а, 2а). Антитела к рек. АГ IE в
157 ЛИА не обнаруживались (табл.1, рис.1а, 2а).

158 В обеих группах больных в условиях хр. ЦМВИ IgG - антитела (2+ и 3+)
159 к белку p150 встречались достоверно чаще, чем к p52 и p28 (p<0.05).
160 Существенных различий в частоте выявления IgG-антител к p150 и p65 не
161 обнаружено (p>0.05) (табл.1, рис.1а,2а).

162 У пациентов с ВМД, серопозитивных к белкам p150, p65, p52 и p28, на
163 все исследованные рек. АГ существенно чаще выявлен умеренно
164 положительный ответ (2+). При ЦСХ, напротив, умеренно положительный
165 ответ (2+) достоверно преобладал только на антиген p65 (p<0.05), а на p150

166 чаще отмечен интенсивно положительный ответ (линии 3+) ($p < 0.05$) (табл.1,
167 рис.1а,2а).

168 *Особенности продукции антител к индивидуальным антигенам CMV в*
169 *условиях реактивации хронической инфекции (группы 1в,2в).*

170 При реактивации CMV у пациентов с ВМД по сравнению с больными с
171 хр.ЦМВИ повышается частота выявления антител (линии 2+ и 3+) ко всем
172 исследованным рек. АГ. В целом достоверное увеличение серопозитивных
173 лиц установлено для рек. АГ IE- 84%, 0 ($p < 0.05$); p52 - 81%,47% ($p < 0.05$); p65
174 - 97%,72% ($p < 0.05$); недостоверное для p150 - 94%, 79% ($p > 0.05$) и p28 -
175 74%, 52% ($p > 0.05$), соответственно.

176 Хотя у больных с ВМД при реактивации хр. ЦМВИ (табл.2, рис. 2в) на
177 все антигены по-прежнему преобладает умеренно положительный ответ
178 (2+), число пациентов с интенсивным ответом (3+) по сравнению с хр.
179 ЦМВИ возрастает, и существенные различия сохраняются только для рек.
180 АГ IE, p52 и p65 ($p < 0.05$) (табл.2, рис.2в,2в).

181 При реактивации хр. ЦМВИ у пациентов с ЦСХ (2в) выявлен
182 преимущественно высокий уровень антител (линии 3+) к рек. АГ IE, p150,
183 p52, p28, а к рек. АГ p65 одинаково часто встречались линии с
184 интенсивностью окраски как 2+, так и 3+. Учитывая ограниченное число
185 наблюдений в этой группе (6 пациентов), отмеченная тенденция требует
186 дальнейшего подтверждения.

187 *Обсуждение*

188 В настоящее время изучается роль индивидуальных белков
189 герпесвирусов не только в стадии активной вирусной инфекции, но и при
190 хронической форме. Показано, что при инфекции, вызванной *Epstein-Barr*
191 *virus*, некоторые белки вируса длительно персистируют после купирования
192 острой фазы инфекции, о чем свидетельствует продолжительный синтез
193 антител к раннему антигену (EA).

194 В состав вириона *CMV* входит большое количество белков, каждый из
195 которых играет определенную роль в его репликации. Экспрессия генов
196 *CMV*, как и других герпесвирусов, регулируется по принципу каскада: синтез
197 предранних белков «включает» процесс репликации и индуцирует
198 экспрессию генов, кодирующих ранние и поздние белки.

199 Хорошо изучена динамика синтеза антител к индивидуальным белкам
200 *CMV* при первичной инфекции и реактивации хронической, что часто
201 используется в клинике для определения стадии инфекции. В то же время не
202 ясно, связана ли клиническая симптоматика *CMV*-ассоциированных
203 заболеваний с особенностями экспрессии индивидуальных вирусных
204 антигенов. С целью изучения такой взаимозависимости были обследованы 2
205 группы серопозитивных к ЦМВ пациентов с тяжелыми заболеваниями
206 заднего отрезка глаза: возрастной макулярной дегенерацией и центральной
207 серозной хориоретинопатией.

208 В ЛИА определяли IgG-антитела к индивидуальным антигенам *CMV*,
209 используя рекомбинантные антигены IE, p150, p65, p52, p28.

210 IE-предранний белок - маркер активной литической инфекции.
211 Экспрессия предранних генов запускает процесс репликации вируса и
212 приводит к экспрессии генов, кодирующих ранние и поздние белки. У
213 обследованных нами пациентов с ВМД и ЦСХ IgG-антитела к этому
214 антигену в ЛИА выявлялись только у серопозитивных в ИФА пациентов. В
215 группе с ВМД и реактивацией хр. ЦМВИ преобладали пациенты с умеренно
216 положительным синтезом антител (линии 2+) ($p < 0.05$), что отражало, по-
217 видимому, слабую репликацию вируса, недостаточную для возникновения
218 характерных для активной ЦМВИ изменений в сетчатке.

219 Малочисленность пациентов с ЦСХ и реактивацией хр. ЦМВИ (6
220 человек) не позволяет провести в этой группе сравнительный анализ

221 интенсивности синтеза антител к разным белкам, включая IE. Необходимы
222 дальнейшие наблюдения.

223 Фосфопротеин pp65 является мажорным белком тегумента. Антитела к
224 рек. АГ р65 выявлены у большинства пациентов с ВМД как в условиях хр.
225 ЦМВИ (72%), так и при ее реактивации (97%). У пациентов с ЦСХ,
226 хронически инфицированных *CMV*, антитела к р65 обнаружены у 83%, а при
227 реактивации у всех обследованных. При хр. ЦМВИ как при ВМД, так и при
228 ЦСХ достоверно преобладает умеренный уровень антител к рек. АГ р65, что,
229 по-видимому, обеспечивает выполнение его основной функции –
230 ускользание вируса от иммунного ответа хозяина.

231 Отмеченное при реактивации хр. ЦМВИ увеличение числа
232 серопозитивных к р65 пациентов в обеих группах, также, вероятно, связано с
233 необходимостью обеспечить вирусу условия для репликации у
234 иммунокомпетентных лиц [10,11,17].

235 Высокоиммуногенный фосфопротеин pp150 относят к капсидным
236 белкам тегумента из-за его тесной связи с капсидом. Среди белков тегумента
237 по количеству занимает второе после pp65 место. Необходим для
238 продуктивной репликации вируса, поддержания стабильности капсидов,
239 упаковки капсидов в вирусные частицы и направления их к месту «одевания»
240 в наружную оболочку.

241 В условиях хронической ЦМВИ наиболее выраженные различия у
242 пациентов с ВМД и ЦСХ обнаружены нами в уровне антител к рек. АГ р150.
243 Уровень серопозитивности к рек. АГ р150 у пациентов обеих групп
244 достоверно не отличался (хотя и был выше при ЦСХ) и составлял в группе с
245 ВМД-79%, а ЦСХ-87% обследованных. Полученные результаты
246 согласуются с литературными данными о наличии антител к этому белку у
247 большинства людей с острой и хр. ЦМВИ [9]. Однако в группе с ЦСХ

248 преобладал интенсивный положительный ответ, а при ВМД – умеренно
249 положительный ($p < 0.05$).

250 Разницу в интенсивности антителообразования к белку pp150 можно
251 было бы объяснить возрастным снижением иммунного ответа у пациентов с
252 ВМД, которые в среднем старше пациентов с ЦСХ на 20 лет. Недаром ВМД
253 относят к заболеваниям, связанным со старением. Однако полученные нами
254 результаты ИФА противоречат подобному заключению: средние показатели
255 противовирусных IgG-антител к поздним антигенам и предраннему антигену
256 *CMV* в этих двух группах обследованных существенно не отличались.

257 Возможно, у пациентов с ВМД, хронически инфицированных ЦМВ, по
258 сравнению с больными с ЦСХ увеличивается образование неинфекционных
259 покрытых оболочкой вирусоподобных частиц (non-infectious enveloped
260 particles), вызывающих длительное, но более слабое, чем инфекционные
261 вирионы, воспаление и менее интенсивный синтез антител к pp150 [11,16,
262 17].

263 В наших исследованиях в группе с ВМД и реактивацией хр. ЦМВИ
264 повышалось число пациентов с интенсивным уровнем антител к рек. АГ
265 p150, хотя сохранялась тенденция к преобладанию умеренно положительного
266 ответа. Малочисленность группы больных с ЦСХ и реактивацией хр. ЦМВИ
267 не позволяет провести сравнительный анализ с группой пациентов с ВМД.

268 Фосфопротеин pp28 – высокоиммуногенный белок тегумента, функции
269 которого во многом сходны с pp150, но, полагают, что белок pp28 в большей
270 степени ответственен за выход вируса из клетки. У пациентов с ВМД и
271 реактивацией хр. ЦМВИ отмечено увеличение числа пациентов с антителами
272 к рек. АГ p28 с 57% до 74% ($p < 0.05$), что согласуется с современными
273 представлениями о важной роли белков тегумента в усилении экспрессии
274 предранних генов ЦМВ, необходимых для запуска продуктивной инфекции,
275 а также роли pp28 в выходе инфекционных вирионов из клетки [11,15].

276 Фосфопротеин pp52 - ДНК-связывающий белок *CMV*. Отмечено
277 достоверное повышение числа пациентов с наличием IgG-антител к рек. АГ
278 p52 при реактивации ВМД по сравнению с группой больных с хр. ЦМВИ
279 ($p < 0.05$). Полученные результаты согласуются с данными Nulens и соавт. о
280 взаимозависимости выявления IgG-антител к pp52 и присутствия IgM-
281 антител к ЦМВ [13,17].

282 Таким образом, в условиях хр. ЦМВИ пациенты с ВМД отличались от
283 группы больных с ЦСХ не специфической направленностью и частотой
284 положительного антительного ответа на индивидуальные белки *CMV*, а его
285 интенсивностью. У пациентов с ВМД преобладает умеренно положительный
286 ответ на все исследованные антигены: линии с интенсивностью окрашивания
287 2+ встречаются достоверно чаще по сравнению с линиями 3+ ($p < 0.05$), а при
288 ЦСХ умеренно положительный ответ (2+) существенно чаще встречается
289 только на белок pp65. Наиболее выраженные отличия выявлены для рек. АГ
290 p150: при ЦСХ достоверно преобладает интенсивный положительный ответ
291 ($p < 0.05$), а при ВМД – умеренно положительный (табл.1, рис.1а, 2а).

292 Возможно, умеренно выраженный уровень антител к исследованным рек.
293 АГ ЦМВ у пациентов с ВМД отражает слабую экспрессию вирусных
294 антигенов в условиях хронической инфекции, в результате чего длительно
295 поддерживается антигенная стимуляция, приводящая к продолжительному
296 воспалению. Необходимы дальнейшие наблюдения для оценки влияния
297 экспрессии отдельных антигенов ЦМВ на развитие хронического воспаления
298 и уточнения роли такого воспаления в патогенезе ВМД.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Частота выявления (%) IgG-антител (линии 2+ и 3+) к рекомбинантным антигенам CMV у пациентов с ВМД и ЦСХ, хронически инфицированных CMV (линейный иммуноанализ).

Table 1. Detection rate (%) of IgG-antibodies (bands 2+ and 3+) to CMV recombinant antigens in chronically CMV-infected AMD and CSC patients (Line Immunoassay).

Интенсивность окраски полос intensity of band staining	Всего обследовано (n) Total Examined (n)		IE n (%)		p150 n№ (%)		p52 n (%)		p65 n (%)		p28 n (%)		
	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	
3+	44	23	0	0	9 (20)	12 (52)	5 (11)	4 (17)	5 (11)	3 (13)	4 (9)	5 (22)	
2+			0	0	26 (59)	8 (35)	16 (36)	6 (26)	27 (61)	16 (70)	19 (43)	8 (35)	
P													
2+и 3+			0	0	35 (79)	20 (87)	21 (47)	10 (43)	32 (72)	19 (83)	23 (52)	13 (57)	

Примечания: n (%) - число пациентов (%), серопозитивных к данному рекомбинантному антигену.

АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS 10.15789/2220-7619-FOI-1424

p-статистически значимые различия в частоте выявления линий с интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ к данному рекомбинантному антигену.

Note: n(%)-number (%) of patients seropositive for specific recombinant antigen.

p-statistically significant difference in rate of detected bands with 2+ and 3+ staining intensity to specific recombinant antigen.

Таблица 2. Частота выявления (%) IgG-антител (линии 2+ и 3+) к рекомбинантным антигенам *CMV* у пациентов с ЦСХ и ВМД с серологическими маркерами реактивации хронической *CMV*-инфекции.

(линейный иммуноанализ).

Table 2. Detection rate (%) of IgG-antibodies (bands 2+ and 3+) to *CMV* recombinant antigens in *CMV*-infected AMD and CSC patients with serological reactivation markers (Line Immunoassay).

Интенсивность полос intensity of band staining	Всего обслед (n) Total examined (n)		IE n (%)		p150 n (%)		p52 n (%)		p65 n (%)		p28 n (%)	
	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC	ВМД AMD	ЦСХ CSC
3+	31	6	4 (13)	2	11(36)	4	8 (26)	4	11 (36)	3	9(29)	2
2+			22 (71)	1	18(58)	0	17 (55)	1	19 (61)	3	14(45)	0
p			< 0,001				<0.020		< 0.043			
2+ и 3+			26(84)	3	29(94)	4	25(81)	5	30(97)	6	23(74)	2

Примечания : n (%) - число пациентов, серопозитивных к данному рекомбинантному антигену.

p-статистически значимые различия в частоте выявления линий с интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ к данному рекомбинантному антигену.

АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS 10.15789/2220-7619-FOI-1424

Note:n(%)-number (%) of patients seropositive for specific recombinant antigen.

p-statistically significant difference in rate of detected bands with 2+ and 3+ staining intensity to specific recombinant antigen.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Частота выявления (%) IgG-антител (линии 2+ и 3+) к рекомбинантным антигенам *CMV* у пациентов с ВМД (1а) и ЦСХ (2а), хронически инфицированных *CMV* (линейный иммуноанализ).

Figure 1. Detection rate (%) of IgG antibodies (bands 2+ and 3+) to *CMV* recombinant antigens in patients with AMD (1a) and CSC (2a), chronically infected with *CMV* (*Line Immunoassay*).

Рекомбинантные антигены *CMV*.

Recombinant *CMV* antigens

*-частота выявления антител, %

*-detection rate of IgG - antibodies , %

** -линии с интенсивностью окраски 3+

** - bands with 3+ staining intensity

*** -линии с интенсивностью окраски 2+

*** - bands with 2+ staining intensity

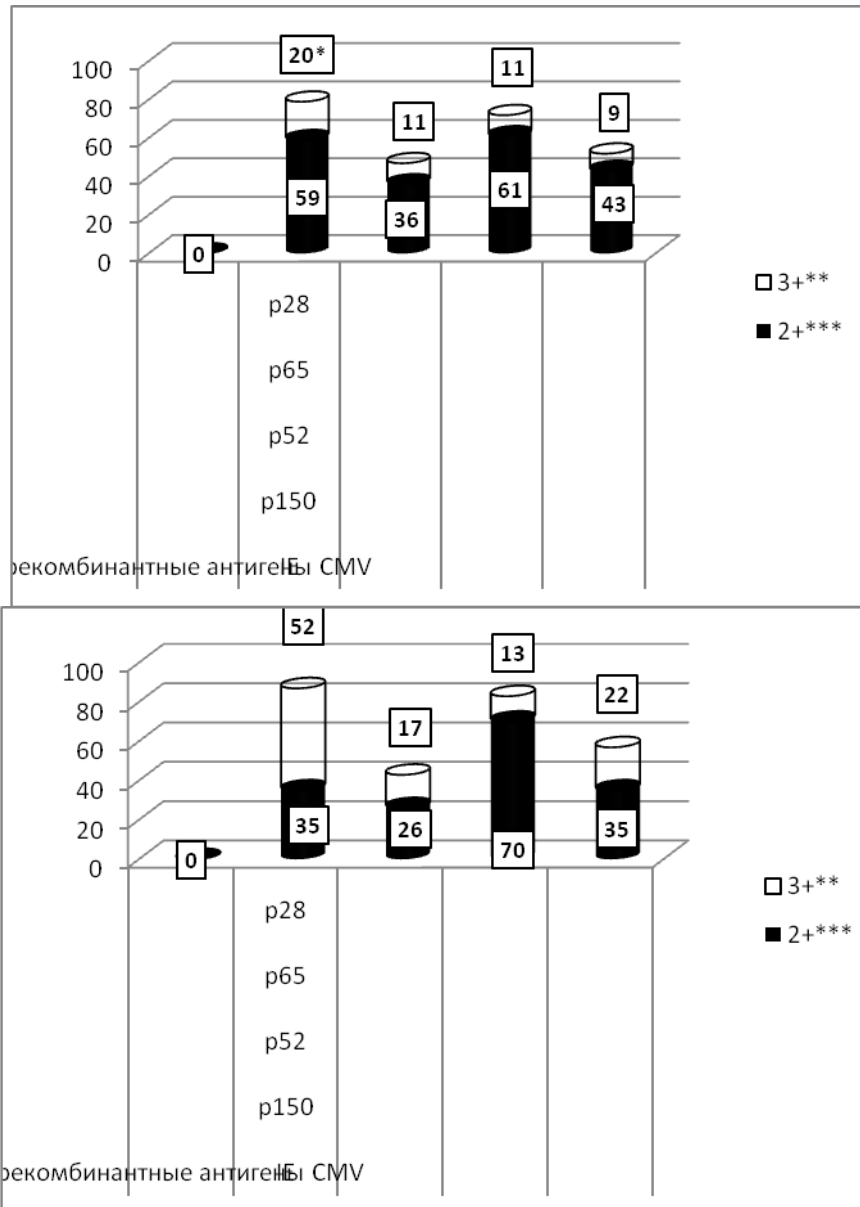


Рисунок 2. Частота выявления (%) IgG-антител (линии 2+ и 3+) к рекомбинантным антигенам *CMV* у пациентов с ВМД (1а) и ЦСХ (2а) с серологическими маркерами реактивации хронической *CMV*-инфекции (линейный иммуноанализ).

Figure 2. Detection rate (%) of IgG antibodies (bands 2+ and 3+) to *CMV* recombinant antigens in patients with AMD (1a) and CSC (2a) and serological markers of reactivated chronic *CMV*-infection (*Line Immunoassay*).

Рекомбинантные антигены *CMV*.

Recombinant *CMV* antigens

*-частота выявления антител в %

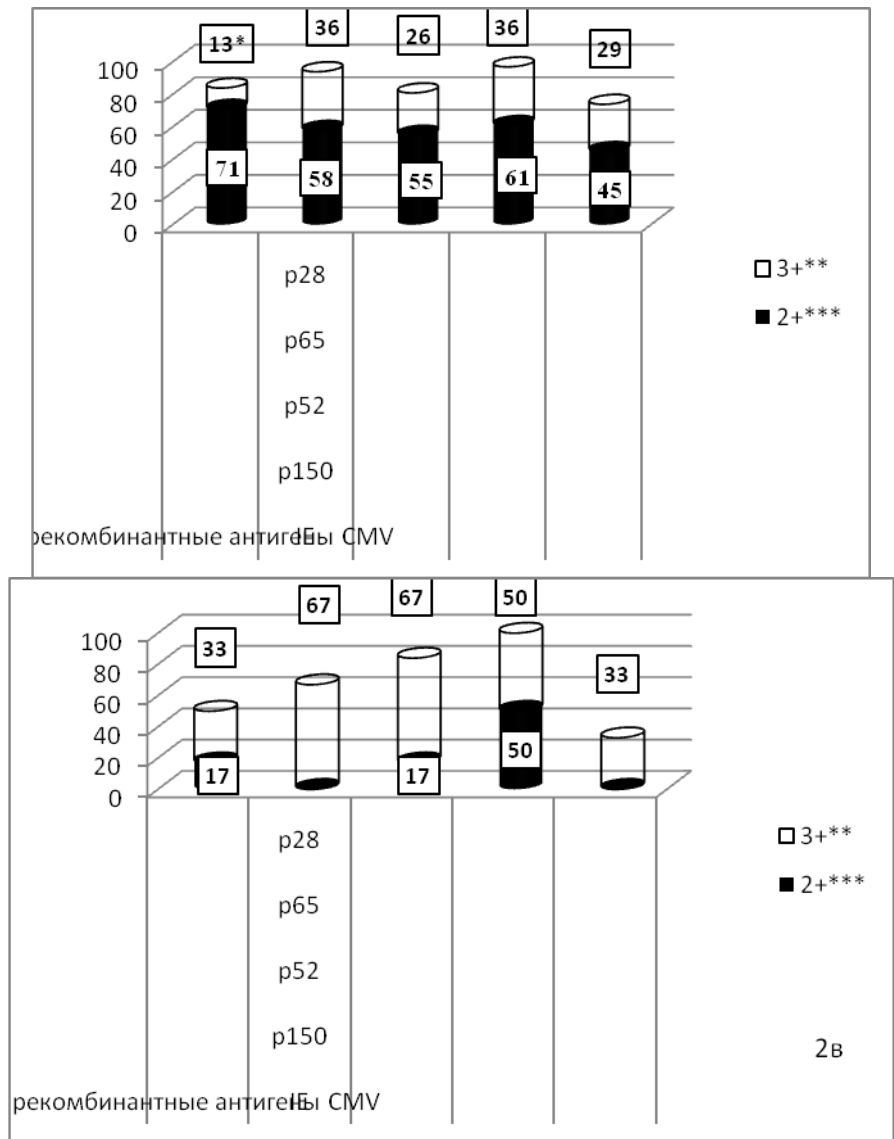
*-Detection rate of IgG - antibodies ,%

** -линии с интенсивностью окраски 3+

** - bands with 3+ staining intensity

*** -линии с интенсивностью окраски 2+

***- bands with 2+ staining intensity



МЕТАДАННЫЕ

Кричевская Галина Исааковна, канд.мед.наук, ведущий научный сотрудник ,
отдел иммунологии и вирусологии.

Krichevskaya Galina I, Cand. Med. Sci, leading researcher, department of
immunology and virology.

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
Москва, Россия.

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia .

105062, Российская Федерация, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская,
д.14/19.

105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19.

Тел. моб. +7 985 -191- 92-34, раб.+7 (495) 624-57-13. E-mail:gkri@yandex.ru

Нероев В.В., академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, зав.
кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования
МГМСУ и кафедрой непрерывного медицинского образования ФГБУ
«НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца».

Neroev V. V. , Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci.,
Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye
Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education,
Moscow State Medical Stomatological University.

Алаторцева Г.И. , канд. биол. наук, заведующая лабораторией клонирования
вирусных геномов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,
Москва.

АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS 10.15789/2220-7619-FOI-1424

Alatortseva G.I., Cand. Biol. Sci, head of laboratory for cloning viral genomes, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow.

Рябина М.В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник.

Ryabina M.V., Cand. Med. Sci, senior researcher.

Сарыгина А.П., мл. научн. сотрудник.

Sarygina A.P., researcher.

Нестеренко Л.Н., канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник.

Nesterenko L.N., Cand. Chemical. Sci, leading researcher.

Доценко В.В., канд. биол. наук, старший научный сотрудник.

Dotsenko V.V., Cand. Biol. Sci, senior researcher.

Лухверчик Л.Н., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник.

Luhverchik L.N., Cand. Biol. Sci, leading researcher.

Особенности продукции IgG-антител к индивидуальным белкам цитомегаловируса при различных заболеваниях глаз (возрастной макулярной дегенерации и центральной серозной хориоретинопатии)

Features of IgG-antibodies production to individual cytomegalovirus proteins in various eye diseases (age-related macular degeneration and Central serous chorioretinopathy)

Страниц текста 11, рисунки 2, таблицы 2

Оригинальная статья

Дата отправления работы 2020

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Особенности продукции IgG-антител к индивидуальным белкам цитомегаловируса при различных заболеваниях глаз (возрастной макулярной дегенерации и центральной серозной хориоретинопатии)

Features of IgG-antibodies production to individual cytomegalovirus proteins in various eye diseases (age-related macular degeneration and Central serous chorioretinopathy)

Нероев В.В.¹, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, зав. кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования МГМСУ и кафедрой непрерывного медицинского образования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца».

Neroev V. V.^a, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University.

Г.И. Кричевская¹, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
Krichevskaya G.I.^a, Cand. Med. Sci, leading researcher.

Алаторцева Г.И.², кандидат биологических наук, заведующая лабораторией.
Alatortseva G.I.^b, Cand. Biol. Sci, head of laboratory.

Рябина М.В.¹, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
Ryabina M.V.^a, Cand. Med. Sci, senior researcher.

Сарыгина А.П.¹, младший научный сотрудник
Sarygina A.P.^a, researcher

Нестеренко Л.Н.², кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник.
Nesterenko L.N.^b, Cand. Chemical. Sci, leading researcher.

Доценко В.В.², кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.
Dotsenko V.V.^b, Cand. Biol. Sci, senior researcher.

АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS PROTEINS 10.15789/2220-7619-FOI-1424

Лухверчик Л.Н.², кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.

Luhverchik L.N.^b, Cand. Biol. Sci, leading researcher.

¹-Отдел иммунологии и вирусологии, Отдел патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

^aDepartment of Virology and Immunology, Department of retinal and optic nerve pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia.

²-Лаборатория клонирования вирусных геномов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия.

^bLaboratory for cloning viral genomes, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow, Russia.

-Антитела к белкам цитомегаловируса
Antibodies to cytomegalovirus proteins

-Ключевые слова: ЦМВ, вирусные белки, антитела, линейный иммуноанализ, возрастная макулярная дегенерация, центральная серозная хориоретинопатия
Key words: *CMV*, viral proteins, antibodies, Line-Immunoassay, Age-related Macular Degeneration, Central Serious Chorioretinopathy

-105062, Российская Федерация, г. Москва, ул. Садовая - Черногрязская, д.14/19, ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Отдел иммунологии и вирусологии.

Тел. раб.+7(495)-624-57-13, моб.+7-985-191-92-34. e-mail: gkri@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Поряд- ковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) [doi]
1.	Алексеев И.Б., Нам Ю.А., Непесова О.М. Патогенетические особенности развития дистрофических процессов сетчатки при миопии и возрастной макулярной дегенерации// <i>Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10. №4. С.90-96.</i>	Alekseev I.B., Nam J.A., Nepesova O.M. Pathogenetic issues of retinal dystrophies associated with myopia and agerelated macular degeneration. <i>Russian Ophthalmological Journal.2017. V10 No. 4, pp. 90-96 (In Russ.)</i>	https://roj.igb.ru/jour/article/view/ 128 [doi.org/10.21516/2072-0076- 2017-10-4-90-96]
2.	Игнат'ев С.А., Алексеев И.Б., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Нам Ю.А. Возрастная макулярная дегенерация и цитомегаловирус: дискуссионные аспекты патогенеза// <i>Российский офтальмологический журнал.</i>	Ignat'ev S.A., Alekseev I.B., Chernakova G.M., Kleshheva E.A., Nam Ju.A. Age-related macular degeneration and the cytomegalovirus: controversial issues of pathogenesis.	https://roj.igb.ru/jour/manager/file s/archive/%D0%A0%D0%9E%D 0%96_2015_4.pdf

	2015; T.8. №4. С.71–78.	<i>Russian ophthalmological journal.</i> 2015; V.8. №4, pp71–78 (In Russ)	
3.	Марданлы С.С., Арсеньева В.А., Захаров М.В., Марданлы С.Г., Амелина Е.А., Ротанов С.В. Применение линейного иммуноблоттинга для скрининга антител класса и М к основным возбудителям TORCH-инфекций// <i>Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.</i> 2015; T.3. №82. С.59-65.	Mardanly S.S., Arsen'eva V.A., Zaharov M.V., Mardanly S.G., Amelina E.A., Rotanov S.V. The Linear Immunoblotting for Screening Antibodies of Class G and M to the Immunodominant Pathogens of TORCH. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention.</i> 2015;V.14. № 3., pp.59-65. (In Russ.)	https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/59 [doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-3-59-65]
4.	Мирзабекова К.А. Центральная серозная хориоретинопатия— современные подходы к лечению// <i>Вестник Офтальмологии.</i> 2012. №6. С. 62-64	Mirzabekova K.A. Central Serous Chorioretinopathy — Uptodate Treatment Options. <i>Vestnik oftal'mologii.</i> 2012. No. 6, pp. 62-64(In Russ.)	https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2012/6/downloads/ru/030042-465X2012614
5.	Мухамедьянова А.Ш., Азнабаев Р.А.,	Mukhamedyanova A.SH., Aznabaev	https://www.mediasphera.ru/issue

	Азнабаева Л.Ф. Клинические и иммунологические факторы возникновения и течения возрастной макулярной дегенерации// <i>Вестник офтальмологии. 2014; Т.,130. №3. С.9-12</i>	R.A., Aznabaeva L.F. Clinical and immunological factors of the onset and development of age-related macular degeneration. <i>Vestnik oftal'mologii. 2014. V.130.No. 3, pp. 62-64. (In Russ.)</i>	s/vestnik-oftalmologii/2014/3/030042-465X201432
6.	Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинвертеционное исследование пациентов с влажной формой макулярной дегенерации // <i>Российский офтальмологический журнал. 2011. Т4. №2. С. 4-9</i>	Neroev V.V.. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. <i>Russian Ophthalmological Journal. 2011; V.4, №2. pp.4-9(In Russ.)</i>	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19121612
7.	Нероев В.В., Рябина М.В., Цапенко И.В., Зуева М.В., Чиковани К.Р. Клинико-функциональные особенности различных форм центральной серозной хориоретинопатии // <i>Российский</i>	Neroev, M.V. Ryabina, I.V. Tsapenko, M.V. Zueva, K.R. Chikovani Clinical and functional features of various forms of central serous chorioretinopathy V.V. <i>Russian Ophthalmological Journal.</i>	https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/edselr,edselr.19121603

	<i>офтальмологический журнал.2011.Т4. №1. С. 52-57</i>	<i>2011; V.4, №1. Pp.52–57((In Russ.)</i>	
8.	Нероев В.В., Цапенко И.В., Зуева М.В., Рябина М.В., Чиковани К.Р. Морфрфункциональные изменения сетчатки и ретиального пигментного эпителия у больных центральной серозной хориоретинопатией на фоне длительной системной стероидной терапии // <i>Российский офтальмологический журнал. 2012. Т5. №3. С. 34-38</i>	V.V. Neroev, I.V. Tsapenko, M.V. Zueva, M.V. Rjabina, K.R. Chikovani. Structural and Functional Changes of the Retina and Retinal Pigment Epithelium in Patients with Central Serous Chorioretinopathy Receiving Prolonged Systemic Steroid Therapy <i>Russian Ophthalmological Journal, 2012; V.5, №3. pp.34–38(in Russ.)</i>	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19121810
9.	Никитина А.В., Помелова В.Г., Соколова М.В., Осин Н.С., Марданлы С.Г. Выбор антигенов для определения иммуноглобулина G к цитомегаловирусу на основе технологии ФОСФАН // <i>Клиническая лабораторная диагностика. 2015; Т.60. №10.С.36-39.</i>	Nikitina A.V., Pomelova V.G., Sokolova M.V., Osin N.S., Mardanly S.G. The selection of antigens for detecting of immunoglobulin G to cytomegalovirus on the basis of FOSFAN technology. <i>Klinicheskaya</i>	https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-antigenov-dlya-opredeleniya-immunoglobulina-g-k-tsitomegalovirusu-na-osnove-tehnologii-fosfan

		<i>Laboratornaya Diagnostica. 2015; V.60, N10,pp36-39 (in Russ.)</i>	
10	Слепова О.С, Еремеева Е.А., Рябина М.В., Сорожкина Е.С. Роль инфекции в патогенезе возрастной макулярной дегенерации // <i>Вестник офтальмологии. 2015. Т131. №4. С. 56-59</i>	Slepova O.S., Eremeeva E.A., Rybina M.V., Sorozhkina E.S. Role of infection in the pathogenesis of age-related macular degeneration. <i>Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology. 2015. V.131. №4. pp.56-59 (In Russ.)</i>	https://www.mediasphera.ru/issue/s/vestnik-ofthalmologii/2015/4/400042-465X2015047 [doi: 10.17116/oftalma2015131456-59]
11	<u>Biolatti</u> M., Dell'Oste1 V., De Andrea M. Landolfo S The human cytomegalovirus tegument protein pp65(pUL83): a key player in innate immune evasion. 2018. <i>New Microbiologica; 41 (2): 87-94,</i>		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=The+human+cytomegalovirus+tegument+protein+pp65%28pUL83%29%3A+a+key+player+in+innate+immune+evasion.
12	Kalejta R.F. Tegument proteins of human <i>Cytomegalovirus.</i> <i>Microbiol.Mol.Biol.Rev.2008;72(2):249-265;</i>		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2415745/pdf/0040-07.pdf

			[doi:10.1128/VVBR.00040-07]
13	Miller D.M., Espinosa-Heidmann D.G., Legra J., Dubovy S.R., Sünerb I.J., Sedmak D.D., Dix R.D., Cousins S.W. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. <i>Am. Journ. Ophthalmol.</i> 2004; V.138, N3, pp. 323–28.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364212/?from_single_result=The+association+of+prior+cytomegalovirus+infection+with+neovascular+agerelated+macular+degeneration [doi:10.1016/j.ajo.2004.03.018]
14	Nulens E., Bodřus M, Bonelli F, Soleti A, Goubau P. Reactivity to p52 and CM2 Recombinant Proteins in Primary Human Cytomegalovirus Infection With a Microparticle Agglutination Assay. <i>Clin Diagn Lab Immunol.</i> 2000; V.7. N4. Pp.:536-539		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10882647/?from_single_result=Reactivity+to+p52+and+CM2+Recombinant+Proteins+in+Primary+Human+Cytomegalovirus+Infection+With+a+Microparticle+Agglutination+Assay [DOI: 10.1128/cdli.7.4.536-539.2000]

15	<p>Pepperl S, Мьнster J, Mach M, Harris J R, Plachter B. Dense Bodies of Human Cytomegalovirus Induce Both Humoral and Cellular Immune Responses in the Absence of Viral Gene Expression. <i>J Virol.</i> 2000;V.74 N.13, pp. 6132 -46</p>		<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10846097/?from_term=Dense+Bodies+of+Human+Cytomegalovirus+Induce+Both+Humoral+and+Cellular+Immune+Responses+in+the+Absence+of+Viral+Gene+Expression.++ [doi: 10.1128/jvi.74.13.6132-6146.2000]</p>
16	<p>Smith R.M., Kosuri S., Kerry J.A. Role of Human Cytomegalovirus Tegument Proteins in Virion Assembly. 2014;<i>Viruses.</i> V..6, N2, pp.582–605.</p>		<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24509811/?from_term=Role+of+Human+Cytomegalovirus+Tegument+Proteins+in+Virion+Assembly.&from_pos=1 [doi: 10.3390/v6020582]</p>
17	<p>Tomtishen J. P. III. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150,</p>		<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2251420/?from_term=Human+cyt</p>

	pp28). Virol J. 2012; N.9. pp 22.		omegalovirus+tegument+proteins+%28pp65%2C+pp71%2C+pp150%2C+pp28%29&from_pos=1 [doi: 10.1186/1743-422X-9-22]
18	Varnum SM, Streblow DN, Monroe ME, Smith P, Auberry KJ, Pasa-Tolic L, Wang D, Camp DG 2nd, Rodland K, Wiley S, Britt W, Shenk T, Smith RD, Nelson JA. Identification of Proteins in Human Cytomegalovirus (HCMV) Particles: The HCMV Proteome. 2004. <i>J Virol</i> ; V.78, N.20, pp. 10960-6		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15452216/?from_single_result=Identification+of+Proteins+in+Human+Cytomegalovirus+%28HCMV%29+Particles%3A+The+HCMV+Proteome. [doi: 10.1128/JVI.78.20.10960-10966.2004]