




УДК 612.017.1:616.15-018: 616.831-1.006.007

DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-397-408

«Журнал НАМН України» | 2019 | т. 25 | № 4 | С. 397–408

Вміст клітин вродженого та набутого імунітету в периферичній крові при пухлинах ГОЛОВНОГО МОЗКУ


М. І. Лісяний , **І. О. Гнідкова,**
Л. М. Бельська, А. В. Паламарчук,
В. В. Васлович

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, Київ 04050, Україна

У роботі досліджувався рівень клітин вродженої та набутої ланки імунітету, а саме кількості лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів і лімфоцитів в периферичній крові 145 хворих з пухлинами головного мозку різного гістогенезу та ступеня анаплазії на різних етапах хірургічного лікування. Проведеними дослідженнями встановлено, що вміст клітин вродженого і набутого імунітету, а саме: нейтрофілів, тромбоцитів і лімфоцитів в периферичній крові у хворих з пухлинами головного мозку залежить від гістогенезу пухлини і ступеня анаплазії. При нейроектодермальних і мезенхімальних пухлинах збільшується вміст нейтрофілів і знижується рівень лімфоцитів, тоді як при нейроепітеліальних пухлинах головного мозку (аденомах гіпофіза) співвідношення між клітинами вродженої та набутої ланки імунної системи не змінюються щодо групи порівняння. При злоякісних гліальних пухлинах (гліобlastомах) і метастазах в головному мозку вірогідно підвищується як абсолютний вміст нейтрофілів і тромбоцитів, так і співвідношення рівнів цих клітин до лімфоцитів (Нф / Лф і Тр / Лф) в крові в порівнянні з доброякісними пухлинами. У післяопераційний період, не дивлячись на видалення основної маси пухлини під час операції, не відбувається відновлення вмісту досліджених субпопуляцій клітин в периферичній крові, що вказує на роль як імунорегуляторних пухлинних, так й інших позапухлинних факторів і механізмів у розвитку дисбалансу ланок імунної системи.

При повторних операціях дисбаланс у складі імунних клітин в периферичній крові змінюється в залежності від ступеня анаплазії: при злоякісних пухлинах гліального походження цей дисбаланс зберігається на рівні первинних операцій, а при доброякісних астроцитоммах він збільшується і наближається до показників,

Content of cells of innate and acquired immunity in peripheral blood in brain tumors

Mykola I. Lisiany , **Iryna O. Hnidkova,**
Liudmyla M. Belska, Anastasiia V.
Palamarchuk, Viktoriia V. Vaslovych

Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 32, Platona Maiborody St., Kyiv 04050, Ukraine

In this work, the level of cells of the innate and acquired immunity, namely leukocytes, neutrophils, platelets and lymphocytes in the peripheral blood of 168 patients with brain tumors of different histogenesis and anaplasia degree at different stages of surgical treatment was researched. Studies have found that the content of cells of innate and acquired immunity, namely neutrophils, platelets and lymphocytes in the peripheral blood of patients with brain tumors depends on the histogenesis of the tumor and the degree of anaplasia. In neuroectodermal and mesenchymal tumors, neutrophil count is increased and lymphocyte levels are reduced, while in neuroepithelial brain tumors (pituitary adenomas), the ratios between the cells of the innate and acquired immune systems in relation to the comparison group are not changed. In case of malignant glial tumors (glioblastomas) and brain metastases, the absolute content of neutrophils and platelets increases significantly, so does the ratio of N / Lf and P / Lf cells in the blood compared with benign tumors.

In the postoperative period, despite the removal of the bulk of the tumor during surgery, there is no restoration of the content of the studied subpopulations of cells in peripheral blood, which indicates the role of both immunoregulatory tumor and other extra-tumor factors and mechanisms that cause an imbalance of individual parts of the immune system.

With repeated operations, the imbalance in the composition of immune cells in the peripheral blood changes depending on the degree of anaplasia: with malignant tumors of glial origin, this imbalance remains at the same level as during primary operations while with benign astrocytomas it increases and approaches the indicators observed in malignant tumors. Indicators of the

які спостерігаються при злоякісних пухлинах. Показники співвідношення рівня імунних клітин периферичної крові (Тр / ЛФ, Тр / Нф, Нф / ЛФ) відображають стан вродженого і набутого імунітету і можуть слугувати додатковими показниками особливостей порушень в різних ланках імунної системи та прогнозу клінічного перебігу пухлинного процесу.

Ключові слова: пухлини головного мозку, вроджений і набутий імунітет, нейтрофіли, тромбоцити і лімфоцити.

Для цитування: Лісяний МІ, Гнідкова ІО, Бельська ЛМ, Паламарчук АВ, Васлович ВВ. Вміст клітин вродженого та набутого імунітету в периферичній крові при пухлинах головного мозку. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(4):397–408. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-397-408.

Стаття надійшла до редакції 18 травня 2019 року
Направлена на рецензування 12 вересня 2019 року
Прийнята до друку 30 вересня 2019 року

ratio of the level of peripheral blood immune cells (P / Lf, N / Lf) reflect the state of innate and acquired immunity and can serve as additional indicators of both the characteristics of disorders in different parts of the immune system and the prognosis of the clinical course of the tumor process and the effectiveness of the treatment.

Keywords: brain tumors, innate and acquired immunity, neutrophils and lymphocytes.

For citations: Lisiany MI, Hnidkova IO, Belska LM, Palamarchuk AV, Vaslovykh VV. Content of cells of innate and acquired immunity in peripheral blood in brain tumors. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019;25(4):397–408. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-397-408.

The article was received on May 18, 2019
For review, September 12, 2019
Accepted for publication on September 30, 2019



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ НЕЙРОІМУНОЛОГІЇ

Лісяний Микола Іванович – керівник відділу, д.м.н., проф., чл.-кор. НАМН України, ORCID:0000-0002-0498-6247

Гнідкова Ірина Олександрівна – старший науковий співробітник, к.м.н.

Бельська Людмила Миколаївна – старший науковий співробітник, к.б.н.

Паламарчук Анастасія Володимирівна – молодший науковий співробітник

ВІДДІЛ НЕЙРОПАТОМОРФОЛОГІЇ

Васлович Вікторія Володимирівна – молодший науковий співробітник



INFORMATION ABOUT AUTHORS

DEPARTMENT OF NEUROIMMUNOLOGY

Mykola I. Lisiany – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corr. Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department, ORCID:0000-0002-0498-6247

Iryna O. Hnidkova – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

Liudmyla M. Belska – Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow

Anastasiia V. Palamarchuk – Junior Research Fellow

DEPARTMENT OF NEUROPATHOMORPHOLOGY

Viktoriia V. Vaslovykh – Junior Research Fellow

Mykola I. Lisiany

ORCID:0000-0002-0498-6247

nimun.neuro@gmail.com



ВСТУП

Пухлини головного мозку, які становлять не більше 8–10 % загальної кількості пухлин людини, мають різне походження і ступінь анаплазії. Серед них на гліальні пухлини припадає приблизно 80 % всіх пухлин головного мозку. Зокрема, гліоми IV ступеня анаплазії, або гліобластоми, мають дуже агресивний перебіг, середня виживаність хворих гліобластомою становить 12,2–18,2 міс., і менше 5 % пацієнтів живуть більше 5 років від часу встановлення діагнозу [1, 2]. Навпаки, гліоми II–III ступеня анаплазії, на які припадає приблизно одна третина всіх гліом у дорослих, зазвичай є менш агресивними пухлинами з дуже варіабельним клінічним перебігом. Деякі з них є повільно зростаючими пухлинами, тоді як інші швидко, протягом декількох місяців або року переходять в більш злоякісну форму – у гліобластоми [2–4]. В останню класифікацію пухлин центральної нервової системи, запропоновану Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 2016 р, включені генетичні і молекулярні дані про будову гліом, що дозволило оптимізувати гістологічну діагностику,

прогнозувати певною мірою перебіг хвороби та результат лікування [3, 4]. Але попри зусилля, спрямовані на уточнення діагностики і прогнозування гліом, стандарти лікування хворих зі злоякісними пухлинами мозку не змінилися за останні 10 років і включають в себе максимально безпечну резекцію пухлини з наступною променевою або ад'ювантною хіміотерапією темозоломідом [6,7]. Дотепер інші методи терапії, зокрема імунотерапевтичні стратегії, при злоякісних гліомах були лише частково успішними і не знайшли поки широкого клінічного застосування в нейроонкології, що пов'язують з сильним імуносупресивним потенціалом цих пухлин [8, 10]. Клінічні дослідження нових методик лікування, спрямованих на посилення цитотоксичної імунотерапії, активацію шляхів передачі сигналів [10] і блокування ангиогенезу [11], не змогли істотно підвищити виживаність пацієнтів з гліобластомами. Однією з причин такої ситуації, як вважають деякі автори, є недостатнє, а точніше, неповне розуміння взаємодії між пухлинними клітинами і імунною системою, яка, за припущенням більшості онкоімунологів, стає ключовим модулятором пухлинного процесу і одним з основних

факторів, що визначають зростання і прогресування раку [12, 13, 14].

Показано, що у пацієнтів зі злоякісною гліомою, як і з іншими злоякісними пухлинами людини, існує глибока специфічна імуносупресія. Ця імуносупресія обумовлена, по-перше, надмірною секрецією клітинами гліоми розчинних факторів, таких як простагландин E2, ТФР- β , індолмін-2,3-диоксигеназа (ІДО) і інтерлейкін (ІЛ)-10, які призводять до зниження чутливості Т-клітин до стимулюючих сигналів і неефективності презентації пухлинних антигенів імунним клітинам [13–15]. По-друге, ці ж медіатори сприяють накопиченню в пухлині імуносупресивних імунних клітин, таких як регуляторних Т-клітин, мієлоїдних супресорних клітин, нейтрофілів. По-третє, серед різних клітин, що входять до складу пухлинного вогнища гліоми, виникають зміни, які індукують імуносупресію або гальмують імунну відповідь. Так, клітини гліоми можуть регулювати експресію власних антигенів, зменшувати або змінювати експресію антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) I типу на мембрані клітин, і таким чином ставати «невидимими» для імунної системи [14], а також підвищувати експресію регуляторів імунної системи через контрольні точки проліферації і активації імунних клітин, як-от PD-1 [15–19]. Крім різних типів лімфоцитів, важливу роль в мікрооточенні злоякісних гліом відіграють і інші імунні клітини, зокрема макрофаги, тромбоцити і нейтрофіли. Макрофаги є важливими імунними клітинами мікрооточення в пухлинному вогнищі, де вони змінюють свій фенотип з M1-клітин, що володіють протипухлинною активністю, на M2-макрофаги, які посилюють ріст пухлин. Гальмування макрофагальної інфільтрації гліом тим чи іншим способом призводить в експерименті до збільшення виживаності мишей з гліобластою [21, 22].

Тромбоцити відіграють центральну роль у розвитку тромбозу та запалення і є провідною ланкою патогенезу запальних ускладнень. Активация тромбоцитів здійснюється розчинними факторами, що знаходяться в циркуляції і мають локальну і системну дію. Тромбоцити взаємодіють з мікробними патогенами; беруть участь в різноманітних процесах, що включають пошкодження тканин і імунну відповідь [23]. Тромбоцити супресують апоптоз ендотеліальних клітин і сприяють виживанню пухлинних клітин [24]. Фактори, які продукуються тромбоцитами, модифікують функцію імунокомпетентних клітин. Тромбоцити, що взаємодіють із дендритними клітинами, підвищують ендцитоз і обробку антигенів. Тромбоцити через рецептор P2 діють на Т-клітини і підвищують їх диференціювання в напрямку прозапальних Т хелперів-17 типу [25]. Такі фактори тромбоцитів як TGF β і PDGF перешкоджають виживанню НК клітин (NK), активують NK62D-рецептор і експресію NK PDGF-рецептора [26]. Тромбоцити обумовлюють метастазування за допомогою продукції ростових факторів і металлопротеаз на ділянках адгезії пухлинних клітин до ендотелію судин. Звільнення металлопротез із α -гранул тромбоцитів руйнує компоненти екстраклітинного матриксу, які підвищують проникність судин, екстравазацію пухлинних клітин. Молекули адгезії, розчинні фактори тромбоцитів і фібрин синергіч-

но підвищують здатність ракових клітин проходити ендотеліальний бар'єр, проникати в паренхіму і створювати метастатичну пухлину [26, 27].

У пухлинному вогнищі гліальних пухлин також виявляються у великій кількості нейтрофіли, які відносяться до коротко існуючих мієлоїдних клітин [28–30]. Ці клітини, які відносяться до клітин вродженого імунітету, до недавнього часу вважалися простими спостерігачами в стромі пухлини, і їх роль в онкогенезі детально не досліджувалася [32]. Якщо нейтрофіли раніше, в основному, розглядалися як клітини першої лінії захисту організму переважно з антимікробними функціями, то тепер показано, що вони відіграють більш значущу роль в регуляції імунної відповіді і онкогенезу [33]. Нейтрофіли в крові стали розглядатися як клітини з пухлинностимулюючою, «протуморогенною» активністю, оскільки при багатьох типах раку визначається підвищений рівень нейтрофілів при зниженому вмісті лімфоцитів в периферичній крові і це пов'язується з поганим прогнозом захворювання [33, 34].

У багатьох пацієнтів з поширеними формами раку виявлено збільшену кількість нейтрофілів в крові. Як пухлини індукують нейтрофіли, остаточно невідомо, передбачається, що синтез пухлинними клітинами гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF), можливо, є одним з механізмів стимуляції продукції нейтрофілів кістковим мозком [35, 36]. Крім того, і інші цитокіни, такі, як ІЛ-1 та ІЛ-6, які продукуються клітинами пухлин, можливо, сприяють збільшенню числа нейтрофілів в крові [37, 39]. Цей нейтрофіліоз пов'язаний з поганим прогнозом при багатьох типах раку, таких як рак легень, меланома і ниркова карцинома і т. ін. [40, 42], що сформувало уявлення про те, що присутність великої кількості нейтрофілів в крові або в пухлинній тканині при злоякісних новоутвореннях є показником онкостимуляції і прогресування росту пухлин [43, 44].

На додаток при збільшеній кількості нейтрофілів в периферичній крові відмічено підвищення рівня і незрілих мієлоїдних клітин на ранніх стадіях диференціювання, що було виявлено в кількох типах пухлин [45–46], включаючи пацієнтів з термінальною стадією раку легень, молочної залози і шлунково-кишкового тракту [47]. Ці незрілі клітини кістковомозкового походження становлять гетерогенну популяцію, фенотипічно розділяючись на гранулоцитарні (G-MDSC) і моноцитарні (Mo-MDSC) підгрупи [47–50]. G-MDSCs мають незрілу морфологію нейтрофілів і фенотип CD33 + / CD11b + / HLA-DRlo / – / CD15 + у людей [50]. Вони виявляються в периферичній крові пацієнтів з гліобластою [46], множинною мієломою, лімфоною Ходжкіна [51], раком голови і шиї [52].

Залежно від фенотипу, нейтрофіли, подібно до макрофагів, що інфільтрують пухлини, можна класифікувати як Н1 або Н2 [39]. Клітини Н1 проявляють прозапальну і протипухлинну функції, і навпаки, клітини Н2 мають протуморогенну активність [38, 40]. Встановлено, що пухлино інфільтруючі нейтрофіли (ПІН) відрізняються від циркулюючих нейтрофілів, а також від гранулоцитарних G-MDSC в кістковому мозку і селезінці мишей [39, 40]. На підтвердження ідеї про різні фенотипи нейтрофілів проведені дослідження в експерименті на моделях раку

у мишей (карцинома легкого Льюїса і мезотеліома АВ12), у яких нейтрофіли були виявлені насамперед на периферії пухлинного вузла на ранніх стадіях розвитку пухлини. Ці ПІН були більш цитотоксичні щодо пухлинних клітин і продукували вищі рівні фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), NO і H₂O₂. Навпаки, ПІН на пізніх стадіях розвитку цих пухлин вже не мали таких властивостей і проявляли протуморогенний фенотип [51, 53]. Результати цих досліджень свідчать, що нейтрофіли, потрапляючи в пухлину, з часом стають клітинами, здатними стимулювати зростання пухлин [53]. Отже, ПІН, отримані від мишей з пухлинами, можуть мати як протипухлинний (Н1) фенотип, так і протуморогенний (Н2) фенотип, який здатний підтримувати зростання пухлини і пригнічувати протипухлинні імунні реакції [38, 45].

Незважаючи на цю класифікацію ПІН у мишей, приroda і функції даного типу клітин, що знаходяться в пухлинах людини, залишаються ще мало вивченими, але вже отримані результати, які підтверджують такий розподіл ПІН. Так, в дослідженнях біопсії пухлини легені людини ПІН становили 5–25 % всіх клітин у пухлині, які мали фенотип Н1 і Н2 клітини [54, 55].

На підставі цих та інших досліджень запропонована гіпотеза, згідно з якою три субпопуляції нейтрофілів можуть бути присутніми в крові при раку: нормальні нейтрофіли високої щільності, незрілі нейтрофіли низької щільності (G-MDSC) і великі зрілі нейтрофіли низької щільності. Ці типи клітин мають різну функцію. Так, нейтрофіли з високою щільністю є протипухлинними, а з низькою – клітинами, здатними стимулювати ріст пухлини [55]. Показано що їх властивості можуть змінюватися під впливом різних хемокинів і цитокінів, що знаходяться в мікрооточенні пухлини [41, 55].

Передбачається, що в стимуляцію онкогенезу включаються ті ж молекули, які нейтрофіли використовують для знищення мікроорганізмів і для модуляції запалення [35, 56]. Серед цих молекул слід виділити такі, як нейтрофілна еластаза (NE), катепсини, аргіназа 1 (ARG1), матриксна металопротеїназа-9 (MMP-9) і т. ін. [57–59].

NE – це основний білок азурофільних гранул, який виділяється при клітинній дегрануляції нейтрофілів. NE – серинова протеаза з широким спектром дії. Крім своєї ролі в запаленні і знищенні бактерій, NE проявляє різні протуморогенні ефекти як *in vivo*, так і *in vitro*, безпосередньо стимулює проліферацію пухлинних клітин A459 [56, 57] і їх міграцію.

Катепсин G являє собою пептидазу з азурофільних гранул, яка бере участь в деградації фагоцитованих мікроорганізмів і в ремоделюванні білків позаклітинного матриксу [59]. Крім того, катепсини G може стимулювати ангиогенез і міграцію пухлинних клітин [60], а також підвищувати рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), необхідний для стимуляції ангиогенезу [59].

Матриксна металопротеїназа MMP-9 – желатиназа, що вивільняється з вторинних (специфічних) гранул нейтрофілами. Виявлено, що MMP-9 обумовлює проліферацію пухлин шкіри людини (HPV-16), а також пригнічує апоптоз пухлинних клітин при раку легень. Іншим важливим ефектом MMP-9 є здатність підтримувати зростання пухлини шляхом посилення ангиогенезу [61].

Аргіназа ARG1, виділена з гранул нейтрофілів, здатна руйнувати позаклітинний аргінін, незамінну амінокислоту, необхідну для активації Т-клітин. Показано, що при зниженні рівня нейтрофілів в крові у тварин з пухлиною збільшується число активованих CD8 + Т-клітин, що супроводжується зменшенням розміру пухлини і подовженням терміну життя тварин [39, 50].

Нейтрофіли можуть також продукувати цитокіни або фактори росту, які збільшують туморогенний потенціал ракових клітин [39, 52], що показано для Oncostatin-M [62] і фактора росту гепатоцитів [63,64]. При дослідженні матеріалу біопсії пухлини легені людини ПІН представляли активований фенотип (CD62Llo / CD54hi) з експресією репертуару рецепторів хемокинів, які включали CCR5, CCR7, CXCR3 і CXCR4 [48]. Крім того, ПІН продукували більшу кількість прозапальних факторів MCP-1, IL-8, MIP-1 α і IL-6, ніж нейтрофіли крові. ПІН також стимулювали проліферацію Т-клітин і виділення інтерферону-гамма (IFN- γ) [57]. На ранніх стадіях розвитку пухлини ПІН, можливо, здатні стимулювати протипухлинні імунні реакції, особливо Т-клітин [52], але на пізніх етапах росту пухлини ПІН вже стають імуносупресивними клітинами [53]. Сьогодні залишається ще багато нез'ясованих питань, наприклад, чи є ПІН на ранніх стадіях росту пухлин незрілими нейтрофілами з протипухлинними властивостями; або ПІН – це зрілі нейтрофіли, які змінюють фенотип згодом при прогресуванні пухлини, що припускають ряд дослідників [41, 53].

Представлені вище короткі відомості підкреслюють подвійний протипухлинний і протуморогенний потенціал нейтрофілів і припускають, що нейтрофіли можуть бути використані для посилення різних протипухлинних реакцій в організмі. На розвиток пухлини впливають багато типів клітин організму, в тому числі ПІН. Точна роль цих клітин до кінця не встановлена, що потребує подальших досліджень.

Наразі широко вивчаються різні способи залучення їх в пухлину і перетворення Н1 нейтрофілів в протипухлинні ефекторні клітини. Навчитися перевертати «монети» нейтрофілів на «виграшну сторону», як вважають E. Uribe-Querol і C. Rosales (2015) [65], а саме, змусити діяти їх як протипухлинні цитотоксичні клітини, є викликом для вчених-онкологів та завданням для майбутніх досліджень, що, можливо, дозволить удосконалити існуючі імунотерапевтичні методи лікування раку. Водночас для успішного вирішення цього завдання необхідні подальші дослідження по всебічному вивченню вмісту і ролі нейтрофілів, як при злоякісних, так і доброякісних пухлинах людини, в тому числі різних за своєю природою і ступенем злоякісності пухлинах мозку. Важливим завданням в цьому плані є також зіставлення порушень нейтрофілів з іншими імунними клітинами, а саме лімфоцитами і тромбоцитами в крові, які беруть участь у формуванні пухлинної імуносупресії і стимуляції росту, швидкому рецидивуванні і метастазуванні пухлин [41, 65].

Відомо, що тромбоцити активно стимулюють ріст пухлини, дисемінації і ангиогенез, а також супресію імунної відповіді [23, 24]. Показано, що тромбоцитоз понад $> 400 \times 10^9 / л$ супроводжується скороченням періоду ремі-

сії у хворих на рак стравоходу, тоді як вміст тромбоцитів $< 205 \times 10^9 / \text{л}$ супроводжується 5-річною виживаністю у цих хворих [24].

Смертність у хворих на рак з високими значеннями рівня лейкоцитів або тромбоцитів після хіміотерапії склала 6,9 % і 2,9 % відповідно, а спільно з лейкоцитозом і тромбоцитозом – 20 % [25]. Для клінічної оцінки зміни кількості цих клітин використовують визначення зіставлення абсолютних значень тромбоцитів до нейтрофілів (Тр / Нф), абсолютних значень тромбоцитів до лімфоцитів (Тр / ЛФ) і процентного відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Нф / ЛФ) які інтегрально відображають зміни окремих показників вродженого і набутого імунітету.

Встановлено зв'язок значення показників в периферичній крові і ступеня інфільтрації нейтрофілами і лімфоцитами гліом. Так, підвищений індекс Нф / ЛФ корелював зі збільшенням інфільтрації гліобластоми нейтрофілами і зниженням інфільтрації Т-клітинами [66]. Також продемонстровано, що при показнику запальної відповіді Нф / ЛФ < 4 ремісія у хворих гліобластою становила 11 місяців, тоді як при Нф / ЛФ > 4 –7,5 місяців [67, 68].

Завданням даних досліджень було вивчення вмісту клітин вродженої та набутої ланки імунітету, а саме нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів в периферичній крові хворих з різним за гістогенезом пухлин головного мозку на етапах первинних і повторних операцій та оцінка ступеня і характеру імунних порушень за рівнем дисбалансу вмісту цих клітин в крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено 145 хворих з різними пухлинами головного мозку на етапах лікування, а саме до операції, на 5–7-й день після операції і перед повторною операцією. Із них 75 хворих з гліальними пухлинами різного ступеня анаплазії (нейроектодермального походження), 25 хворих з менінгіомами (мезенхімального походження), 20 хворих з метастатичними новоутвореннями, 18 хворих з аденомами гіпофіза (нейроепітеліальне походження). Всі хворі були оперовані в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» в 2015–2017 рр. Діагноз встановлювали на підставі клінічних, нейровізуалізуючих обстежень хворих перед операцією і результатів гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, вилученого під час операції, за загальноприйнятою класифікацією пухлин головного мозку. Групу порівняння (контрольну) склали 28 хворих з неонкологічними захворюваннями центральної нервової системи. Вік хворих з пухлинами мозку і пацієнтів групи порівняння становив 35–65 років.

Дані вмісту лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів (клітин вродженого і набутого імунітету) в периферичній крові брали з історій хвороби пацієнтів, яким проводили планове перед- і післяопераційне гематологічне обстеження. Визначення показників периферичної крові проводилося на автоматичному гематологічному аналізаторі Mindray 3000 plus. Визначався абсолютний і відносний вміст тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, а також – зіставлення абсолютного вмісту нейтрофілів до абсолютного вмісту лімфоцитів (Нф / ЛФ), співвідно-

шення абсолютної кількості тромбоцитів до абсолютного вмісту лімфоцитів (Тр / ЛФ), відношення абсолютної кількості тромбоцитів до абсолютного вмісту нейтрофілів (Тр / Нф), зазначені показники широко використовуються для оцінки стану імунної системи та прогнозу захворювання при багатьох в тому числі гліальних пухлинах [41, 65–68].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за програмою Statistika 8 з визначенням середнього арифметичного і квадратичного відхилення ($m \pm \delta$) і показника t-Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні рівня клітин вродженого і набутого імунітету в периферичній крові в доопераційний період (табл. 1) виявлено нерівномірне збільшення їх кількості при різних пухлинах головного мозку. Найбільший рівень лейкоцитів і нейтрофілів відзначено при злоякісних гліальних пухлинах (гліобластомах і анапластичних астроцитомах), який в 1,5–2,0 рази перевищував такий при аденомах гіпофіза або в групі порівняння у неонкологічних хворих. При інших менш злоякісних гліальних і менінгіальних пухлинах зазначалося недостовірне підвищення рівня лейкоцитів і нейтрофілів в порівнянні з показниками в групі порівняння. Абсолютна кількість лімфоцитів в периферичній крові в доопераційний період при різних за своєю природою і ступенем злоякісності пухлинах мозку була приблизно однаковою і коливалася від $1,9 \times 10^9 / \text{л}$ до $2,4 \times 10^9 / \text{л}$. Рівень тромбоцитів в периферичній крові був приблизно однаковим у всіх групах хворих і коливався від $220 \times 10^9 / \text{л}$ до $234 \times 10^9 / \text{л}$. У групі порівняння було $213,9 \times 10^9 / \text{л}$ тромбоцитів, що нижче, ніж в крові нейроонкологічних хворих. Отже, отримані нами результати в основному збігаються з наведеними вище даними літератури про підвищення рівня нейтрофілів і тромбоцитів у крові при пухлинах мозку. Водночас ми при дослідженні абсолютного вмісту цих клітин в крові не виявили різкого підвищення рівня тромбоцитів і зниження рівня лімфоцитів при високо злоякісних гліобластомах порівняно з менш злоякісними протоплазматичними астроцитомами і менінгіомами. Ймовірно, і інші дослідники, які отримали подібні результати, відмовилися від зіставлення абсолютних показників рівня імунних клітин в крові і перейшли до обчислення відносних, а саме співвідношення Нф / ЛФ, Тр / ЛФ або Тр / Нф, тобто до визначення відношення кількості клітин вродженого імунітету до кількості клітин набутого імунітету в периферичній крові.

В роботі проведено обчислення цих відносних показників (табл. 2). В результаті проведених досліджень виявлено різно спрямовані зміни цих показників в залежності від виду пухлини. Так, індекс відношення Нф / ЛФ був найвищим при гліобластомах, анапластичних астроцитомах і метастазах і становив $\geq 4,0$. При інших видах пухлин індекс коливався від 2,0 до 2,6, а в групі порівняння дорівнював 2,18, це вказує, що відносні показники, по-перше, більш інформативні, ніж абсолютні значення вмісту клітин, по-друге, високе значення показника відношення Нф / ЛФ свідчить про стимуляції утворення нейтрофілів і пригніченні продукції лімфоцитів, тобто гальмування

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

АБСОЛЮТНИЙ ВМІСТ КЛІТИН ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ РІЗНОЇ ГІСТОСТРУКТУРИ НА РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ / THE ABSOLUTE CONTENT OF CELLS OF INNATE AND ACQUIRED IMMUNITY IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS OF DIFFERENT HISTOSTRUCTURE AND AT DIFFERENT CLINICAL STAGES OF THE DISEASE

Гістоструктура пухлини / Histostructure brain tumors	Тромбоцити / Platelets $\times 10^9 / L$	Лейкоцити / Leukocytes $\times 10^9 / L$	Абсолютна кількість лімфоцитів / Absolute lymphocyte count $\times 10^9 / L$	Абсолютна кількість нейтрофілів / Absolute neutrophil count $\times 10^9 / L$
Гліобластоми д/о / Glioblastomas b/o, (n = 40)	234,4 \pm 9,44	9,4 \pm 0,57***	1,9 \pm 0,13*	6,3 \pm 0,47***
Гліобластоми п/о / Glioblastomas p/o, (n = 16)	199,9 \pm 20,9	13 \pm 1,83***	1,4 \pm 0,18*	9,7 \pm 1,28***
Гліобластоми п/р / Glioblastomas p/g, (n = 13)	223,7 \pm 9,68	7,9 \pm 0,98	1,7 \pm 0,27	5,7 \pm 0,91***
Анапластичні астроцитомы д/о / Anaplastic astrocytomas b/o, (n = 15)	237,3 \pm 18,39	7,7 \pm 0,70	2,0 \pm 0,20	5,6 \pm 0,81
Анапластичні астроцитомы п/о / Anaplastic astrocytomas p/o, (n = 2)	250,0 \pm	17,7 \pm 6,25	1,6 \pm 0,29	14,8 \pm 5,29
Анапластичні астроцитомы п/р / Anaplastic astrocytomas p/g, (n = 5)	215,8 \pm 25,23	7,2 \pm 0,51	1,6 \pm 0,29	5,0 \pm 0,73
Астроцитомы фібрилярно протоплазматичні д/о / Astrocytomas fibrillarly protoplasmic b/o, (n = 16)	201,1 \pm 14,89	7,8 \pm 0,64	2,3 \pm 0,19**	5,4 \pm 0,92
Астроцитомы фібрилярно протоплазматичні п/о / Astrocytomas fibrillarly protoplasmic p/o, (n = 9)	261,9 \pm 28,7	13,5 \pm 2,19	3,5 \pm 0,34**	9,9 \pm 2,09
Астроцитомы фібрилярно протоплазматичні п/р / Astrocytomas fibrillarly protoplasmic p/g, (n = 6)	179,7 \pm 28,7	8,2 \pm 1,21	1,8 \pm 0,69**	5,6 \pm 0,99
Олігодендрогліомы д/о / Oligodendrogliomas b/o, (n = 11)	227,9 \pm 16,9	8,6 \pm 1,15	2,4 \pm 0,22	5,3 \pm 0,98
Метастази д/о / Metastases b/o, (n = 20)	234,7 \pm 14,4	10,6 \pm 1,36**	1,9 \pm 0,52	8,6 \pm 1,29**
Метастаз п/о / Metastases p/o, (n = 9)	212,1 \pm 26,8	11,6 \pm 2,06	1,3 \pm 0,72	9,7 \pm 1,91
Менінгіомы д/о / Meningiomas b/o, (n = 25)	238,3 \pm 12,22	8,0 \pm 0,63	2,2 \pm 0,16	5,1 \pm 0,52
Менінгіомы п/о / Meningiomas p/o, (n = 9)	212,9 \pm 18,92	11,9 \pm 1,85	1,9 \pm 0,16	9,5 \pm 2,07
Менінгіомы п/р / Meningiomas p/g, (n = 5)	186,3 \pm 13,05	6,8 \pm 0,85	1,9 \pm 0,16	3,4 \pm 0,33
Аденомы гіпофіза д/о / Pituitary gland adenoma b/o, (n = 18)	224,3 \pm 9,74	6,4 \pm 0,69	1,9 \pm 0,11	3,9 \pm 0,63
Аденомы гіпофіза п/о / Pituitary gland adenoma p/o, (n = 6)	203,2 \pm 10,76	6,3 \pm 0,54	2,2 \pm 0,32	3,9 \pm 0,37
Аденомы гіпофіза п/р / Pituitary gland adenoma p/g, (n = 4)	173,2 \pm 13,57	5,4 \pm 0,86	2,0 \pm 0,54	2,9 \pm 0,61
Група порівняння / Comparison group (control), (n = 28)	213,9 \pm 8,3	5,6 \pm 0,34**	1,68 \pm 0,07**	3,98 \pm 0,48**

Примітка: * вірогідність різниці між однаковими показниками хворих з пухлинами різної гістоструктури ($p < 0,05$); ** – вірогідність різниці в порівнянні до групи порівняння ($p < 0,05$); д/о – доопераційне обстеження; п/о – післяопераційне обстеження; п/р – подовжений ріст.

Note: * – $p < 0,05$ – comparing with brain tumors of different histostructure; ** – $p < 0,05$ – comparing with controls; b/o – before the operative examination; p/o – post the operative examination; p/g – prolonged growth.

реакцій адаптивного імунітету при злоякісних і метастатичних пухлинах головного мозку. При аналізі відносин Тр / ЛФ також виявлені підвищені показники при злоякісних пухлинах у порівнянні з менш злоякісними пухлинами. Аналіз динаміки зміни цього показника при різних пухлинах дозволяє зробити висновок, що цей відносний показник менш інформативний, ніж ставлення Нф / ЛФ.

Резюмуючи цей розділ досліджень, можна зробити висновок, що показники відношення вмісту різних клітин імунної системи і особливо нейтрофілів до лімфоцитів є більш наочним, ніж абсолютні їх значення. Отримані дані

вказують також на те, що ці показники можна застосовувати в клінічній практиці, наприклад для прогнозування результатів захворювання і визначення тривалості ремісії, що вже широко практикується при деяких онкологічних захворювань [37, 65, 67].

Всіх хворих, у яких було визначено рівень імунних клітин в крові, оперували в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України»; на 5–7-му добу після операції повторно досліджували рівні клітин вродженого і набутого імунітету в крові з метою з'ясування впливу видалення пухлинного вогнища на рівень цих

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

ПРОЦЕНТНИЙ ВМІСТ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ КЛІТИН ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ У ХВОРИХ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ РІЗНОЇ ГІСТОСТРУКТУРИ НА РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ / PERCENTAGE AND RATIO OF IMMUNE SYSTEM CELLS IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS OF DIFFERENT HISTOSTRUCTURE AT DIFFERENT CLINICAL STAGES OF THE DISEASE

Гістоструктура пухлини / Histostructure brain tumors	Процентний вміст лімфоцитів / Percentage of lymphocytes	Процентний вміст нейтрофілів / Percentage of neutrophils	Нф/Лф / N/L	Тр/Лф / PI/L	Тр/Нф / PI/N
Гліобластоми д/о / Glioblastomas b/o, (n=40)	22,7 ± 1,67**	68,3 ± 1,95***	4,0 ± 0,41**	153,7 ± 12,9***	42,8 ± 3,53***
Гліобластоми п/о / Glioblastomas p/o, (n=16)	14,3 ± 1,82**	76,7 ± 2,07***	7,5 ± 1,02**	145,7 ± 24,4***	24,9 ± 4,77***
Гліобластоми п/р / Glioblastomas p/g, (n=13)	23,9 ± 3,80**	67,1 ± 3,54***	4,1 ± 0,75**	162,3 ± 22,74**	53,8 ± 7,16***
Анапластичні астроцитоми д/о / Anaplastic astrocytomas b/o, (n=15)	23,6 ± 3,16	64,9 ± 3,27	3,1 ± 0,5	141,2 ± 14,5	53,8 ± 6,11*
Анапластичні астроцитоми п/о / Anaplastic astrocytomas p/o, (n=2)	17,5 ± 5,0	85,0 ± 0,50	7,8 ± 3,44	320,0 ±	19,0 ± 7,25
Анапластичні астроцитоми п/р / Anaplastic astrocytomas p/g, (n=5)	22,8 ± 5,12	67,8 ± 6,76	4,0 ± 1,27	160,9 ± 39,04	51,5 ± 16,15
Астроцитоми фібрилярно протоплазматичні д/о / Astrocytomas fibrillarly protoplasmic b/o, (n=16)	33,9 ± 5,65	61,4 ± 4,20	2,4 ± 0,46*	111,1 ± 11,45**	54,6 ± 6,37**
Астроцитоми фібрилярно протоплазматичні п/о / Astrocytomas fibrillarly protoplasmic p/o, (n=9)	21,6 ± 4,66	67,0 ± 4,45	4,5 ± 0,97*	108,9 ± 13,62**	40,1 ± 10,58**
Астроцитоми фібрилярно протоплазматичні п/р / Astrocytomas fibrillarly protoplasmic p/g, (n=6)	21,2 ± 2,48	68,0 ± 2,77	3,7 ± 0,41*	123,0 ± 23,24**	35,4 ± 5,21**
Олігодендрогліоми д/о / Oligodendrogliomas b/o, (n=11)	30,1 ± 4,29	60,9 ± 3,83	2,6 ± 0,75*	103,5 ± 10,21**	53,5 ± 5,8***
Метастази д/о / Metastases b/o, (n=20)	16,0 ± 1,69	74,8 ± 2,11	6,8 ± 0,88**	192,2 ± 19,77	46,9 ± 9,24
Метастаз п/о / Metastases p/o, (n=9)	14,0 ± 1,29	76,4 ± 4,64	8,8 ± 1,43**	187,3 ± 24,14	64,2 ± 27,59
Менінгіоми д/о / Meningiomas b/o, (n=25)	29,3 ± 1,87	62,2 ± 1,83	2,6 ± 0,38**	119,9 ± 11,93**	57,0 ± 7,0**
Менінгіоми п/о / Meningiomas p/o, (n=9)	18,5 ± 3,44	72,7 ± 4,05	6,5 ± 2,17**	136,8 ± 21,12**	40,5 ± 13,35*
Менінгіоми п/р / Meningiomas p/g, (n=5)	33,8 ± 2,02	62,2 ± 1,93	1,6 ± 0,17**	91,8 ± 8,93*	56,0 ± 6,39*
Аденоми гіпофіза д/о / Pituitary gland adenoma b/o (n=18)	32,5 ± 2,78	57,3 ± 3,00	2,5 ± 0,63	124,5 ± 8,54	72,5 ± 8,0*
Аденоми гіпофіза п/о / Pituitary gland adenoma p/o (n=6)	36,3 ± 3,88	56,0 ± 3,71	2,2 ± 0,32	105,8 ± 11,47	56,5 ± 6,47
Аденоми гіпофіза п/р / Pituitary gland adenoma p/g (n=4)	33,8 ± 2,02	62,2 ± 1,93	1,6 ± 0,17**	91,8 ± 8,93*	56,0 ± 6,39*
Група порівняння / Comparison group (control) (n= 28)	31,7 ± 1,52	62,1 ± 1,68	2,18 ± 0,20	131,17 ± 5,96	65,9 ± 5,1

Примітка: * – вірогідність різниці між однаковими показниками хворих з пухлинами різної гістоструктури ($p < 0,05$); ** – вірогідність різниці в порівнянні до групи порівняння ($p < 0,05$); д/о – доопераційне обстеження; п/о – післяопераційне обстеження; п/р – подовжений ріст.

Note: * $p < 0,05$ – comparing with brain tumors of different histostructure; ** $p < 0,05$ – comparing with controls; b/o – before to the operative examination; p/o – post the operative examination; p/g – prolonged growth.

клітин в периферичній крові. Можна було припустити, що після видалення пухлини і зникнення з крові різноманітних пухлинних факторів, що виділяються клітинами пухлини, має відбутися відновлення показників імунної системи. У табл. 1 і 2 наведені дослідження як абсолютно, так і відносного вмісту клітин імунної системи в крові в післяопераційний період на 5–7-му добу після операції. Хворі, які мали будь-які післяопераційні ускладнення і не підлягали виписці зі стаціонару на 6–8-му добу, не були включені в групу, в якій досліджували рівень лейкоцитів і тромбоцитів.

У проведених дослідженнях встановлено, що після видалення пухлин в післяопераційний період спостерігається збільшення рівня лейкоцитів на 30–40 % в крові практично при всіх видах пухлин мозку. Виняток склали лише пацієнти з метастазами і аденомами гіпофіза, у яких було незначне підвищення рівня лейкоцитів в крові. Рівень тромбоцитів в цей період при більшості пухлин незначно знижувався в порівнянні з доопераційним періодом, і лише в групі хворих з доброякісними фібрилярно-протоплазматичними астроцитомами відзначено достовірне підвищення рівня тромбоцитів в післяопераційний період.

Ці різноспрямовані зміни рівнів тромбоцитів і нейтрофілів в крові, очевидно, пов'язані з хірургічним втручанням і медикаментозною перед- і післяопераційною підготовкою. Разом з тим видалення основної маси пухлини під час операції не приводило до зниження лейкоцитозу в ранні терміни після хірургічного втручання як при злоякісних, так і доброякісних пухлинах мозку. При дослідженні вмісту нейтрофілів і лімфоцитів в крові в післяопераційний період встановлено, що рівень нейтрофілів практично при всіх видах пухлин, за винятком аденом гіпофіза, був достовірно підвищений в порівнянні з вихідними даними. При злоякісних гліомах, а саме, гліобластомах, анапластичних астроцитомах кількість лімфоцитів в крові зменшувалася. При аденомах гіпофіза і менінгіомах відбувалося незначне недостовірне зниження рівня лімфоцитів, тоді як при метастатичних пухлинах відзначено достовірне зниження вмісту лімфоцитів в крові. Узагальнюючи результати наведених вище досліджень, можна зробити наступні висновки. У післяопераційний період на 5–7-му добу після операції дисбаланс у складі субпопуляцій клітин вродженого і набутого імунітету в крові посилюється, особливо це стосується вмісту нейтрофілів і лімфоцитів. Хірургічне видалення основної маси пухлини не сприяє в ранній період відновленню імунних показників як при злоякісних, так і доброякісних новоутвореннях головного мозку, що, можливо, пов'язано з раннім терміном дослідження на 5–7-му добу після операції.

Аналіз показників зіставлення різних субпопуляцій клітин виявив ряд фактів, так, співвідношення Нф / ЛФ на 5–7-му добу після операції практично зростало в 1,5–2,0 рази і при доброякісних, і злоякісних пухлинах, і лише при аденомах гіпофіза цей показник не змінювався. Відзначено, що при протоплазматичних астроцитомах і менінгіомах показники співвідношення Нф / ЛФ зросли приблизно в 2,0 рази, тоді як при метастатичних пухлинах – всього в 1,2 рази. Отже, цей показник співвідношення Нф / ЛФ в післяопераційний період не залежав від ступеня злоякісності пухлини, як це спостерігалось при первинному доопераційному обстеженні. Високі показники відношення Нф / ЛФ в післяопераційний період при різних за ступенем злоякісності пухлинах, ймовірно, як зазначалося раніше, пов'язані з незавершеною запальною реакцією, викликаною хірургічним втручанням. Показники відношення Тр / ЛФ практично не змінювалися як при гліальних, так і інших типах пухлин, коливання показників становили до 3–5 % вихідного рівня. Показники відношення Тр / Нф в післяопераційний період були більш варіабельні, ніж відношення Тр / ЛФ. Динаміка і характер зміни показника Тр / Нф в після операційний період показують, що видалення пухлини призводить до зниження цього співвідношення, особливо при злоякісних гліальних пухлинах.

У значної частини хворих через різний час були проведені повторні операції, спрямовані на видалення залишків пухлин, не видалених в силу різних причин при первинному оперативному втручанні або внаслідок їх продовженого росту, що характерно для злоякісних пухлин мозку. Дослідження рівня лейкоцитів в крові перед повторною операцією виявило (табл. 1) практично при всіх видах

пухлин незначне збільшення кількості клітин незалежно від гістогенезу і ступеня анаплазії і лише в групі аденом гіпофіза не відзначено підвищення рівня лейкоцитів. Зіставляючи рівні лейкоцитів при гліальних пухлинах можна відзначити, що при злоякісних пухлинах рівень лейкоцитів при повторних операціях був дещо (недостовірно) нижче, ніж при первинних. При доброякісних гліальних пухлинах була приблизно однакова кількість лейкоцитів при первинних і повторних операціях, тобто при повторних операціях не виявлено певного лейкоцитозу характерного для злоякісних пухлин людини, що спостерігається перед первинною операцією. Рівень тромбоцитів і нейтрофілів у крові при повторних операціях також був нижче рівня, що спостерігається при первинній операції і не залежав від ступеня злоякісності пухлини. Дослідження рівня лімфоцитів показало, що при повторних операціях рівень лімфоцитів в крові був нижче, ніж при первинних. Все це може бути пов'язано з різними причинами, такими як подальший розвиток пухлинної хвороби, збільшення тривалості захворювання, зміни організму й імунітету після першої операції тощо.

Аналіз показників зіставлення клітин при повторних операціях виявив, що відношення Нф / ЛФ при злоякісних гліомах (гліобластомах і анапластичних астроцитомах) залишалось підвищеним, тоді як при протоплазматичних астроцитомах зростало, але не досягало значення 4, а при менінгіомах і аденомах гіпофіза цей показник знижувався. Тобто дисбаланс між нейтрофілами і лімфоцитами при повторних операціях зберігався в разі злоякісних гліальних пухлин, що було відзначено і при первинній операції. Аналогічна тенденція зберігалася і при обчисленні показника відношення Тр / ЛФ. У пацієнтів зі злоякісними гліомами цей показник підвищувався, а при інших пухлинах змінювався незначно як у бік підвищення, так і зниження. Динаміка зміни рівня показників відношення Нф / ЛФ і Тр / ЛФ при повторних операціях свідчить про наявність дисбалансу між клітинами надбаного і вродженого імунітету, що існує при обстеженні перед першою операцією і зберігається перед повторною операцією, особливо при злоякісних гліомах, для яких характерний швидкий продовжений ріст. На відміну від попередніх показників співвідношення клітин, відношення Тр / Нф змінювалося різноспрямовано при повторних операціях. Так, при гліобластомах відзначалося підвищення показника, а при анапластичних астроцитомах його значення було таким, як і при первинній операції. Тоді як у випадку доброякісних астроцитом і аденом гіпофіза при повторних операціях показник був на 25 % нижче, ніж при первинному дослідженні, при менінгіомах відношення Тр / Нф практично не змінювалося. У зв'язку з цим можна зробити висновок, що відношення Тр / Нф варіабельно і змінюється неоднозначно у пацієнтів зі злоякісними і доброякісними пухлинами при повторних операціях, тоді як показники відношення рівнів Нф / ЛФ і Тр / ЛФ змінюються при первинних і повторних дослідженнях однонаправлено.

Отже, проведене вивчення абсолютних і відносних рівнів імунних клітин в периферичній крові показало, що при пухлинах головного мозку в залежності від ступеня анаплазії і гістогенезу цих новоутворень відбуваються

різноспрямовані зміни у вмісті клітин вродженого і набутого імунітету в периферичній крові. При більшості пухлин головного мозку виявлено збільшення кількості лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів, що характерно і для інших пухлин людини [52, 54, 57, 65]. Так, при раку легень і нирки, аденомі молочної залози відзначено не тільки збільшення кількості нейтрофілів і тромбоцитів, а й доведено прогностична цінність показника відношення Нф / Тр: якщо даний показник становить > 4 , то відзначається несприятливий перебіг такого захворювання, незважаючи на сучасні методи лікування [43, 44, 52, 54]. Однозначних пояснень підвищеного вмісту нейтрофілів і тромбоцитів при злоякісних пухлинах людини немає. Встановлена ціла група факторів, які можуть бути причиною збільшення кількості в крові клітин вродженого імунітету: це, в першу чергу, виділення клітинами пухлин гранулоцитарного фактора росту, який стимулює утворення нейтрофілів в кістковому мозку і накопичення в крові і пухлинному вогнищі [30, 33, 41]. Відомо також, що під дією певних цитокінів, а саме трансформуючого фактора росту бета, IL-10, відбувається поляризація нейтрофілів, як і моноцитів, з M1 в M2-фенотип, що також призводить як до збільшення їх вмісту в крові і пухлинному вогнищі, так і до стимуляції росту пухлини [36, 39, 41]. Встановлене в роботі положення, що не тільки при злоякісних, а й при так званих доброякісних пухлинах, таких як протоплазматична астроцитоме, відзначається збільшення вмісту в крові і нейтрофілів, і тромбоцитів, хоча і меншою мірою, ніж при гліобlastомах. Це дозволяє припускати, що подібні зміни характерні не тільки для злоякісних, а й для доброякісних пухлин головного мозку різної гістоструктури, а також для метастазів, тобто практично для всіх новоутворень, що призводять до збільшення вмісту в крові цих клітин. Виняток становлять лише аденоми гіпофіза, при яких не зареєстровано підвищення рівня лейкоцитів і нейтрофілів в крові. Причини такого виключення незрозумілі і вимагають спеціального дослідження. Механізм стимуляції росту пухлини нейтрофілами і тромбоцитами ще до кінця не з'ясовано, передбачається як пряма безпосередня дія на пухлинні клітини, так і опосередкована – через пригнічення протипухлинного імунітету і лімфопенію. Проведеними нами дослідженнями показано, що на тлі збільшення кількості клітин вродженого імунітету відбувається зниження рівня лімфоцитів, особливо при злоякісних новоутвореннях. Є численні дані, що свідчать про складні порушення протипухлинного імунітету при різних видах пухлин, при яких спостерігаються як зниження активності одних субпопуляцій лімфоцитів, наприклад специфічних кілерів, так і продукція і підвищення активності Т-регуляторних лімфоцитів, збільшення рівня M2-макрофагів і моноцитів, що в кінцевому підсумку призводить до виборчого пригнічення протипухлинного імунітету і стимуляції росту пухлини [8, 35].

Так, ПНН здійснюють пряму імуносупресивну дію на цитотоксичні CD8 Т-лімфоцити шляхом секреції аргінази 1, яка руйнує аргінін, необхідний для активації Т-клітин [39, 50]. Проте нейтрофіли при онкологічних захворюваннях здатні синтезувати проопухлинні чинники, як от

еластаза, металопротеаза-8 і -9, онкостатін М, проангіогенні фактори росту, які безпосередньо діють на пухлину і стимулюють не тільки зростання, але і інфільтрацію в навколишні тканини [55, 56–60]. Отже, в проведених дослідженнях встановлено порушення в системі клітин як вродженого, так і набутого імунітету, що призводить до дисбалансу в їх стриманні та можливої стимуляції росту пухлин.

Хірургічне видалення пухлинного вогнища в ранній післяопераційний період практично не змінює виникнення дисбалансу у складі популяцій нейтрофілів і лімфоцитів, що свідчить про наявність певного періоду, необхідного для відновлення імунних порушень, або про те, що в організмі, зокрема, залишаються ділянки пухлини, що зберігають свою дію на імунну систему. Мабуть, в післяопераційний період в організмі ще зберігаються зміни в імунітеті, викликані не тільки пухлинним процесом, а й хірургічним втручанням, перед- і післяопераційною медикаментозною терапією, які можуть разом впливати на рівні імунних клітин в периферичній крові. Цікаві дані отримані при дослідженні імунних показників перед повторною операцією, яка проводилася при продовженому рості як доброякісних, так і злоякісних пухлин в різний термін після первинної операції. У проведених дослідженнях встановлено, що при злоякісних пухлинах зберігаються ті ж зміни, які були перед первинною операцією, а саме збільшена кількість нейтрофілів і знижений рівень лімфоцитів в периферичній крові.

При доброякісних астроцитоме перед повторною операцією наростає дисбаланс у складі субпопуляцій імунних клітин, але він не досягає рівнів клітин, які спостерігаються при злоякісних пухлинах, де відношення Нф / ЛФ становить більше 4, а при астроцитомі дорівнює 3,6–3,8. Отримані результати імунних порушень при повторних операціях дозволяють вважати, що дисбаланс у складі клітин зі збільшенням тривалості захворювання і частоти оперативних втручань продовжує збільшуватися і ці порушення є характерними не тільки для злоякісних, а і доброякісних гліальних пухлин. Отже, можна припустити, що імунорегуляторні чинники, що стимулюють або пригнічують різні типи клітин імунної системи при злоякісних гліобlastомах, ймовірно, присутні і при доброякісних пухлинах, але в значно меншій кількості, і з цієї причини лише при повторних операціях з приводу продовженого росту доброякісних пухлин наростають зміни у вмісті нейтрофілів і лімфоцитів в периферичній крові.

Таким чином, вивчення дисбалансу вмісту клітин імунної системи в периферичній крові при різних за своєю природою і ступенем анаплазії пухлин головного мозку показало різноспрямовані зміни ланок імунної системи, а саме, підвищену продукцію клітин вродженої ланки імунітету, які як зазначалося вище, можуть стимулювати ріст пухлин і пригнічувати утворення та активність клітин набутого ланки імунітету, що відповідають за протипухлинний захист організму. Виявлені відхилення в різних ланках імунної системи залежать від гістогенезу і ступеня анаплазії пухлин головного мозку, а також від етапу хірургічного лікування та особливостей клінічного перебігу пухлинного процесу.

ВИСНОВКИ

1 Вміст клітин вродженого і набутого імунітету, а саме нейтрофілів, тромбоцитів і лімфоцитів в периферичній крові у хворих з пухлинами головного мозку залежить від гістогенезу пухлини і ступеня анаплазії.

2 При нейроектодермальних і мезенхімальних пухлинах виявлено збільшений вміст нейтрофілів і знижений рівень лімфоцитів в крові, тоді як при нейроепітеліальних пухлинах головного мозку (аденомах гіпофіза) не виявлено змін кількості клітин вродженої та набутої ланок імунної системи.

3 При злоякісних гліальних пухлинах (гліобlastомах) достовірно підвищуються відносні показники НФ / ЛФ і Тр / ЛФ і в порівнянні з доброякісними пухлинами, що може бути додатковим критерієм оцінки ступеня анаплазії гліом.

4 У післяопераційний період на 5–7-му добу, незважаючи на видалення основної маси пухлини під час операції, не відбувається відновлення вмісту досліджених субпопуляцій імунних клітин в периферичній крові, що вказує на

роль як пухлинних, так і інших позапухлинних факторів, що викликають дисбаланс окремих ланок імунної системи.

5 При повторних операціях дисбаланс у складі імунних клітин в периферичній крові змінюється залежно від ступеня анаплазії: при злоякісних пухлинах гліального походження цей дисбаланс зберігається на рівні як при первинних операціях; при доброякісних астроцитоммах він збільшується і наближається до показників, що відзначаються при злоякісних пухлинах.

6 Наростання дисбалансу в складі окремих субпопуляцій імунних клітин в периферичній крові при повторних операціях щодо доброякісних пухлин дозволяє припускати, що і при цих типах новоутворень є пухлинні імунорегуляторні фактори, але, ймовірно, в меншій кількості, ніж при злоякісних пухлинах.

7 Показники відношення рівня імунних клітин периферичної крові (Тр / ЛФ, Тр / Нф, Нф / ЛФ) відображають стан вродженого і набутого імунітету і можуть слугувати додатковими показниками як особливостей порушень в імунній системі, так і прогнозу клінічного перебігу пухлинного процесу.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- Zozulya YuA, editor. Gliomas of the brain (current state of the problem and the way for further searches). Kiev; 2007. Chapter 9, Current Opportunities for Surgical Treatment of Brain Gliomas; p. 307–382.
- Zozulya YuA, editor. Gliomas of the brain (current state of the problem and the way for further searches). Kiev; 2007. Chapter 6, Modern views on the pathomorphology of brain gliomas; p.173–234.
- Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnerley B, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* 2017 May;49(5):789–94. DOI: 10.1038/ng.3823.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Zozulya YuA, editor. Gliomas of the brain (current state of the problem and the way for further searches). Kiev; 2007. Chapter 10, Modern technologies for the conservative treatment of gliomas; p. 383–568.
- Sirko AG, Romanukha DM. Прогностичні фактори виживання пацієнтів з гліобlastомами півкуль великого мозку. Predictors of survival in patients with glioblastomas of the cerebral hemispheres. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2017;4:31–7. DOI: 10.25305/unj.114112.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):459–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
- Lisiany NI. Immunology and immunotherapy of malignant brain tumors. Kiev: Interservice; 2011–240 p.
- Wang H, Xu T, Jiang Y, Xu H, Yan Y, Fu D, et al. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas. *Neoplasia.* 2015 Mar;17(3):239–55. DOI: 10.1016/j.neo.2015.02.002.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.
- Ampie L, Woolf EC, Dardis C. Immunotherapeutic advancements for glioblastoma. *Front Oncol.* 2015 Jan 29;5:12. DOI: 10.3389/fonc.2015.00012.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205.
- Zozulya YuA, editor. Gliomas of the brain (current state of the problem and the way for further searches). Kiev; 2007. Chapter 7, Changes in immune responses in various types of gliomas; p. 235–252.
- Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest.* 2005 Mar;85(3):328–41. DOI: 10.1038/labinvest.3700233.
- Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wöhrer A, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015 Aug;17(8):1064–75. DOI: 10.1093/neuonc/nou307.
- Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, Huang N, Kong LY, Gabrusiewicz K, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016 Feb;18(2):195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172.
- Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevick J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jun 1;86(2):343–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
- Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, Ligon KL, Rodig SJ, Ramkissoon SH, et al. Glioblastoma Eradication Following Immune Checkpoint Blockade in an Orthotopic, Immunocompetent Model. *Cancer Immunol Res.* 2016 Feb;4(2):124–35. DOI: 10.1158/2326-6066.
- Fecci PE, Ochiai H, Mitchell DA, Grossi PM, Sweeney AE, Archer GE, et al. Systemic CTLA-4 blockade ameliorates glioma-induced changes to the CD4+ T cell compartment without affecting regulatory T-cell function. *Clin Cancer Res.* 2007 Apr 1;13(7):2158–67. DOI: 10.1158/1078-0432.
- Vom Berg J, Vrohings M, Haller S, Haimovici A, Kulig P, Sledzinska A, et al. Intratumoral IL-12 combined with CTLA-4 blockade elicits T cell-mediated glioma rejection. *J Exp Med.* 2013 Dec 16;210(13):2803–11. DOI: 10.1084/jem.20130678.
- Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2014 Oct 15;20(20):5290–301. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0514.
- Reardon DA, Wen PY, Wucherpennig KW, Sampson JH. Immunomodulation for glioblastoma. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):361–9. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000451.

- 23.** Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. *Thromb Res.* 2011 Mar;127(3):184–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.010.
- 24.** Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev.* 2014 Mar;33(1):231–69. DOI: 10.1007/s10555-014-9498-0.
- 25.** Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Francis CW, Lyman GH. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res.* 2010 Aug;126(2):113–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.05.012.
- 26.** Mitrugno A, Tormoen GW, Kuhn P, McCarty OJ. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.* 2016 Jan;30(1):11–9. DOI: 10.1016/j.blre.2015.07.001.
- 27.** Jiang P, Ren YL, Lan Y, Li JL, Luo J, Li J, et al. Phagocytosis of platelets enhances endothelial cell survival under serum deprivation. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015 Jul;240(7):876–83. DOI: 10.1177/1535370214565076.
- 28.** Glass R, Synowitz M. CNS macrophages and peripheral myeloid cells in brain tumours. *Acta Neuropathol.* 2014 Sep;128(3):347–62. DOI: 10.1007/s00401-014-1274-2.
- 29.** Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, Bowman RL, Sevenich L, Quail DF, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1264–72. DOI: 10.1038/nm.3337.
- 30.** Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017 Mar 13;31(3):326–41. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.02.009.
- 31.** Lisyaniy NI, Lisyaniy AO. Neutrophils and oncogenesis. *Clinical Oncology.* 2018;8(1):40–45. Available from: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/04/667.pdf>.
- 32.** Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011 Jul 25;11(8):519–31. DOI: 10.1038/nri3024.
- 33.** Shen M, Hu P, Donskov F, Wang G, Liu Q, Du J. Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6): e98259. DOI: 10.1371/journal.pone.0098259.
- 34.** Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 29;106(6):dju124. DOI: 10.1093/jnci/dju124.
- 35.** Berezhnaya NM, Chekhun VF. Immunology of malignant growth. Kiev: Science. Dumka 2005. 591 p.
- 36.** Wislez M, Rabbe N, Marchal J, Milleron B, Crestani B, Mayaud C, et al. Hepatocyte growth factor production by neutrophils infiltrating bronchioloalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma: role in tumor progression and death. *Cancer Res.* 2003 Mar 15;63(6):1405–12. PubMed PMID: 12649206.
- 37.** Schmidt H, Bastholt L, Geertsens P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer.* 2005 Aug 9;93(3):273–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602702.
- 38.** Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis.* 2012 May;33(5):949–55. DOI: 10.1093/carcin/bgs123.
- 39.** Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : «N1» versus «N2» TAN. *Cancer Cell.* 2009 Sep 8;16(3):183–94. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
- 40.** Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, Marone G, Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J Cell Physiol.* 2013 Jul;228(7):1404–12. DOI: 10.1002/jcp.24260.
- 41.** Sionov RV, Fridlender ZG, Granot Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron.* 2015 Dec;8(3):125–58. DOI: 10.1007/s12307-014-0147-5.
- 42.** Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol.* 2010 Aug 15;185(4):2273–84. DOI: 10.4049/jimmunol.1000901.
- 43.** Atzpodien J, Reitz M. Peripheral blood neutrophils as independent immunologic predictor of response and long-term survival upon immunotherapy in metastatic renal-cell carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm.* 2008 Feb;23(1):129–34. DOI: 10.1089/cbr.2007.0429.
- 44.** Bellocq A, Antoine M, Flahault A, Philippe C, Crestani B, Bernaudin JF, et al. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *Am J Pathol.* 1998 Jan;152(1):83–92. PubMed PMID: 9422526; PubMed Central PMCID: PMC1858104.
- 45.** Brandau S, Dumitru CA, Lang S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. *Semin Immunopathol.* 2013 Mar;35(2):163–76. DOI: 10.1007/s00281-012-0344-6.
- 46.** Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J Immunol.* 2001 Jan 1;166(1):678–89. DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
- 47.** Peranzoni E, Zilio S, Marigo I, Dolcetti L, Zanovello P, Mandruzzato S, et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition. *Curr Opin Immunol.* 2010 Apr;22(2):238–44. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.021.
- 48.** Raber PL, Thevenot P, Sierra R, Wyszczewska D, Halle D, Ramirez ME, et al. Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. *Int J Cancer.* 2014 Jun 15;134(12):2853–64. DOI: 10.1002/ijc.28622.
- 49.** Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, Gabilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Immunol.* 2008 Oct 15;181(8):5791–802. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
- 50.** Raychaudhuri B, Rayman P, Huang P, Grabowski M, Hambarzumyan D, Finke JH, et al. Myeloid derived suppressor cell infiltration of murine and human gliomas is associated with reduction of tumor infiltrating lymphocytes. *J Neurooncol.* 2015 Apr;122(2):293–301. DOI: 10.1007/s11060-015-1720-6.
- 51.** Gallamini A, Di Raimondo F, La Nasa G, Romano A, Borra A, Greco M. Standard therapies versus novel therapies in Hodgkin lymphoma. *Immunology Letters.* 2013 Sep-Oct;155(1-2):56–9. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.09.011.
- 52.** Trellakis S, Bruderek K, Hütte J, Elian M, Hoffmann TK, Lang S, et al. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells are cryosensitive and their frequency does not correlate with serum concentrations of colony-stimulating factors in head and neck cancer. *Innate Immun.* 2013 Jun;19(3):328–36. DOI: 10.1177/1753425912463618.
- 53.** Mishalian I, Bayuh R, Levy L, Zolotarov L, Michaeli J, Fridlender ZG. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol Immunother.* 2013 Nov;62(11):1745–56. DOI: 10.1007/s00262-013-1476-9.
- 54.** Eruslanov EB, Bhojnagarwala PS, Quatromoni JG, Stephen TL, Ranganathan A, Deshpande C, et al. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. *J Clin Invest.* 2014 Dec;124(12):5466–80. DOI: 10.1172/JCI77053.
- 55.** Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, Mishalian I, Kisos H, Levy L, et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep.* 2015 Feb;10(4):562–73. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.039.
- 56.** Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med.* 2010 Feb;16(2):219–23. DOI: 10.1038/nm.2084.
- 57.** Wada Y, Yoshida K, Tsutani Y, Shigematsu H, Oeda M, Sanada Y, et al. Neutrophil elastase induces cell proliferation and migration by the release of TGF- α , PDGF and VEGF in esophageal cell lines. *Oncol Rep.* 2007 Jan;17(1):161–7. PubMed PMID: 17143494.
- 58.** Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:197–223. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653.
- 59.** Morimoto-Kamata R, Mizoguchi S, Ichisugi T, Yui S. Cathepsin G induces cell aggregation of human breast cancer MCF-7 cells via a 2-step mechanism: catalytic site-independent binding to the cell surface and enzymatic activity-dependent induction of the cell aggregation. *Mediators Inflamm.* 2012;2012: article id 456462. DOI: 10.1155/2012/456462.
- 60.** Yui S, Osawa Y, Ichisugi T, Morimoto-Kamata R. Neutrophil cathepsin G, but not elastase, induces aggregation of MCF-7 mammary carcinoma cells by a protease activity-dependent cell-oriented mechanism. *Mediators Inflamm.* 2014;2014: article id 971409. DOI: 10.1155/2014/971409.
- 61.** Acuff HB, Carter KJ, Fingleton B, Gorden DL, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase-9 from bone marrow-derived cells contributes to survival but not growth of tumor cells in the lung microenvironment. *Cancer Res.* 2006 Jan 1;66(1):259–66. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2502.
- 62.** Cross A, Edwards SW, Bucknall RC, Moots RJ. Secretion of oncostatin M by neutrophils in

rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1430–6. DOI: 10.1002/art.20166.

63. Grenier A, Chollet-Martin S, Crestani B, Delarche C, El Benna J, Boutten A, et al. Presence of a mobilizable intracellular pool of hepatocyte growth factor in human polymorphonuclear neutrophils. *Blood.* 2002 Apr 15;99(8):2997–3004. DOI: 10.1182/blood.v99.8.2997.

64. Matsushima A, Ogura H, Koh T, Fujita K, Yoshiya K, Sumi Y, et al. Hepatocyte growth factor in polymorphonuclear leukocytes is increased in patients with systemic inflammatory response

syndrome. *J Trauma.* 2004 Feb;56(2):259–64. DOI: 10.1097/01.TA.0000111752.60500.DA.

65. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res.* 2015;2015:983698. DOI: 10.1155/2015/983698.

66. Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC Cancer.* 2015 Sep;15:617. DOI: 10.1186/s12885-015-1629-7.

67. Auezova R, Ryskeldiev N, Doskaliyev A, Kuanyshev Y, Zhetpisbaev B, Aldiyarova N, et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *Onco Targets Ther.* 2016 Oct 11;9:6111–7. DOI: 10.2147/OTT.S113606.

68. Bambury RM, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2013 Aug;114(1):149–54. DOI: 10.1007/s11060-013-1164-9.



РЕЗЮМЕ

Содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета в периферической крови при опухолях головного мозга

Н. И. Лисяный, И. А. Гнидкова, Л. Н. Бельская, А. В. Паламарчук, В. В. Васлович

Государственное учреждение «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», ул. Платона Майбороды, 32, Киев 04050, Украина

В работе исследовался уровень содержания клеток врожденного и приобретенного иммунитета, а именно: лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, в периферической крови 145 больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза и степени анаплазии на разных этапах хирургического лечения. Проведенными исследованиями установлено, что содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета, а именно: нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, в периферической крови у больных с опухолями головного мозга зависит от гистогенеза опухоли и степени анаплазии. При нейроэктодермальных и мезенхимальных опухолях увеличено содержание нейтрофилов и снижен уровень лимфоцитов, тогда как при нейроэпителиальных опухолях головного мозга (аденомах гипофиза) не изменены соотношения между клетками врожденной и приобретенной иммунной системы по отношению к группе сравнения. При злокачественных глиальных опухолях (глиобластомах) и метастазах в головной мозг достоверно повышается как абсолютное содержание нейтрофилов и тромбоцитов, так и отношение уровней этих клеток к лимфоцитам (Н/Лф

и Тр/Лф) в крови по сравнению с доброкачественными опухолями. В послеоперационный период, несмотря на удаление основной массы опухоли во время операции, не происходит восстановления содержания исследованных субпопуляций клеток в периферической крови, что указывает на роль как иммунорегуляторных опухолевых, так и других внеопухолевых факторов и механизмов в развитии дисбаланса звеньев иммунной системы. При повторных операциях дисбаланс в составе иммунных клеток в периферической крови изменяется в зависимости от степени анаплазии: при злокачественных опухолях глиального происхождения этот дисбаланс сохраняется на уровне как при первичных операциях, а при доброкачественных астроцитоммах он увеличивается и приближается к показателям, наблюдаемым при злокачественных опухолях. Показатели отношения уровня иммунных клеток периферической крови (Тр/Лф, Тр/Нф, Нф/Лф) отражают состояние врожденного и приобретенного иммунитета и могут служить дополнительными показателями как особенностей нарушений в разных звеньях иммунной системы, так и прогноза клинического течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, врожденный и приобретенный иммунитет, нейтрофилы и лимфоциты.

Для цитирования: Лисяный НИ, Гнидкова ИА, Бельская ЛН, Паламарчук АВ, Васлович ВВ. Содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета в периферической крови при опухолях головного мозга. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2019;25(4):397–408. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-397-408.

Статья поступила в редакцию 18 мая 2019 | Направлена на рецензирование 12 сентября 2019 | Принята в печать 30 сентября 2019