

## Оригинальная статья = Original article = Оригінальна стаття

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.115083>**Содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета в периферической крови больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза**Лисяний Н.И.<sup>1</sup>, Гнедкова И.А.<sup>1</sup>, Кот Л.А.<sup>2</sup>, Васлович В.В.<sup>3</sup>, Шмелева А.А.<sup>3</sup><sup>1</sup> Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина<sup>2</sup> Клиническая лаборатория, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина<sup>3</sup> Отдел нейропатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, УкраинаПоступила в редакцию 28.09.2017.  
Принята к публикации 14.11.2017.**Адрес для переписки:**Лисяний Николай Иванович, Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: [nimun.neuro@gmail.com](mailto:nimun.neuro@gmail.com)**Цель.** Изучить изменения содержания клеток врожденного и приобретенного иммунитета в крови больных с опухолями мозга различного гистогенеза.**Материалы и методы.** Проанализировано содержание лейкоцитов, лимфоцитов (Лф), нейтрофильных гранулоцитов (НГ) тромбоцитов (Тр) в крови 105 больных с опухолями головного мозга, в том числе 67 – нейроэктодермального, 20 – мезенхимального, 18 – нейроэпителиального происхождения. В качестве контроля обследованы 28 пациентов с хроническими заболеваниями нервной системы.**Результаты.** Содержание клеток иммунной системы в периферической крови зависело от гистогенеза опухоли. Наибольшие изменения выявлены при опухолях нейроэктодермального происхождения, установлено повышение уровня НГ, Тр, уменьшение содержания Лф; наименьшие – при опухолях нейроэпителиального происхождения (аденома гипофиза). Соотношение Тр/НГ или НГ/Лф более информативно отражает состояние иммунной системы, чем абсолютное количество этих клеток в крови.**Выводы.** Соотношение разных клеток иммунной системы отражает активацию либо угнетение отдельных звеньев иммунной системы при опухолях головного мозга.**Ключевые слова:** клетки иммунной системы; опухоли головного мозга различного гистогенеза.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(4):38-41.

**The blood peripheral content of the cells of innate and adaptive immunity in patients with brain tumors of various histogenesis**Nikolay I. Lisyanyi<sup>1</sup>, Irina A. Gnedkova<sup>1</sup>, Larisa A. Kot<sup>2</sup>, Viktoriya V. Vaslovich<sup>3</sup>, Anna A. Shmeleva<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Clinical laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Department of Neuropathology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, UkraineReceived, September 28, 2017.  
Accepted, November 14, 2017.**Address for correspondence:**Nikolay I. Lisyanyi, Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: [nimun.neuro@gmail.com](mailto:nimun.neuro@gmail.com)**Objective:** To study the changes in blood content of cells of innate and adaptive immunity in patients with brain tumors of various histogenesis.**Materials and methods.** The content of leukocytes, lymphocytes, neutrophils and platelets in the blood of 105 patients with cerebral tumors: 67 of neuroectodermal, 20 of mesenchymal and 18 of neuroepithelial origin. As a control, 28 patients with chronic diseases of the nervous system were examined.**Results.** The peripheral blood content of cells of the immune system depended on the histogenesis of tumors. The greatest changes were detected in neuroectodermal tumors, whereas an increased level of neutrophils, platelets and decreased concentration of lymphocyte was revealed, and neuroepithelial tumors demonstrated the smallest changes (pituitary adenomas). The ratio of the platelet count to neutrophils or neutrophils to lymphocytes more informatively reflect the immune system state rather than the absolute content of these cells in the blood.**Conclusions.** The indicators of the ratio of different cells of the immune system reflects the activation and inhibition of specific parts of the immune system in brain tumors.**Key words:** immune cells; brain tumors of various histogenesis.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(4):38-41.

**Вміст клітин вродженого та набутого імунітету у периферійній крові хворих з пухлинами головного мозку різного гистогенезу**Лисяний М.І.<sup>1</sup>, Гнедкова І.О.<sup>1</sup>, Кот Л.А.<sup>2</sup>, Васлович В.В.<sup>3</sup>, Шмельова А.А.<sup>3</sup><sup>1</sup> Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>2</sup> Клінічна лабораторія, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна**Мета.** Вивчити зміни вмісту клітин вродженого і набутого імунітету в крові хворих з пухлинами мозку різного гистогенезу.**Матеріали і методи.** Проаналізований вміст лейкоцитів, лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і тромбоцитів у крові 105 хворих з пухлинами головного мозку, в тому числі 67 – нейроектодермального, 20

<sup>3</sup> Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 28.09.2017.  
Прийнята до публікації 14.11.17.

**Адреса для листування:**

Лісяний Микола Іванович,  
Відділ нейроімунології, Інститут  
нейрохірургії, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, Україна,  
04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.  
com

– мезенхимального, 18 – нейроепітеліального походження. Як контроль обстежені 28 пацієнтів з хронічними захворюваннями нервової системи.

**Результати.** Вміст клітин імунної системи в периферійній крові залежав від гістогенезу пухлин. Найбільші зміни виявлені при пухлинах нейроектодермального походження: збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, тромбоцитів і зниження рівня лімфоцитів; найменші – при пухлинах нейроепітеліального походження (аденома гіпофіза). Співвідношення рівня тромбоцитів та нейтрофільних гранулоцитів або нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів більш інформативно відображає стан імунної системи, ніж абсолютна кількість цих клітин в крові.

**Висновки.** Співвідношення різних клітин імунної системи відображає активацію або пригнічення окремих ланок імунної системи у хворих при пухлинах головного мозку.

**Ключові слова:** клітини імунної системи; пухлини головного мозку різного гістогенезу.

**Український нейрохірургічний журнал. 2017;(4):38-41.**

В опухолевом процессе активно участвуют клетки иммунной системы, которые могут как подавлять, так и стимулировать рост опухоли [1-4]. В последнее десятилетие исследователи обращают особое внимание на изучение роли в онкогенезе клеток врожденного иммунитета, в частности, НГ, натуральных киллеров, дендритных клеток. Наряду с этими клетками врожденного иммунитета большое внимание уделяют Тр, которые относят к иммунорегуляторным клеткам и которые принимают участие не только в процессах гемокоагуляции, тромбоза, адгезии возбудителей, но и в подавлении функции иммунных клеток и стимуляции роста опухолей [5]. При количестве Тр более  $400 \times 10^9$  в 1 л отмечено уменьшение 5-летней ремиссии у больных раком пищевода и, наоборот, уменьшение количества Тр до  $200 \times 10^9$  в 1 л способствовало увеличению показателей 5-летней выживаемости больных [5-7]. Тр и факторы комплемента играют важную роль в опухолевывоспалении, привлекая макрофаги и НГ в очаг опухоли [3-5].

Описаны молекулярные клеточные механизмы взаимодействия Тр, НГ, как с опухолевыми клетками, так и с макрофагами и Лф [5,7]. Для практического использования в качестве прогностических показателей рекомендовано определение в крови пациентов при онкологических заболеваниях как абсолютного количества лейкоцитов, Лф, НГ и тромбоцитов, так и как их соотношения [8,9]. Абсолютное и относительное содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета в периферической крови уже используют для прогнозирования длительности периода ремиссии при некоторых онкологических заболеваниях, в частности, опухолях пищевода, яичников, желудка [8-11]. При глиобластомах при соотношении НГ/Лф больше 4 деятельность послеоперационной ремиссии превышала 11 мес [12,13]. В то же время, содержание в крови клеток врожденного и приобретенного иммунитета при многих опухолях, в том числе опухолях мозга различного происхождения и степени анаплазии, недостаточно изучено, а прогностическая ценность предлагаемых показателей спорна [5,14,15].

**Целью** исследования было изучение содержания в периферической крови клеток иммунитета у больных с опухолями головного мозга различной гистоструктуры до операции.

**Материалы и методы.** Проанализированы гистограммы, а именно количество Лф, НГ и Тр у 105

больных с внутримозговыми опухолями различного гистогенеза [16], госпитализированных в клинику в 2016-2017 гг. У 67 больных обнаружены нейроэктодермальные (глиальные) опухоли, у 20 – мезенхимальные (менингиомы), у 18 – эктодермальные (аденома гипофиза). Для сравнения исследованы гистограммы у 28 пациентов (контрольная группа), обследованных по поводу разных хронических заболеваний ЦНС (хронический арахноэнцефалит, радикулярный симптом, краниоалгия).

Показатели периферической крови определяли при плановом гематологическом обследовании на автоматическом гематологическом анализаторе MINDRAY BC-3000 plus (Китай 2005, метрологическая поверка в 2016 г.) в первые 2 сут после госпитализации для хирургического лечения. Все больные дали стандартное разрешение, утвержденное МЗ Украины, на проведение диагностических исследований. Первичный материал получен из историй болезни пациентов, оформленных в соответствии с нормативными и биотическими требованиями.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Статистика 6. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Предположение о статистической значимости полученных результатов считали верным, когда вероятность нулевой гипотезы была меньше 0,05 ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Содержание лейкоцитов, НГ, Лф и Тр в периферической крови у больных с первичными вне- и внутримозговыми опухолями головного мозга приведено в **табл. 1**. Так, установлены значительные колебания содержания лейкоцитов в крови больных с опухолями различного гистогенеза. Наибольшее количество лейкоцитов отмечено при нейроэктодермальных и мезенхимальных опухолях, при нейроэпителиальных (аденома гипофиза) не наблюдали достоверного увеличения количества лейкоцитов по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Эти различия содержания лейкоцитов при опухолях различного гистогенеза можно объяснить интенсивной системной воспалительной реакцией при первых двух типах опухолей, а также возможными размерами опухоли, которые при аденоме гипофиза значительно меньше, чем, например, при менингиоме.

Количество Тр у всех больных незначительное увеличено по сравнению с таковыми в контроле.

Существенные различия количества Тр в крови больных с опухолями различного гистогенеза не выявлены.

При эктодермальных и мезенхиальных опухолях отмечено достоверное увеличение количества НГ в крови по сравнению с таковыми при аденоме гипофиза и в контрольной группе. Абсолютное количество Лф в крови также достоверно увеличено у этих двух группах больных по сравнению с таковыми в контроле, это позволяет сделать заключение, что лейкоцитоз, определяемый при нейроэктодермальных и мезенхимальных опухолях, обусловлен в основном увеличением количества НГ, тогда как при аденомах гипофиза количество НГ не увеличено, незначительно увеличивалось содержание Лф.

Таким образом, на основании анализа содержания в периферической крови клеток, участвующих в приобретенном и врожденном иммунитете, можно условно выделить 2 группы пациентов: с опухолями нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, для которых характерен лейкоцитоз и нейтрофилез при сравнительно небольшом увеличении уровня Лф и Тр; с опухолями нейроэпителиального происхождения – (аденома гипофиза), у которых количество лейкоцитов, Тр и НГ не изменено, содержание Лф в периферической крови недостоверно увеличено. Иными словами, определенным опухолям головного мозга свойственны разные изменения содержания клеток иммунной системы – Лф и НГ. Значительное увеличение количества Тр в периферической крови у больных с опухолями мозга ( $400 \times 10^9$  в 1 л), как, например, при раке пищевода, мы не выявляли [5,6]. Приведенные результаты могут зависеть в определенной степени от пола и возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний, размеров и локализации опухоли, для выяснения влияния этих факторов необходимо проведение дополнительных исследований на большой когорте пациентов. Сравнительно небольшое число наблюдений не позволяет ответить на эти вопросы.

При изучении соотношения отдельных типов клеток иммунитета выявлены разнонаправленные изменения (табл. 2). Так, соотношение количества Тр и Лф (Тр/Лф) практически не изменялось, независимо от гистогенеза опухолей и составляло 117,0 – 135,0 усл. ед.; соотношение Тр и НГ (Тр/НГ) – было достоверно снижено при нейроэктодермальных опухолях и увеличено – при нейроэпителиальных опухолях по сравнению с показателями в контрольной группе. Установлены достоверные различия соотношения Тр/НГ при опухолях нейроэктодермального и нейроэпителиального происхождения ( $p < 0,05$ ).

Соотношение НГ/Лф было наиболее высоким при нейроэктодермальных опухолях, незначительно повышено – при мезенхимальных и нейроэпителиальных новообразованиях по сравнению с таковым в контрольной группе. Следовательно, можно утверждать, что, во-первых, определяя соотношение различных клеток иммунной системы, можно получить показатели, которые неоднозначно изменяются при опухолях различного гистогенеза и могут в определенной степени отражать активность иммунной системы. Так, соотношение Тр/Лф практически не зависело от происхождения опухоли, в то время как соотношение других клеток зависело от природы новообразования. Во-вторых, наиболее вариабельным показателем является соотношения клеток врожденного и приобретенного иммунитета (НГ/Лф), что свидетельствует о преимущественной активации клеток врожденного или подавлении приобретенного иммунитета при разных опухолях мозга, особенно нейроэктодермального происхождения. Соотношение Тр/НГ было разнонаправленным, при аденомах оно несущественно изменялось в сторону увеличения, при эктодермальных (глиальных) опухолях и мезенхимальных (менингиомах) – уменьшалось, что наводит на мысль о разной реакции клеток врожденного иммунитета на опухолевый процесс в организме. В-третьих, наиболее значимые и достоверные различия по сравнению с контрольной группой выявлены при опухолях нейроэктодермального происхождения по двум

**Таблица 1.** Содержание клеток врожденного и приобретенного иммунитета в периферической крови у больных с опухолями различного гистогенеза

Гистоструктура опухоли	Величина показателя (M±m)			
	Тр, $\times 10^9$ в 1 л	Лейкоциты, $\times 10^9$ в 1 л	Лф, $\times 10^9$ в 1 л	НГ, $\times 10^9$ в 1 л
Нейроэктодермальные (n=67)	230,7±6,6	8,5±0,39*	2,03±0,09	5,41±0,38*
Мезенхимальные (n=20)	246,7±13,5	8,2±0,73*	2,21±0,18	5,22±0,61*
Эктодермальные Аденома гипофиза (n=18)	224,7±9,7	6,4±0,69	1,95±0,11	3,92±0,63
Контрольная группа (n=28)	213,9±8,3	5,6±0,34	1,68±0,07*	3,98±0,48

Примечание. \*- различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Соотношение различных клеток иммунной системы у больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза

Гистоструктура опухоли	Величина показателя, усл. ед. (M±m)		
	Тр/Лф	Тр/НГ	НГ/Лф
Нейроэктодермальные (n=67)	135,0±8,3	48,6±2,8*, Δ	2,76±0,21
Мезенхимальные (n=20)	117,8±11,6	56,7±7,4*	2,59±0,45
Эктодермальные Аденома гипофиза (n=18)	124,48±8,5	72,5±8,0*	2,52±0,63
Контрольная группа (n=28)	131,17±5,96	65,9±5,1	2,18±0,20

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* – в контрольной группе; Δ – между опухолями нейроэктодермального и эктодермального происхождения ( $p < 0,05$ ).

показателям – соотношения Тр/НГ и НГ/Лф, что может свидетельствовать об изменениях как системе врожденного, так и приобретенного иммунитета. В группу нейроэктодермальных опухолей входили глиальные опухоли разной степени анаплазии, течение которых может сопровождаться выраженными воспалительными реакциями. Это может обуславливать более высокое содержание НГ в периферической крови как показателя системной воспалительной реакции.

Таким образом, на основании анализа содержания клеток иммунитета в периферической крови было установлено, что при разных по происхождению опухолях головного мозга различается как абсолютное количество НГ, Лф и Тр, так и соотношение этих популяций. При аденоме гипофиза слабо выражены изменения состава этих клеток в крови, что ставит их в особую группу опухолей с незначительными изменениями иммунной системы. Рост опухолей нейроэктодермального и мезенхимального происхождения сопровождался изменением как количества, так и соотношения клеток врожденного и приобретенного иммунитета, что согласуется с данными об иммуносупрессии Т-клеточного звена иммунитета, а также воспалительной реакцией в опухолевом очаге [1-4]. В отличие от ряда других опухолей человека, в частности, яичников, легких, желудка [5,9,11,15], для которых показательным является изменение количества Тр, для опухолей головного мозга характерно соотношение НГ/Лф, соответствующее большей прогностической ценности и информативности при глиобластомах [12,13] колоректальном раке [14].

**Выводы.** 1. Содержание в периферической крови Лф, НГ и Тр зависит от гистогенеза опухолей.

2. Наиболее значимые изменения количества этих клеточных элементов иммунной системы отмечены при опухолях нейроэктодермального происхождения, что можно объяснить иммуносупрессивным влиянием опухолевого процесса на противоопухолевый иммунитет.

3. Наименьшие изменения концентрации лейкоцитов и Тр выявлены при аденоме гипофиза, относящейся к опухолям эктодермального происхождения, что может быть обусловлено гистологическими особенностями строения и размерами новообразования.

4. Соотношение Тр/Лф, Тр/НГ, а также НГ/Лф, более наглядно отражает изменения иммунитета, чем определение их абсолютного содержания в крови.

5. Использование соотношения НГ/Лф или Тр/НГ является доступным информативным показателем состояния врожденного и приобретенного иммунитета, а также воспалительной реакции при опухолях головного мозга различного гистогенеза.

## References

- Zozulya YuA, editor, Vasileva IG, Glavatskiy AY, Gridina NY, Dmitrenko VV, Dudchenko AK, Kavsan YaM, Lisyanyy NI, Makeev SS, Malysheva TA, Mikhaylik OM, Nosov AG, Rozumenko VD, Semenova VM, Orlov YuA, Chuvashova OYu, Shamaev MI, Cherchenko AP. Gliomyi golovnogo mozga. Kiev: UIPK "EksOb"; 2007. Russian.
- Lisyanyy N.I. Immunologiya i immunoterapiya zlokachestvennykh gliom golovnogo mozga. Kiev: Interservis; 2011. Russian.
- Lisyany NI, Gnedkova IA, Belskaya LN, Stanetskaya DN, Semenova VM, Malysheva TA, Shmeleva AA, Gnedkova MA. [Content of neoplastic stem CD133+ and CD15+ cells in tumors and lymphocytes in peripheral blood of patients with gliomas of different level anaplasia]. *Onkologiya*. 2016;18(1):44-47. Russian. Available from: [http://www.oncology.kiev.ua/pdf/18\\_1/44.pdf](http://www.oncology.kiev.ua/pdf/18_1/44.pdf).
- Kim J, Bae JS. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6058147. doi: 10.1155/2016/6058147. Review. PubMed PMID: 26966341; PubMed Central PMCID: PMC4757693.
- 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. PubMed PMID: 24696047; PubMed Central PMCID: PMC4186918.
- Rashid F, Waraich N, Bhatti I, Saha S, Khan RN, Ahmed J, Leeder PC, Larvin M, Iftikhar SY. A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. *World J Surg Oncol*. 2010 Jan 6;8:1. doi: 10.1186/1477-7819-8-1. PubMed PMID: 20053279; PubMed Central PMCID: PMC2819243.
- 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 4;15:617. doi: 10.1186/s12885-015-1629-7. PubMed PMID: 26341881; PubMed Central PMCID: PMC4559944.
- Cho KM, Park H, Oh DY, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and their dynamic changes during chemotherapy is useful to predict a more accurate prognosis of advanced biliary tract cancer. *Oncotarget*. 2017 Jan 10;8(2):2329-2341. doi: 10.18632/oncotarget.13731. PubMed PMID: 27911876; PubMed Central PMCID: PMC5356803.
- Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011 Jul;13(7):499-503. doi: 10.1007/s12094-011-0687-9. PubMed PMID: 21775277.
- Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73(3-4):215-20. doi: 10.1159/000127412. PubMed PMID: 18424885.
- Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;137(2):425-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.046. PubMed PMID: 19185164.
- Auezova R, Ryskeldiev N, Doskaliyev A, Kuanyshev Y, Zhetpisbaev B, Aldiyarova N, Ivanova N, Akshulakov S, Auezova L. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *Onco Targets Ther*. 2016 Oct 11;9:6111-6117. eCollection 2016. doi: 10.2147/ott.s113606. PubMed PMID: 27785058; PubMed Central PMCID: PMC5067007.
- Bambury RM, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, Drake C, O'Dea P, Bermingham N, Keohane C, Grossman SA, Moylan EJ, O'Reilly S. 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. PubMed PMID: 23780645.
- Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ, Lee JH. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012 May;17(3):216-22. doi: 10.3109/1354750X.2012.656705. PubMed PMID: 22424597.
- Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009 Apr;197(4):466-72. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.057. PubMed PMID: 18639229.
- Matsko D.E., Korshunov A.G. Atlas opukholey tsentral'noy nervnoy sistemy (gistologicheskoe stroenie). St. Petersburg: Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery; 1998. Russian.