

## Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

Ukr Neurosurg J. 2020;26(3):44-50  
doi: 10.25305/unj.204112

### Динаміка імунологічних показників крові у хворих з гліальними пухлинами різного ступеня анаплазії

Лісяний М.І., Гнедкова І.О., Бельська Л.М., Васлович В.В.

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

Надійшла до редакції 27.05.2020  
Прийнята до публікації 19.07.2020

#### Адреса для листування:

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

У пацієнтів з гліальними пухлинами різного ступеня анаплазії має місце дисбаланс у складі різних субпопуляцій імунних клітин, що призводить як до специфічної імуносупресії, так і до стимуляції пухлинного процесу. Для комплексної клінічної оцінки стану імунної системи рекомендують визначити співвідношення абсолютних кількостей імунних клітин, які інтегрально відображують порушення окремих показників вродженого і набутого імунітету.

**Мета:** визначити співвідношення абсолютних кількостей лімфоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів у периферичній крові при гліальних пухлинах різного ступеня анаплазії та на етапах хірургічного лікування.

**Матеріали і методи.** Дані щодо вмісту лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів у периферичній крові на етапах лікування (до операції, на 5-7-й день після операції і перед повторною операцією) отримано з історії хвороби 95 хворих з гліальними пухлинами. Первинно прооперовано 71 хворого з гліальними пухлинами різного ступеня анаплазії (40 – з гліобластомами, 15 – з анапластичними астроцитомами, 16 – з дифузними), повторно – 24 пацієнтів. Групу порівняння (контрольну) утворили 28 хворих з неонкологічними захворюваннями центральної нервової системи. Вік хворих з пухлинами мозку і пацієнтів групи порівняння становив 35–65 років. Для аналізу імунологічних показників на автоматичному гематологічному аналізаторі Mindray 3000 plus визначали абсолютний вміст у крові тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів та розраховували співвідношення абсолютних кількостей нейтрофілів і лімфоцитів, тромбоцитів та лімфоцитів, тромбоцитів і нейтрофілів.

**Результати.** При злоякісних гліальних пухлинах (гліобластомах та анапластичних астроцитомах) порівняно з дифузними астроцитомами статистично значущо збільшується величина співвідношення абсолютних кількостей нейтрофілів і лімфоцитів, спостерігається стимуляція продукції нейтрофілів та гальмування утворення лімфоцитів. На 5-ту–7-му добу після операції не відновлюється вміст субпопуляцій імунних клітин у периферичній крові. При рецидивах гліальних пухлин дисбаланс у складі імунних клітин у периферичній крові зберігається і не залежить від ступеня анаплазії пухлин.

**Висновки.** Визначення співвідношення абсолютних кількостей імунних клітин у периферичній крові є інформативним показником напрямку порушень у вродженому та набутому імунітеті, що слід урахувати при терапії пухлин.

**Ключові слова:** гліальні пухлини; ступінь анаплазії; лімфоцити; нейтрофіли; тромбоцити

### Dynamics of blood immunological parameters in patients with glial tumors of varying degrees of anaplasia

Mykola I. Lisiany, Irina A. Gnedkova, Lyudmyla M. Belska, Viktoriya V. Vaslovich

Department of Neuroimmunology,  
Romodanov Neurosurgery Institute,  
Kyiv, Ukraine

Received: 27 May 2020  
Accepted: 19 July 2020

#### Address for correspondence:

Mykola I. Lisiany, Neuroimmunology  
Department, Romodanov  
Neurosurgery Institute, 32 Platona  
Maiborody st., Kyiv, 04050, Ukraine,  
e-mail: nimun.neuro@gmail.com

The patients with glial tumors of varying degrees of anaplasia represent an imbalance in the composition of different subpopulations of immune cells, which leads to both specific immunosuppression and stimulation of the tumor process. For a comprehensive clinical assessment of the state of immunity in the blood, it is recommended to determine the ratio of the absolute level of immune cells, which integrally reflects the violation of certain indicators of innate and acquired immunity.

**Objective:** To determine the relationship between the absolute number of lymphocytes, neutrophils, and platelets in the peripheral blood in glial tumors of varying degrees of anaplasia and at the stages of surgical treatment.

**Materials and methods.** The case histories of 95 patients with glial tumors before surgery, on the 5<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> day after surgery and before reoperation were studied. There were 71 patients initially operated for glial tumors of varying

Copyright © 2020 Mykola I. Lisiany, Irina A. Gnedkova, Lyudmyla M. Belska, Viktoriya V. Vaslovich



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

degrees of anaplasia, 40 patients with glioblastomas, 15 patients with anaplastic, and 16 patients with diffuse astrocytomas. Twenty-four patients were re-operated. The comparison group (control) consisted of 28 patients with non-cancerous diseases of the CNS. The age of patients with brain tumors and the comparison group ranged from 35 to 65 years. To analyze blood immunologic parameters, hematologic analyzer Mindray 3000 plus was used to identify the absolute number of platelets, neutrophils, and lymphocytes as well as the ratio index of the absolute number of neutrophils to the absolute number of lymphocytes (n/l), the absolute number of platelets to the absolute content of lymphocytes (p/l), the ratio of the absolute number of platelets to the absolute content of neutrophils (p/n).

**Results.** In malignant glial tumors (glioblastomas and anaplastic astrocytomas), the level of n/l is significantly increased compared to the diffuse astrocytomas, the stimulation of neutrophil production and inhibition of lymphocyte formation are identified.

On the 5<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> days after surgery, there is no recovery of subpopulations of immune cells in the peripheral blood. The recurrences of glial tumors are accompanied by the imbalance in the structure of immune cells in peripheral blood that does not depend on the degree of tumors anaplasia.

**Conclusions.** Determining the ratio of the absolute content of immune cells in the peripheral blood can serve as an informative indicator of the direction of disorders in congenital and acquired immune systems, which should be taken into account in the treatment of tumors.

**Keywords:** *glial tumors; degree of anaplasia; lymphocytes; neutrophils; platelets*

---

## Динамика иммунологических показателей крови у больных с глиальными опухолями разной степени анаплазии

Лисяный Н.И., Гнедкова И.А., Бельская Л.Н., Васлович В.В.

Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 27.05.2020  
Принята к публикации 19.07.2020

### Адрес для переписки:

Лисяный Николай Иванович,  
Отдел нейроиммунологии,  
Институт нейрохирургии им. акад.  
А.П. Ромоданова, ул. Платона  
Майбороды, 32, Киев, 04050,  
Украина, e-mail: nimun.neuro@  
gmail.com

У пациентов с глиальными опухолями разной степени анаплазии имеет место дисбаланс в составе различных субпопуляций иммунных клеток, что приводит как к специфической иммуносупрессии, так и к стимуляции опухолевого процесса. Для комплексной клинической оценки состояния иммунной системы рекомендуют определить соотношение абсолютных количеств иммунных клеток, которые интегрально отражают нарушения отдельных показателей врожденного и приобретенного иммунитета.

**Цель:** определить соотношение абсолютных количеств лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови при глиальных опухолях разной степени анаплазии и на этапах хирургического лечения.

**Материалы и методы.** Данные относительно содержания лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови на этапах лечения (до операции, на 5-7-й день после операции и перед повторной операцией) получены из историй болезни 95 больных с глиальными опухолями. Первоначально прооперирован 71 больной с глиальными опухолями разной степени анаплазии (40 – с глиобластомами, 15 – с анапластическими астроцитомами, 16 – с диффузными), повторно – 24 пациента. Группу сравнения (контрольную) образовали 28 больных с неонкологическими заболеваниями центральной нервной системы. Возраст больных с опухолями мозга и пациентов группы сравнения составлял 35–65 лет. Для анализа иммунологических показателей на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray 3000 plus определяли абсолютное содержание в крови тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и рассчитывали соотношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов.

**Результаты.** При злокачественных глиальных опухолях (глиобластомах и анапластических астроцитомах) по сравнению с диффузными астроцитомами статистически значимо увеличивается величина соотношения абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов, наблюдается стимуляция продукции нейтрофилов и торможение образования лимфоцитов. На 5–7-е сутки после операции не восстанавливается содержание субпопуляций иммунных клеток в периферической крови. При рецидивах глиальных опухолей дисбаланс в составе иммунных клеток в периферической крови сохраняется и не зависит от степени анаплазии опухолей.

**Выводы.** Определение соотношения абсолютных количеств иммунных клеток в периферической крови является информативным показателем направления нарушений во врожденном и приобретенном иммунитете, что следует учитывать при терапии опухолей.

**Ключевые слова:** *глиальные опухоли; степень анаплазии; лимфоциты; нейтрофилы; тромбоциты*

## Вступ

Загальновідомо, що серед пухлин головного мозку на частку гліальних пухлин з різним ступенем злоякісності припадає понад половини. Гліоми IV ступеня анаплазії, або гліобластоми, мають дуже агресивний перебіг, середня виживаність становить 12,2–18,2 міс, тривалість життя після встановлення діагнозу понад 5 років – менше ніж у 5% пацієнтів [1,2]. **Гліоми II ступеня** анаплазії зазвичай є менш агресивними пухлинами з дуже варіабельним клінічним перебігом. Деякі з них мають повільний ріст, інші швидко (протягом декількох місяців або року) переходять у злоякіснішу форму [1,3]. Механізми такої трансформації та природу злоякісних гліальних пухлин недостатньо вивчено, але відомо, що важливу роль у цих процесах відіграють імунні реакції.

У пацієнтів із злоякісною гліомою IV ступеня анаплазії, як і у хворих із злоякісними пухлинами іншого походження, існує дисбаланс у складі різних субпопуляцій імунних клітин, що призводить до специфічної протипухлинної імуносупресії. Остання зумовлена надмірною секрецією клітинами гліоми розчинних факторів, таких як простагландин E<sub>2</sub>, трофічний фактор росту-β, індолмін-2,3-діоксигеназа та інтерлейкін-10, які призводять до зниження чутливості Т-клітин до стимулювальних сигналів і неефективності презентації пухлинних антигенів імунним клітинам [4–6]. Зазначені медіатори спричиняють накопичення в пухлині імуносупресивних імунних клітин (регуляторних Т-клітин, мієлоїдних супресорних клітин, нейтрофілів). В імунних та інших клітинах, котрі входять до складу пухлинного вогнища гліоми, виникають функціональні зміни, які гальмують імунну відповідь та експресію антигенів головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex (MHC)) I типу на мембрані пухлинних клітин, котрі стають «невидимими» для імунної системи [4]. Крім різних типів лімфоцитів, важливу роль у мікрооточенні злоякісних гліом відіграють інші імунні клітини, зокрема нейтрофіли, макрофаги і тромбоцити.

У пухлинному вогнищі гліальних пухлин виявляють у великій кількості нейтрофіли [7–10]. Ці клітини, які належать до клітин вродженого імунітету, донедавна вважали простими спостерігачами в стромі пухлини. Їх роль в онкогенезі детально почали вивчати в останнє десятиліття. Якщо раніше нейтрофіли розглядали як клітини першої лінії захисту організму переважно з антимікробними функціями, то нині встановлено, що вони відіграють певну роль у регуляції імунної відповіді та онкогенезу [9]. Нейтрофіли розглядають як клітини з пухлино-стимулювальною активністю, оскільки при багатьох типах раку виявляють підвищений рівень нейтрофілів на тлі зниженого вмісту лімфоцитів у периферичній крові, що пов'язують із поганим прогнозом захворювання [11,12].

У пацієнтів з різними злоякісними формами раку виявлено збільшену кількість нейтрофілів у периферичній крові. Як пухлини індукують накопичення в крові нейтрофілів остаточно невідомо. Припускають,

що синтез пухлинними клітинами гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF) є одним з механізмів стимуляції продукції нейтрофілів кістковим мозком [13–15]. Нейтрофіліоз асоціюється з поганим прогнозом при різних типах раку (рак легені, меланома, ниркова карцинома тощо) [15,16]. Це стало підставою для гіпотези про те, що наявність великої кількості нейтрофілів у крові або пухлинній тканині при злоякісних новоутвореннях є показником онкостимуляції і прогресування росту пухлин [17,18].

Залежно від фенотипу нейтрофіли, так само, як і макрофаги, котрі інфільтрують пухлини, можна класифікувати як Н1 або Н2. Клітини Н1 виявляють прозапальну та протипухлинну функції, а клітини Н2 мають протуморогенну активність [9,17]. Установлено, що пухлиноінфільтраційні нейтрофіли відрізняються від циркулюючих нейтрофілів і гранулоцитарних G-MDSC у кістковому мозку та селезінці мишей [18,19]. На підставі цих та інших досліджень запропоновано гіпотезу, згідно з якою три субпопуляції нейтрофілів можуть бути наявні в крові при раку: нормальні нейтрофіли високої густини, незрілі нейтрофіли низької густини (G-MDSC) і великі зрілі нейтрофіли низької густини. Ці типи клітин мають різну функцію, зокрема нейтрофіли високої густини – протипухлинну, нейтрофіли низької густини є клітинами, здатними стимулювати ріст пухлини [19,20]. Показано, що їх властивості можуть змінюватися під впливом різних хемокінів і цитокінів, які містяться в мікрооточенні пухлини [9,21,22].

Відомо, що тромбоцити активно стимулюють ріст пухлини, дисемінацію і ангиогенез, а також супресію імунної відповіді [23,24]. Показано, що тромбоцитоз  $>400 \times 10^9/\text{л}$  асоціюється зі скороченням періоду ремісії у хворих на рак стравоходу, тоді як вміст тромбоцитів  $<205 \times 10^9/\text{л}$  – з 5-річною виживаністю [24].

Смертність у хворих на рак з високим рівнем лейкоцитів або тромбоцитів після хіміотерапії становила 6,9 і 2,9% відповідно, а за наявності також лейкоцитозу і тромбоцитозу – 20% [25].

Для комплексної клінічної оцінки зміни кількості імунних клітин в крові рекомендовано [17,26–28] визначати не абсолютний вміст цих клітин у крові, а величину співвідношення абсолютних кількостей тромбоцитів і нейтрофілів (т/н), тромбоцитів та лімфоцитів (т/л), нейтрофілів і лімфоцитів (н/л), які інтегрально відображують зміни окремих показників вродженого і набутого імунітету [8,26,28].

Отже, при злоякісних пухлинах поряд зі змінами складу субпопуляцій лімфоцитів, про що свідчать численні дослідження, спостерігаються зміни кількості нейтрофілів і тромбоцитів у крові [9,28,29]. Характер та динаміку цих порушень досліджено недостатньо при гліальних пухлинах різного ступеня анаплазії та на етапах хірургічного лікування.

**Мета:** визначити співвідношення абсолютних кількостей лімфоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів у периферичній крові при гліальних пухлинах різного ступеня анаплазії та на етапах хірургічного лікування.

### Матеріали і методи

Проведено одноцентрове ретроспективне когортне дослідження. Проаналізовано дані історій хвороби пацієнтів, прооперованих в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України в 2015–2017 рр. До групи дослідження залучено 95 хворих з гліальними пухлинами головного мозку (**Табл. 1**). Групу порівняння (контрольну) утворили 28 хворих з неонкологічними захворюваннями центральної нервової системи, які мали ознаки хронічних неврологічних захворювань (полірадикулоневрити, арахноенцефаліти, розсіяний склероз тощо). Вік хворих з пухлинами мозку і пацієнтів групи порівняння становив 35–65 років.

Усі хворі дали письмову згоду на обстеження та використання у наукових дослідженнях даних, наведених в історії хвороби.

Проведення дослідження затверджене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 6 червня 2016 р.).

#### Дизайн дослідження

Діагноз установлювали на підставі даних клінічних і нейровізуальних обстежень хворих до операції та результатів гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, вилученого під час операції, за загальноприйнятою класифікацією пухлин головного мозку, яку використовують у патоморфологічному відділі Інституту нейрохірургії [3,29].

Дані щодо абсолютного і відносного вмісту лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів (клітин вродженого та набутого імунітету) в периферичній крові на етапах лікування (до операції, на 5-7-й день після операції і перед повторною операцією) отримано з історій хвороби пацієнтів, яким проводили планове до- і післяопераційне гематологічне обстеження. Показники периферичної крові визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі Mindray 3000 plus. Розраховували н/л, т/л і т/н. Ці відносні показники (індекси) широко використовують для оцінки стану імунної системи та прогнозу захворювання при багатьох пухлинах, зокрема гліальних [8,26,28].

#### Статистичний аналіз

Аналіз проводили з використанням статистичного програмного забезпечення Statistica 8.0. Порівнювали

середні арифметичні значення індексів у різних групах та в різні періоди лікування. Відмінності між групами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності зі значенням  $p \leq 0,05$  вважали статистично значущими.

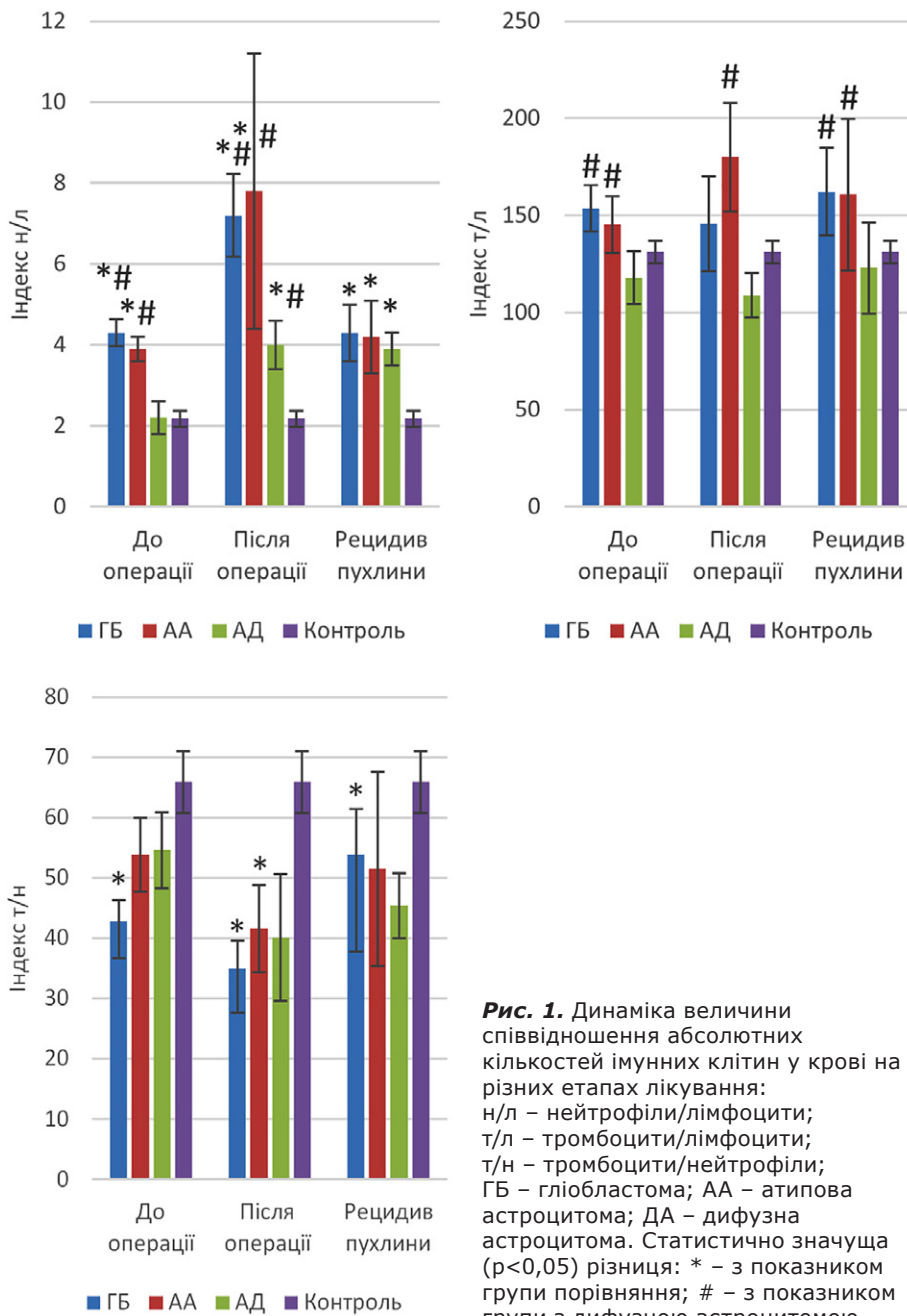
### Результати та обговорення

Порівняльний аналіз отриманих даних (**Рис. 1**) показав, що в доопераційний період у хворих із гліомами мали місце різноспрямовані зміни концентрації імунних клітин у крові залежно від ступеня анаплазії. При дифузних астроцитомах, які мають I-II ступінь анаплазії, індекс н/л практично не змінювався та був подібним до такої групи порівняння, індекси т/н і т/л були статистично незначущо нижчими порівняно з показниками групи порівняння, що дає підставу стверджувати, що при дифузних астроцитомах відсутній дисбаланс у складі імунних клітин у периферичній крові та імуномодельовальний гальмівний чи стимулювальний вплив пухлин низького ступеня анаплазії на різні ланки імунної системи. При злоякісних гліомах IV ступеня анаплазії відзначено статистично значуще підвищення індексу н/л та зниження індексу т/н, що зумовлено значним збільшенням рівня нейтрофілів та зменшенням кількості лімфоцитів у крові. Це узгоджується з даними про зміни абсолютної концентрації нейтрофілів і лімфоцитів у крові при гліомах різного ступеня анаплазії, отриманими в багатьох дослідженнях [8,15,28]. Індекс т/н був зниженим, а індекс т/л не відрізнявся від показника групи порівняння. Отримані результати свідчать про те, що при злоякісних пухлинах збільшується величина індексу н/л, що вказує на дисбаланс у ланках імунної системи та різноспрямований вплив на імунні клітини периферичної крові чинників злоякісних пухлин. Інші досліджувані індекси (т/н і т/л) суттєво не залежали від ступеня анаплазії пухлин, хоча статистично незначущо незначно відрізнялися залежно від ступеня анаплазії.

На 5-ту–7-му добу після операції перед випискою зі стаціонару у хворих зі злоякісними пухлинами зростала величина індексу н/л, тоді як при дифузних астроцитомах виявляли лише незначне підвищення цього показника. Індекс т/л у хворих зі злоякісними пухлинами статистично значущо був вище, а індекс

**Таблиця 1.** Характеристика хворих групи дослідження

	Кількість хворих	
	Абс.	%
Первинно прооперовані	71	74,7
- гліобластоми IV ступеня анаплазії	40	42,1
- анапластичні астроцити III ступеня анаплазії	15	15,8
- дифузні астроцити I-II ступеня анаплазії	16	16,8
Прооперовані повторно через продовжений ріст пухлини через 1–5 років після першої операції	24	25,3
- гліобластоми IV ступеня анаплазії	11	11,6
- анапластичні астроцити III ступеня анаплазії	7	7,4
- дифузні астроцити I-II ступеня анаплазії	6	6,3
Усього	95	100



**Рис. 1.** Динаміка величини співвідношення абсолютних кількостей імунних клітин у крові на різних етапах лікування: н/л – нейтрофіли/лімфоцити; т/л – тромбоцити/лімфоцити; т/н – тромбоцити/нейтрофіли; ГБ – гліобластома; АА – атипова астроцитоза; АА – атипова астроцитоза; АА – атипова астроцитоза. Статистично значуща ( $p < 0,05$ ) різниця: \* – з показником групи порівняння; # – з показником групи з дифузною астроцитозою

т/н – нижче порівняно з пацієнтами з астроцитозами, що свідчить про складні зміни в складі клітин крові. Отже, на 5-ту–7-му добу після хірургічного видалення гліальних пухлин лише при злоякісних пухлинах у крові зростає індекс н/л, що вказує на дисбаланс у складі лімфоцитів та нейтрофілів унаслідок збільшення кількості нейтрофілів і зниження рівня лімфоцитів у крові [15,28], що свідчить про відсутність відновлення імунної системи в цей період, незважаючи на видалення основної маси пухлини та зменшення її впливу на різні ланки імунної системи. Інші чинники оперативного лікування (доопераційний стрес, наркоз, оперативне втручання, медикаментозна терапія) під час та після операції не впливали на величину індексу н/л при дифузних астроцитозах, яка практично була однаковою до та після операцій-

ного втручання. Отже, зазначені імуномодельовальні чинники, які виникають під час хірургічного видалення пухлини, не можуть бути причиною зростання індексу н/л при злоякісних пухлинах.

При рецидиві та продовженому рості пухлин дослідження перед повторною операцією виявлено, що в усіх групах гліальних пухлин незалежно від ступеня анаплазії індекс н/л підвищувався, індекс т/н – знижувався порівняно з групою порівняння, що свідчить про збереження дисбалансу в складі імунних клітин у крові та виникнення його при пухлинах низького ступеня анаплазії (фібрилярно-протоплазматичних і дифузних астроцитозах).

Таким чином, встановлено, що в периферичній крові хворих із гліальними пухлинами змінюється співвідношення концентрацій деяких імунних клітин



залежно від ступеня анаплазії. При злоякісних пухлинах, таких як гліобластоми та анапластичні астроцити, відбувається підвищення в 1,6–2,0 рази індексу н/л за рахунок підвищення в крові концентрації нейтрофілів та зменшення вмісту лімфоцитів [9,26,28]. Інші досліджувані індекси (т/н і т/л) статистично незначущо змінювалися залежно від ступеня анаплазії. Індекс н/л при злоякісних гліальних пухлинах певною мірою віддзеркалює різноспрямовані порушення в імунній системі, а саме стимуляцію продукції нейтрофілів з пухлинностимулювальними властивостями та гальмування утворення лімфоцитів з протипухлинними властивостями низкою гуморальних чинників, які синтезує пухлина [9,18,19].

При дослідженні величини зазначених індексів після операції встановлено, що хірургічне видалення пухлини не сприяло відновленню фізіологічного рівня цих показників, а навпаки, підвищувало індекс н/л у хворих із злоякісними гліомами, що свідчить про тривале порушення вмісту цих клітин, тоді як при доброякісних пухлинах цей індекс не змінювався порівняно з доопераційним показником. Ці результати мають важливе значення для розуміння процесів, які відбуваються в імунній системі при злоякісних гліомах, коли не лише пухлинні чинники діють на імунні процеси. У системі імунорегуляції, а саме в кістковому мозку, продукуються чинники, котрі стимулюють продукцію нейтрофілів [17,19,20], після оперативного видалення пухлини їх синтез зберігається. При рецидиві пухлинного процесу індекс н/л при пухлинах різного ступеня анаплазії залишається підвищеним, що може свідчити про те, що при тривалому клінічному перебігу доброякісних пухлин можливий їх вплив на імунорегуляцію, що призводить до розвитку дисбалансу в складі нейтрофілів та лімфоцитів у периферичній крові.

Отримані результати також указують на необхідність пошуку нових підходів до імунотерапевтичного лікування, спрямованих на корекцію порушень окремо у вродженому (гальмування) та набутому (активацію) імунитеті при злоякісних пухлинах.

### Висновки

1. Визначення співвідношення абсолютних кількостей нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові залежить від ступеня анаплазії гліальних пухлин головного мозку та може бути додатковим інформативним показником дисбалансу в складі імунних клітин у периферичній крові та порушень у вродженому та набутому імунитеті. Співвідношення інших імунних клітин (тромбоцити і нейтрофілів, а також тромбоцитів та лімфоцитів) не залежало від ступеня анаплазії.

2. При злоякісних гліальних пухлинах (гліобластомах та анапластичних астроцитомах) статистично значущо підвищується величина співвідношення абсолютних кількостей нейтрофілів і лімфоцитів порівняно з доброякісними пухлинами, що свідчить про різноспрямовану дію пухлинних чинників на імунитет (стимуляцію продукції нейтрофілів та гальмування утворення лімфоцитів) і може бути додатковим критерієм оцінки ступеня та характеру порушень імунної системи при цих пухлинах.

3. На 5-ту–7-му добу після оперативного втручання, незважаючи на видалення основної маси пухлини під час операції, не відбувається зміни співвідношення рівней досліджених субпопуляцій імунних клітин у периферичній крові, що вказує на роль як пухлинних, так і, можливо, інших позапухлинних чинників, які спричиняють зміни в обох ланках імунної системи при злоякісних гліомах.

4. При продовженому рості та рецидивах гліальних пухлин дисбаланс у складі імунних клітин у периферичній крові змінюється залежно від ступеня анаплазії: при злоякісних гліальних пухлинах величина співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів зберігається на рівні як перед першою операцією. При доброякісних астроцитомах величина цього індексу збільшується і наближається до показників при злоякісних пухлинах, що дає підставу припустити, що при цих типах новоутворень є пухлинні імунорегуляторні чинники, але, ймовірно, в меншій кількості, ніж при злоякісних пухлинах, дія яких виявляється з часом.

5. Величина співвідношення абсолютних кількостей нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові, може бути додатковим показником особливостей порушень в імунній системі та ступеня анаплазії, та, можливо, для прогнозування пухлинного процесу, а також указує на напрям імунотерапії для корекції порушень в окремих ланках імунитету.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Етичні норми

Всі процедури, виконані пацієнтам в ході дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики та Гельсінської декларації 1964 року і її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження затверджене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 6 червня 2016 р.).

#### Інформована згода

Від кожного з пацієнтів отримана інформована згода.

#### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

### References

- Zozulya YuA, Rozumenko VD, Glavatskiy AY. Chapter 9. [Modern possibilities of surgical treatment of brain gliomas]. In: Zozulya YuA, editor. [Brain gliomas. Current state of the problem and ways of further research]. Kiev: LLC "ExpressPolygraph"; 2007 P. 307-382. Russian.
- Shamaev MI, Nosov AT, Malysheva TA. Chapter 6. [Modern views on the pathomorphology of brain gliomas]. In: Zozulya YuA, editor. [Brain gliomas. Current state of the problem and ways of further research]. Kiev: LLC "ExpressPolygraph"; 2007 P. 173-234. Russian.
- Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnerley B, Ostrom QT, Labreche K, Chen Y, Armstrong G, Liu Y, Eckel-Passow JE, Decker PA, Labussière M, Idbaih A, Hoang-Xuan K, Di Stefano AL, Mokhtari K, Delattre JY, Broderick P, Galan P, Gousias K, Schramm J, Schoemaker MJ, Fleming SJ, Herms S, Heilmann S, Nöthen MM, Wichmann HE, Schreiber S, Swerdlow A, Lathrop M, Simon M, Sanson M, Andersson U, Rajaraman P, Chanock S, Linet M, Wang Z, Yeager M; GliomaScan Consortium, Wiencke JK, Hansen H, McCoy L, Rice T, Kosel ML, Sicotte H, Amos

- CI, Bernstein JL, Davis F, Lachance D, Lau C, Merrell RT, Shildkraut J, Ali-Osman F, Sadetzki S, Scheurer M, Shete S, Lai RK, Claus EB, Olson SH, Jenkins RB, Houlston RS, Bondy ML. 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):789-794. doi: 10.1038/ng.3823. PMID: 28346443; PMCID: PMC5558246.
4. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, Garcia R, Demaria S, Newcomb EW. 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. PMID: 15716863.
  5. Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wöhrer A, Dieckmann K, Filipits M, Brandstetter A, Weller M, Kurscheid S, Hegi ME, Zielinski CC, Marosi C, Hainfellner JA, Preusser M, Wick W. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015 Aug;17(8):1064-75. doi: 10.1093/neuonc/nou307. PMID: 25355681; PMCID: PMC4490866.
  6. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, Huang N, Kong LY, Gabrusiewicz K, Ling X, Zhou S, Ivan C, Chen JQ, Burks JK, Fuller GN, Calin GA, Conrad CA, Creasy C, Ritthipichai K, Radvanyi L, Heimberger AB. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016 Feb;18(2):195-205. doi: 10.1093/neuonc/nov172. PMID: 26323609; PMCID: PMC4724183.
  7. 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. PMID: 24722970.
  8. Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, Bowman RL, Sevenich L, Quail DF, Olson OC, Quick ML, Huse JT, Teijeiro V, Setty M, Leslie CS, Oei Y, Pedraza A, Zhang J, Brennan CW, Sutton JC, Holland EC, Daniel D, Joyce JA. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1264-72. doi: 10.1038/nm.3337. PMID: 24056773; PMCID: PMC3840724.
  9. Lisiany NI, Gnedkova IA, Shmeleva AA, Vaslovych VV, Fedirko VO, Lisiany AN, Gnedkova MA. [Ratios of cells relating to innate and adaptive immune system in secondary (metastatic) and primary glial cerebral tumors]. *Oncology.* 2019;21(4):316-322. Russian. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8143.
  10. 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. PMID: 21785456.
  11. 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 Jun 6;9(6):e98259. doi: 10.1371/journal.pone.0098259. PMID: 24906014; PMCID: PMC4048155.
  12. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. 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. PMID: 24875653.
  13. 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. PMID: 23065796.
  14. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell.* 2009 Sep 8;16(3):183-94. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017. PubMed PMID: 19732719; PubMed Central PMCID: PMC2754404.
  15. 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. PMID: 18298337.
  16. Bellocq A, Antoine M, Flahault A, Philippe C, Crestani B, Bernaudin JF, Mayaud C, Milleron B, Baud L, Cadranet J. 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. PMID: 9422526; PMCID: PMC1858104.
  17. 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. PMID: 23007469.
  18. Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, Carbone DP, Gabrilovich DI. 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. PMID: 11123353.
  19. Peranzoni E, Zilio S, Marigo I, Dolcetti L, Zanovello P, Mandruzzato S, Bronte V. 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. PMID: 20171075.
  20. 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. PMID: 24092389.
  21. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis.* 2012 May;33(5):949-55. doi: 10.1093/carcin/bgs123. PMID: 22425643.
  22. 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. PMID: 24895166; PMCID: PMC4714999.
  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. PMID: 21075430; PMCID: PMC3042496.
  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. PMID: 24696047; PMCID: PMC4186918.
  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. PMID: 20684071; PMCID: PMC3635827.
  26. 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. PMID: 26341881; PMCID: PMC4559944.
  27. 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. doi: 10.2147/OTT.S113606. PMID: 27785058; PMCID: PMC5067007.
  28. Bambury RM, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, Drake C, O'Dea P, Bermingham N, Keohane C, Grossman SA. 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. PMID: 23780645.
  29. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. 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. PMID: 27157931.