

И.А. Гнедкова  
Н.И. Лисяный  
А.А. Шмелева  
В.В. Васлович  
Л.А. Кот  
Т.А. Малышева  
М.А. Гнедкова  
А.Я. Главацкий

ДУ «Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН Украины», Киев,  
Украина

**Ключевые слова:** глиома,  
менингиома, аденома гипофиза,  
периферическая кровь,  
тромбоциты, нейтрофилы,  
лимфоциты.

## СООТНОШЕНИЕ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОГЕНЕЗА И СТЕПЕНИ АНАПЛАЗИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Цель:** изучить состав и соотношения клеток, относящихся к системам врожденного и адаптивного иммунитета, в периферической крови больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза и гистоструктуры. **Объект и методы:** изучены показатели периферической крови 105 больных с нейроэктодермальными ( $n = 67$ ), мезенхимальными ( $n = 20$ ), нейроэпителиальными ( $n = 18$ ) опухолями головного мозга и 28 больных с хроническими неонкологическими заболеваниями центральной нервной системы. Определение показателей периферической крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе MINDRAY BC-3000 plus. Определяли абсолютное содержание тромбоцитов (Тр), нейтрофилов (Нф) и лимфоцитов (Лф), соотношение Тр/Лф и Тр/Нф, а также соотношение процентного содержания Нф/Лф. **Результаты:** установлена активация гранулоцитарного ростка гемопоэза у больных нейроэктодермальными (глиомами) и мезенхимальными (менингиомами) опухолями. Абсолютное содержание Нф увеличивалось параллельно повышению степени анаплазии глиом. Соотношение Тр/Лф было достоверно выше у больных глиобластомами по сравнению с аналогичным показателем у больных фибриллярно-протоплазматическими астроцитомами. Процентное содержание Лф у больных аденомами гипофиза практически не отличалось от группы сравнения. Параллельно повышению степени анаплазии глиомы достоверно увеличивались показатели Тр/Лф и Нф/Лф, снижался показатель Тр/Нф. **Выводы:** содержание в периферической крови больных с опухолями головного мозга клеток врожденного (Нф) и адаптивного (Лф) иммунитета зависит от гистогенеза и степени злокачественности новообразования. При злокачественных нейроэктодермальных опухолях — глиобластомах — достоверно увеличиваются относительные показатели Тр/Лф и Нф/Лф по сравнению с доброкачественными опухолями того же гистогенеза, что может являться дополнительным критерием оценки степени анаплазии глиомы, клинического течения и эффективности лечения.

При опухолях различного гистогенеза отмечаются однотипные изменения содержания в периферической крови клеток врожденного и адаптивного иммунитета (нейтрофилез, лимфопения) и тромбоцитов (Тр) (тромбоцитоз). Такие изменения возрастают с повышением степени злокачественности опухоли [1]. Следует отметить, что в эволюционном процессе лейкоциты (Л) и Тр происходят от общего предшественника. У низших позвоночных (рыб, птиц) Тр выполняют гемостатическую и иммунную функции [2]. У человека Тр играют центральную роль при гемокоагуляции и тромбозе; взаимодействуют с различными микробными патогенами, участвуя в их адгезии; являются звеном патогенеза вос-

палительных заболеваний и разнообразных процессов, включающих повреждение тканей и иммунный ответ. Активация Тр осуществляется растворимыми факторами, находящимися в циркуляции и имеющими как локальное, так и системное действие [3].

При опухолевом росте Тр могут стимулировать последний, приводя к диссеминации и выживанию опухолевых клеток (ОК), ангиогенезу, а также супрессии иммунного ответа [4–7]. ОК имеют прокоагуляционный фенотип; активация системы гемостаза потенцирует прогрессию опухоли. Показано, что Тр обуславливают метастазирование посредством продукции ростовых факторов (VEGF, TGF $\beta$ , PDGF) и металлопротеаз (MMPs) на участках адге-

зии ОК к эндотелию сосудов. Освобождение MMPs из  $\alpha$ -гранул Тр приводит к разрушению компонентов экстраклеточного матрикса, повышению проницаемости сосудов, экстравазации ОК. Молекулы адгезии, растворимые ростовые факторы и фибрин синергично повышают способность ОК проходить эндотелиальный барьер, пенетрировать в паренхиму и формировать метастатический очаг [6]. Кроме того, посредством TGF $\beta$  Тр способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, формированию ранней метастатической ниши. Одной из форм «управления» последней является секреция хемокинов CXCL5 и CXCL7 за счет вовлечения гранулоцитов при контакте Тр и ОК [3]. Специфические лиганды Тр непосредственно связывают интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 3 на ОК, усиливают активацию факторов (включая аутоксин и подокаликсин), стимулирующих адгезивную функцию ОК и их проникновение в ткани-мишени [8].

MMPs и другие протеазы  $\alpha$ -гранул Тр способствуют накоплению в окружении сосудов Л и моноцитов. При опухолевом процессе отмечают активацию биомаркеров Тр, включая Р-селектин, растворимый CD40 лиганд, тромбоцитарный фактор-4 (PF4), тромбосподин-1, тромбоглобулин. Экспрессия Р-селектина необходима, в частности, для дальнейшей активации Тр, связывания Л и их включения в тромб [3]. В отношении PF4 установлено, что этот фактор поддерживает рост экспериментальной аденокарциномы легкого у мышей [9]. Рост экспериментальных опухолей сопровождается повышением содержания в периферической крови животных нейтрофилов (Нф) и уровня колониестимулирующего фактора G-CSF, способствующего вовлечению Нф в «ловушку» (neutrophil extracellular traps), коагуляции и тромбозу [6, 10]. Тр взаимодействуют с Нф, используя различные механизмы, формируют тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы, которые секретируют серотонин, индуцируют Р-селектин на поверхности Тр, молекулу адгезии ICAM и  $\alpha$ v $\beta$ 3 на эндотелиальных клетках. Иными словами, Тр активно вовлекают Нф в воспалительное микроокружение опухоли. Кроме того, Тр играют ведущую роль в удержании в опухолевом очаге миелоидных супрессорных клеток костномозгового происхождения (myeloid-derived suppressor cells — BMDCs), прогениторных гемопоэтических клеток (HPCs) и эндотелиальных прогениторных клеток (EPCs), а также макрофагов. Функциональная активность перечисленных клеток имеет важное значение в опухолевой прогрессии. В патогенезе опухолезависимого воспаления наряду с Тр участвуют и белки системы комплемента, рекрутирующие макрофаги [11].

Важным механизмом участия Тр в опухолевом росте является и их иммунорегуляторное действие. Факторы, продуцируемые Тр (RANTES, IL1 $\beta$ , MCP-1, PAF), модифицируют функции лимфоцитов (Лф) и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Тр, взаимодействуя с дендритными клетками,

повышают эндоцитоз и модификацию антигенов. Сигналы Тр через рецептор P2x7 на Т-клетках повышают их дифференцировку в направлении провоспалительных T $\gamma$ 17 [12]. Продуцируемые Тр TGF $\beta$  и PDGF препятствуют выживанию естественных киллерных клеток, активируя экспрессию рецепторов NK62D и PDGF. Тромбоцитарно-фибриновые отложения, покрывающие ОК, обуславливают уклонение последних от воздействия натуральных киллеров [6]. Уменьшение количества Тр способствовало торможению метастатического процесса; тромбоцитопения у мышей сопровождалась повышением уровней цитокинов, стимулирующих иммунный ответ (TNF $\alpha$  и IL6), и снижением иммуносупрессорного цитокина TGF $\beta$  [3].

Таким образом, приведенные выше данные указывают на различные механизмы взаимодействия Тр, Л и ОК. В клинических исследованиях продемонстрировано неблагоприятное воздействие высоких уровней тромбоцитоза и лейкоцитоза (в частности Нф) на длительность ремиссии, выживаемость и смертность больных со злокачественными опухолями [4, 5]. В связи с этим высказано предположение, что определение соотношения показателей абсолютного содержания Тр и Нф может являться важным дополнительным критерием клинической стадии опухолевого процесса, а также эффективности проведенного комбинированного лечения. Для клинической оценки используют определение соотношения абсолютных значений Тр к Нф (Тр/Нф), Тр к Лф (Тр/Лф) и относительных значений (процентного содержания) Нф к Лф (Нф/Лф), которые интегрально отображают изменения отдельных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета.

Установлена связь значения показателей в периферической крови со степенью инфильтрации Нф и Лф глиом: повышенный индекс Нф/Лф коррелировал с увеличением инфильтрации глиобластомы Нф и снижением инфильтрации Т-клетками [13]. Также показано, что при уровне воспалительного ответа Нф/Лф < 4 ремиссия у больных глиобластомой составляла 11 мес, тогда как при Нф/Лф > 4 достигала 7,5 мес [14, 15].

Целью данного исследования было изучение состава и соотношения клеток, относящихся к системам врожденного и адаптивного иммунитета, в периферической крови больных с опухолями головного мозга различного гистогенеза и гистоструктуры.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены показатели периферической крови 105 больных с первичными опухолями головного мозга, оперированных в Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова в 2015–2017 гг. Возраст больных — 35–65 лет. У 67 больных диагностированы опухоли нейроэктодермального происхождения (глиомы разной степени злокачественности), у 20 — менингиомы (мезенхимальные опухоли); у 18 — аденомы гипофиза (нейроэпителиальные

опухоли). Показатели 28 больных с неонкологическими хроническими заболеваниями центральной нервной системы были включены в группу сравнения (контроль). Все пациенты дали стандартное информированное согласие на проведение диагностических исследований и использование их биологического материала в научных целях.

Данные показателей периферической крови получены из историй болезни. Гематологическое обследование проводили в дооперационный период с использованием автоматического гематологического анализатора MINDRAY BC-3000 plus (Китай, метрологическая проверка в 2016 г.). Определяли абсолютное содержание Тр, Л, Нф и Лф, а также соотношения абсолютного количества Тр и Лф (Тр/Лф), абсолютного количества Тр и Нф (Тр/Нф), относительного содержания Нф и Лф (Нф/Лф) в периферической крови.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ «Statistica 6», достоверность различий определяли, используя *t* критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что содержание Тр в периферической крови больных с опухолями головного мозга не выходило за пределы значения нормы для данного показателя ( $200\text{--}400 \cdot 10^9/\text{л}$  клеток). Количество Тр при опухолях различного гистогенеза (нейроэктодермальных, мезенхимальных, нейроэпителиальных) и при хронических неопухолевых заболеваниях центральной нервной системы практически не имело различий и составляло  $213,9\text{--}246,7 \cdot 10^9/\text{л}$ . Содержание Л в периферической крови было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше у больных с нейроэктодермальными и мезенхимальными опухолями (соответственно  $8,5 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $8,2 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с больными аденомами гипофиза ( $6,4 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и в группе сравнения ( $5,6 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ) за счет достоверного повышения абсолютного содержания Нф. Значения абсолютного содержания Лф у больных нейроэктодермальными опухолями, менингиомами и аденомами гипофиза были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе сравнения (соответственно  $2,03 \pm 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $2,21 \pm 0,18 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $1,95 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$  против  $1,68 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Показатели относительного содержания Нф в периферической крови больных с опухолями головного мозга и в группе сравнения статистически достоверных различий не имели. Процентное содержание Лф у больных с нейроэктодермальными опухолями было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже соответствующего показателя в группе сравнения ( $25,7 \pm 1,4$  против  $31,7 \pm 1,5$ ); показатели больных менингиомами и аденомами гипофиза практически не отличались от контрольных.

Соотношение показателей Тр/Нф было достоверно ( $p < 0,05$ ) меньшим у больных с нейроэктодермальными опухолями ( $48,6$  усл. ед.) и менингиомами ( $56,7$  усл. ед.) по сравнению со значени-

ями у больных аденомами гипофиза ( $72,5$  усл. ед.) и группы сравнения ( $65,9$  усл. ед.). Указанное соотношение в группе больных с нейроэктодермальными опухолями было наименьшим. В то же время соотношение Нф/Лф в этой группе было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению со значениями в группе сравнения ( $3,3$  усл. ед. против  $2,2$  усл. ед.) и проявляло тенденцию к повышению при сопоставлении с группами больных менингиомами и аденомами гипофиза. Соотношения Тр/Лф при опухолях головного мозга различного гистогенеза не имели статистически существенных отличий от показателя Тр/Лф в группе сравнения.

Таким образом, с учетом только гистогенетического происхождения опухолей головного мозга отмечено повышение содержания Нф у больных с нейроэктодермальными и мезенхимальными опухолями по сравнению со значениями в группе контроля. Повышение показателей, отражающих активацию гранулоцитарного ростка гемопоэза (абсолютное содержание Нф в периферической крови) больных с нейроэктодермальными и мезенхимальными опухолями, может свидетельствовать об определенной роли воспалительных реакций в их патогенезе. Совокупность показателей абсолютного и относительного количества Лф в периферической крови больных аденомой гипофиза может, в определенной степени, указывать на активацию у них лимфоцитарного ростка гемопоэза [16].

Согласно тому, что наиболее выраженные изменения содержания исследованных клеточных элементов были определены при опухолях нейроэктодермального происхождения, представилось целесообразным провести дополнительный анализ показателей периферической крови у больных с такими опухолями с учетом происхождения последних из различных глиальных ростков. Как указано выше, абсолютное содержание Тр при нейроэктодермальных опухолях головного мозга существенно не изменяется. Тем не менее отмечена некоторая тенденция к повышению этого показателя параллельно увеличению степени анаплазии глиомы (табл. 1). Увеличение количества Л, абсолютного и относительного содержания Нф также зависело от степени анаплазии опухоли: наиболее высокие показатели выявлены у больных с глиобластомами. Абсолютное и относительное содержание Лф было ниже, чем в группе сравнения; наблюдали обратную зависимость между этими показателями и степенью анаплазии глиом (см. табл. 1).

Соотношение Тр/Нф во всех подгруппах больных нейроэктодермальными опухолями было снижено (табл. 2). Наименьшее значение Тр/Нф у больных глиобластомами ( $43,4 \pm 3,9$  усл. ед.,  $p = 0,0098$  по сравнению с лицами группы контроля). Снижение этого соотношения происходило за счет максимального ( $p = 0,0155$ ) увеличения абсолютного содержания Нф у больных глиобластомами (см. табл. 1). Соотношение Тр/Лф было достовер-



Содержание Тр, Л, Лф и Нф в периферической крови больных с нейроэктодермальными опухолями головного мозга

Опухоль	Абсолютное количество ( $\cdot 10^9/л$ )				Процентное содержание, %	
	Тр	Л	Лф	Нф	Лф	Нф
Глиобластома, n = 36	236,8 ± 10,6	9,2 ± 0,6 <sup>1,2</sup>	1,9 ± 0,1	6,1 ± 0,5 <sup>1,2</sup>	22,4 ± 1,9 <sup>1,2</sup>	78,5 ± 1,7 <sup>2</sup>
Анапластическая астроцитома, n = 13	240,5 ± 16,3	7,4 ± 0,7	1,9 ± 0,2	5,4 ± 0,8	25,0 ± 3,1	74,8 ± 2,9
Астроцитома фибриллярно-протоплазматическая, n = 13	217,9 ± 9,0	7,8 ± 0,6	2,4 ± 0,2 <sup>2</sup>	4,9 ± 0,6	29,3 ± 3,7	62,8 ± 3,4
Олигодендроглиома, n = 8	214,8 ± 16,9	7,9 ± 1,4	2,2 ± 0,2	4,8 ± 1,0	30,1 ± 5,0	60,3 ± 4,8
Группа сравнения (контроль), n = 28	213,9 ± 8,3	5,6 ± 0,3	1,7 ± 0,1	4,0 ± 0,5	31,7 ± 1,5	68,8 ± 1,3 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Достоверность отличий  $p < 0,01$  между группами опухолей различной гистоструктуры.

<sup>2</sup> Достоверность отличий  $p < 0,01$  по сравнению с группой контроля.

но выше у больных глиобластомами по сравнению с соответствующими значениями у больных фибриллярно-протоплазматическими астроцитомами ( $159,3 \pm 13,8$  и  $104,3 \pm 12,3$  усл. ед. соответственно,  $p = 0,0432$ ). Наиболее высокие значения показателя соотношения Нф/Лф отмечены у больных глиобластомами (достоверно повышены по сравнению со значениями у больных доброкачественными астроцитомами и лицами группы контроля).

Таблица 2

Соотношение количества Тр, Лф и Нф в периферической крови больных нейроэктодермальными опухолями головного мозга различной степени анаплазии

Опухоль	Тр/Лф	Тр/Нф	Нф/Лф
Глиобластома, n = 36	159,3 ± 13,8 <sup>1,2</sup>	43,4 ± 3,9 <sup>1,2</sup>	3,9 ± 0,4 <sup>1,2</sup>
Анапластическая астроцитома, n = 13	138,8 ± 15,8	56,1 ± 3,9 <sup>1</sup>	3,0 ± 0,5
Астроцитома фибриллярно-протоплазматическая, n = 13	104,3 ± 12,3 <sup>1,2</sup>	52,8 ± 6,4 <sup>2</sup>	2,2 ± 0,4 <sup>1</sup>
Олигодендроглиома, n = 8	102,9 ± 12,4 <sup>1,2</sup>	54,3 ± 5,5 <sup>1,2</sup>	2,1 ± 0,6 <sup>1</sup>
Группа сравнения (контроль), n = 28	131,2 ± 5,9	65,9 ± 5,1	2,2 ± 0,2

<sup>1</sup> Достоверность отличий  $p < 0,01$  между группами опухолей различной гистоструктуры.

<sup>2</sup> Достоверность отличий  $p < 0,01$  по сравнению с группой контроля.

По-видимому, увеличение абсолютного и относительного содержания Нф в периферической крови больных глиомами, повышение уровней соотношения Тр/Лф и Нф/Лф, снижение соотношения Тр/Нф косвенно может отражать малигнизацию глиом. Такая точка зрения подтверждается результатами исследований [17, 18], согласно которым в крови и опухоли больных глиобластомами повышается содержание миелосупрессорных клеток нейтрофильного ряда (PMN-MDSCs), что сопровождается повышением уровня в крови белка S 100 A8/9 и аргиназы, что определяет иммуносупрессорную функцию этих клеток. Накопление MDSCs в доброкачественных астроцитомах вызывало их малигнизацию [19].

Количественные и качественные изменения в соотношении клеток периферической крови могут отражать влияние опухоли головного мозга на системные гемопозитические и иммунологические реакции, что, в некоторой степени, может определять механизмы патогенеза опухолей головного мозга на уровне всего организма. Относительное угнетение лимфоцитарного ростка гемопоэза при наиболее злокачественных глиомах и увеличение гранулоцитопоэза может косвенно указывать на преобладание реакций

врожденного иммунитета, активацию фагоцитарных реакций Нф, моноцитов и Тр [20] и угнетение реакций приобретенного иммунитета. В этой связи относительные показатели Тр/Лф, Тр/Нф, Нф/Лф могут, с одной стороны, отражать значение воспалительных реакций в патогенезе глиом в каждом конкретном случае, а также иметь прогностическое значение — дополнительный критерий оценки степени анаплазии глиомы у конкретного больного, клинического течения и эффективности проведенного лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Содержание в периферической крови больных с опухолями головного мозга клеток врожденного (Нф) и адаптивного (Лф) иммунитета зависит от гистогенеза и степени злокачественности новообразования.

2. При нейроэктодермальных и мезенхимальных опухолях достоверно возрастает содержание Нф, при нейроэпителиальных опухолях (аденомах гипофиза) соотношения между клетками врожденного и адаптивного иммунитета не изменены.

3. При злокачественных опухолях — глиобластомах — достоверно увеличиваются относительные показатели Тр/Лф и Нф/Лф по сравнению с доброкачественными нейроэктодермальными опухолями, что может являться дополнительным критерием оценки степени анаплазии глиомы, клинического течения и эффективности лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Subeikshanan V, Dutt A, Basu, *et al.* A prospective comparative clinical study of peripheral blood counts and indices in patients with primary brain tumors. J Postgrad Med 2016; **62** (2): 86–90.
2. Zavarzin AA. Ocherki evolucionnoy histologii krovi I soedinitelnoy tkani 1945. M: Medgiz. 155 p. (in Russian).
3. Li Z, Ya Yang F, Dunn S, *et al.* Platelets as immune mediators: Their role host defense responses and sepsis. Tromb Res 2011; **127** (3): 184–8.
4. Menter DG, Tucker SC, Kopez S, *et al.* Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. Cancer Metastasis Rev 2014; **33** (1): 231–69.
5. Connolly G, Khorana AA, Kuderer NM, *et al.* Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. Tromb Res 2010; **126** (2): 113–8.
6. Mitrungno A, Tormoen GW, Kuhn P, McCarty OJT. The protrombotic activity of cancer cells in the circulation. Blood Rev 2016; **30** (1): 11–9.
7. Jang P, Ren Ya, Lan Y, *et al.* Phagocytosis of platelets enhances endothelial cell survival under serum deprivation. Exp Biol Med (Maywood) 2015; **240** (7): 876–83.

8. Weber M, Zuka M, Lorger M, *et al.* Activated tumor cell integrin  $\alpha v \beta 3$  cooperates with platelets to promote extravasational metastasis from the blood stream. *Tromb Res* 2016; **140** (1): 27–36.
9. Pucci F, Riokelt S, Newton AP, *et al.* PF4 promotes platelet production and lung cancer growth. *Cell Rep* 2016; **17** (7): 1764–72.
10. Hisada Y, Geddings JE, Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost* 2015; **13** (18): 1372–82.
11. Kim J, Bae J-S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm* 2016; **2016**: 6058147. doi:10.1155/2016/6058147.
12. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood* 2014; **123** (18): 2759–67.
13. Han S, Liu Y, Li Q, *et al.* Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *Cancer* 2015; **15**: 617.
14. Anezova R, Ryskeldiev N, Doskhaliev A, *et al.* Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *Oncol Targets Ther* 2016; (9): 611–7.
15. Bambrury RM, Teo MY, Power DC, *et al.* The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2013; **114**: 149–54.
16. Lisyanyi NI, Gnedkova IA, Kot LA, *et al.* The blood peripheral content of the cells of innate and adaptive immunity in patients with brain tumors of various histogenesis. *Ukr Neurosurgical J* 2017; (4): 38–41 (in Russian).
17. Gieden PR, Schulte BM, Kers-Rebel ED, *et al.* Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100 A8/9 and arginase a suppress T cell function. *Neuro Oncol* 2016; **18** (9): 1253–64.
18. Giering A, Kaminska B. Myeloid-derived suppressor cells in gliomas. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016; **20** (5): 345–51. doi:10.45114/wo.2016.64592.
19. Hung Y, Rajappa P, Hu W, *et al.* A proangiogenic signaling axis in myeloid cells promotes malignant progression of glioma. *J Clin Invest* 2017; 12715/1826–1838. doi. 10.1172/jc186443.
20. Kyznik BI, Vasiliev NV, Cibikov NI. Immunogenez, hemostaz i nespecificheskaya rezistentnost organizma. M: Medicina, 1989. 320 p. (in Russian).

### СПІВВІДНОШЕННЯ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ КЛІТИН ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ГІСТОГЕНЕЗУ ТА СТУПЕНЯ АНАПЛАЗІЇ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

I.O. Гнедкова, М.І. Лісяний, А.А. Шмельова,  
В.В. Васлович, Л.А. Кот, Т.А. Малишева,  
М.О. Гнедкова, А.Я. Главацький

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

**Резюме. Мета:** вивчити склад і співвідношення клітин, які належать до систем вродженого та набутого імунітету, у периферичній крові (ПК) хворих із пухлинами головного мозку різного гістогенезу та гістоструктури. **Об'єкт і методи:** досліджені показники ПК хворих з нейроектодермальними ( $n = 67$ ), мезенхімальними ( $n = 20$ ), нейроепітеліальними ( $n = 18$ ) пухлинами головного мозку та 28 пацієнтів із хронічними неонкологічними захворюваннями центральної нервової систе-

ми. За допомогою автоматичного гематологічного аналізатора MINDRAY BC-3000 plus визначали: абсолютний вміст тромбоцитів (Тр), нейтрофілів (Нф), лімфоцитів (Лф), співвідношення Тр/Лф і Тр/Нф, а також співвідношення процентного вмісту Нф/Лф. **Результати:** показана активація гранулоцитарного ростка гемопоєза у хворих з нейроектодермальними (гліоми) і мезенхімальними (менінгіоми) пухлинами. Абсолютна кількість Нф збільшувалася паралельно підвищенню ступеня анаплазії гліом. У пацієнтів з гліобlastомами співвідношення Тр/Лф достовірно перевищувало аналогічний показник у хворих з фібрилярно-протоплазматичними астроцитомами. Процентний вміст Лф в групі пацієнтів з аденомами гіпофіза практично не відрізнявся від такого в групі порівняння. Паралельно підвищенню ступеня анаплазії гліоми достовірно збільшувалися показники Тр/Лф і Нф/Лф, знижувався показник Тр/Нф. **Висновки:** вміст у ПК хворих із пухлинами головного мозку клітин вродженого (Нф) і набутого (Лф) імунітету залежить від гістогенезу і ступеня злоякісності новоутворення. При злоякісних нейроектодермальних пухлинах (гліобlastомах) достовірно збільшуються відносні показники Тр/Лф і Нф/Лф порівняно з доброякісними пухлинами того самого гістогенезу, що може бути додатковим критерієм оцінки ступеня анаплазії гліоми, клінічного перебігу та ефективності лікування.

**Ключові слова:** гліома, менінгіома, аденома гіпофіза, периферична кров, тромбоцити, нейтрофіли, лімфоцити.

### RATIO OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY CELLS IN PERIPHERAL BLOOD DEPENDING ON HISTOGENESIS AND DEGREE OF ANAPLASIA OF BRAIN TUMORS

I.A. Gnedkova, N.I. Lisyanyi, A.A. Shmeleva,  
V.V. Vaslovich, L.A. Kot, T.A. Malysheva,  
M.A. Gnedkova, A.Y. Glavatskiy

The State Institution «Romodanov Neurosurgery  
Institute, National Academy of Medical Sciences  
of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Summary. Aim:** to investigate the composition and ratio of innate and adaptive immunity cells in peripheral blood in patients with brain tumors of different histogenesis and histostructure. **Object and methods:** the indicators of peripheral blood parameters were studied in 105 patients with neuroectodermal ( $n = 67$ ), mesenchymal ( $n = 20$ ), neuroepithelial ( $n = 18$ ) brain tumors and 28 patients with chronic non-oncological diseases of the central nervous system. Determination of peripheral blood parameters was carried out on the automatic hematological analyzer MINDRAY BC-3000 plus. The absolute content of platelets (PLT), neutrophils (NPH) and lymphocytes (LPH), the ratio PLT/LPH and PLT/NPF, as well as the ratio of the percentage of NPH/LPH

were determined. **Results:** the activation of granulocyte germ of hematopoiesis in patients with neuroectodermal (gliomas) and mesenchymal (meningioma) tumors was established. The absolute content of NPF increased in parallel with an increase in the degree of anaplasia with gliomas. The ratio of PLT/LPH was significantly higher in patients with glioblastomas compared with the same index in patients with fibrillar protoplasmic astrocytomas. The percentage of LPH in patients with pituitary adenomas practically did not differ from the comparison group. In parallel with an increase in the degree of anaplasia of glioma, the values of PLT/LPH and NPH/LPH significantly increased in the PLT/NPH index. **Conclusions:** the content in peripheral blood of patients with brain tumors of congenital (NPH) cells and adaptive (LPH) immunity depends on the histogenesis and degree of malignancy of the tumor. In malignant

neuroectodermal tumors — glioblastomas reliably increase the relative values of PLT/LPH and NPH/LPH, compared with benign tumors of the same histogenesis, which may be an additional criterion for assessing the degree of glioma anaplasia, clinical course and treatment effectiveness.

**Key Words:** glioma, meningioma, pituitary adenoma, peripheral blood, platelets, neutrophils, lymphocytes.

**Адрес для переписки:**

Гнедкова И.А.  
04050, Киев, ул. Майбороды, 32  
ДУ «Институт нейрохирургии  
им. А.П. Ромоданова»  
E-mail: irinagned53@ukr.net

Получено: 09.02.2018