Н.И. Лисяный
И.А. Гнедкова
А.А. Шмелева
В.В. Васлович
В.О. Федирко
А.Н. Лисяный
М.А. Гнедкова

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

Ключевые слова: *глиобластома, астроцитома фибриллярно-протоплазматическая, метастазы в головном мозге, периферическая кровь, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты.*

СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ И ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Цель: *изучить содержание лейкоцитов (Л), нейтрофилов (Нф), лимфоцитов (Лф) и тромбоцитов (Тр) в периферической крови (ПК) (как показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа и системного воспаления) у больных с первичными глиальными и вторичными метастатическими опухолями головного мозга (ОГМ) в дооперационный и послеоперационный периоды.* ***Объект и методы:*** *изучены показатели ПК у 56 больных с первичными ОГМ (40 глиобластом, 16 доброкачественных ОГМ) и 18 больных с метастазами злокачественных новообразований разной локализации в головном мозге. Определение показателей ПК проводили на автоматическом гематологическом анализаторе MINDRAY BC-3000 plus. Устанавливали абсолютное содержание Тр, Л, Нф и Лф, соотношение Тр/Лф и Тр/Нф, а также относительное содержание и соотношение Нф/Лф.* ***Результаты:*** *у больных с глиобластомами и метастатическими опухолями в дооперационный период в ПК повышено абсолютное содержание Л и Нф, снижено абсолютное содержание Лф, содержание Тр достоверно не изменено. Увеличение соотношений Нф/Лф и Тр/Лф, а также снижение соотношений Тр/Нф пропорциональны повышению степени анаплазии опухолей. В послеоперационный период у больных с ОГМ косвенные показатели интенсивности воспалительных реакций (лейкоцитоз, нейтрофилез) возрастают по сравнению с предоперационным периодом, в то же время снижается содержание Лф.* ***Выводы:*** *у больных со злокачественными ОГМ — с первичными (глиобластомами) и вторичными (метастазами) в дооперационный период установлены однотипные и однонаправленные изменения в ПК, более интенсивные при метастазах. Выявленные изменения могут косвенно указывать на повышение активности воспалительных реакций пропорционально увеличению степени анаплазии ОГМ и подавлению реакций адаптивного иммунного ответа. Соотношение Тр/Лф может служить дополнительным критерием степени злокачественности ОГМ. Возрастание показателей, характеризующих врожденную систему иммунитета, параллельное со снижением уровня Лф, может свидетельствовать о разнонаправленном (стимулирующем или супрессивном) влиянии на врожденный и приобретенный иммунитет злокачественных ОГМ (как первичных, так и вторичных) и связанного с ними оперативного лечения.*

В настоящее время установлено, что в 6–14% случаев первичных злокачественных опухолей разной локализации формируются метастазы в головном мозге (ГМ). Вторичные опухоли головного мозга (ОГМ) чаще являются метастазами рака легкого (45%), молочной железы (15%), меланомы (10%), толстой кишки (5%). Клетки вторичных (метастатических) опухолей различных органов в мозге экспрессируют определенные маркеры: метастазы немелкоклеточного рака легкого — мутированный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), анапластической лимфомы — киназу 4 (ALK), меланомы — мутированный BRAFV600, рака молочной железы — рецептор HER2/new [1].

Метастазирование злокачественных опухолей реализуется в несколько этапов: комплекс генетических, эпигенетических и биологических изменений в опухолевой клетке (ОК) обеспечивает возникновение «метастатического каскада», который начинается с отделения ОК от первичного опухолевого очага. Затем следует ее инвазия в окружающие ткани, интравазация в кровеносное русло, диссеминация, проникновение в капилляры ГМ и экстравазация, колонизация клеток, индукция ангиогенеза и пролиферация под действием факторов роста. Клетки выживают, растут и развиваются в особом микроокружении (нише) [2]. В предыдущих исследованиях проанализирован состав и иммунологические функции клеток инфильтрата глиом. Установлено, что в глиомах, особенно злокачественных, преобладают клетки, относящиеся к врожденной иммунной системе иммунитета [3, 4].

Важную роль в развитии метастазов в ГМ играют реактивные астроциты (RAs), которые характеризируются повышенным содержанием глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acid protein — GFAP). Рецепторы RAs перекрестно взаимодействуют с рецепторами ОК. Метастатические ОК способствуют продукции RAs плазминогена и превращению его в плазмин. Последний способен элиминировать ОК, прошедшие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Компонентом «противоопухолевой программы» RAs является и экспрессированный на астроцитах лиганд FasL, индуцирующий апоптоз ОК. В свою очередь, ОК продуцируют анти-RAs белок — серпин, блокирующий FasL. В частности, продукция серпина — универсальный механизм инициации метастазирования в ГМ рака легких. ОК, адгезируются на инактивированных RAs, колонизируя таким образом ГМ [5].

RAs генерируют прометастатическую нишу за счет многих механизмов. Накоплен большой фактический материал относительно роли воспалительных реакций, сопровождающих различные виды рака. Воспалительный ответ ассоциирован с инициацией и прогрессией ОК, благодаря ему поддерживается их выживание и распространение во многих тканях организма [6]. В частности, стимулами для RAs являются белки семейства DAMPs, которые связаны с врожденной иммунологической реактивностью и способны индуцировать неинфекционный воспалительный ответ (DAMPs) или воспалительный ответ на патоген (PAMPs). Источником DAMPs могут являться некротизированные ОК [7]. В формировании метастатической ниши могут также принимать участие секреторные молекулы COX2, CCL7, которые ассоциированы с повышением содержания $CD24^{low}$- и $CD44^{high}$-клеток [7]. Показано, что ОК способствуют индукции в RAs провоспалительного цитокина IL-23, который увеличивает пролиферацию ОК, опосредованную через транскрипционные факторы NF-kβ [8]. Воспалительные цитокины ОК и RAs индуцируют экспрессию эндотелиновых рецепторов ETAR и ETBR на ОК и лиганда эндотелина ET1 на астроцитах. На ОК и на RAs экспрессированы также молекулы клеточной адгезии — протокадгерин. На специфичной для метастазов субпопуляции RAs экспрессирован рецептор тромбоцитарного фактора роста PDGFRβ. Астроциты способствуют снижению или утрате активности опухолевого супрессора PTEN в метастатических ОК [9].

Клетки первичных злокачественных опухолей ГМ — глиобластом, подобно ОК из других тканей, остеобластам, остеоцитам и гемопоэтическим клеткам, нейтрофилам, дендритным клеткам, NK, Т- и В-лимфоцитам, продуцируют ряд молекул врожденной иммунологической реактивности, провоспалительных цитокинов и их рецепторов. Выработка общих факторов ОК разной локализации и клетками глиобластом во многом объясняют однотипность иммунологических реакций при первичных глиальных и метастатических ОГМ [3, 10].

Несмотря на то что злокачественные ОГМ относительно изолированы от системных иммунологических реакций и ограничены ГЭБ, метастазируют в редких случаях (0,2%) [11], их инвазия и миграция в паренхиму ГМ (а также в межклеточные и субарахноидальные пространства с деградацией клеточного матрикса) имеет принципиально одинаковые механизмы с системным метастатическим процессом из других органов. Так, и ОК, и клетки глиобластом активируются к метастатическому процессу или инфильтративному росту и миграции за счет поляризации/деполяризации клеточной мембраны с последующим взаимодействием протеина эзрина с актином и образованием псевдоподий и формированием амебовидного (миграционного) фенотипа ОК [12, 13].

Миграцию и инвазию ОК (включая клетки глиобластом) регулируют факторы воспаления TNF-α, IL-6, VEGF, TGF-β, которые являются одновременно регуляторами уровня иммунологических реакций. В частности, TGF-β и VEGF супрессируют иммунную систему. Высокие уровни TNF-α стимулируют выработку IL-17, усиливающего рост опухоли [8].

Рост глиобластом, как и рост вторичных (метастатических) ОГМ, сопровождается интенсивным астроглиозом, воспалительным ответом и повышением содержания RAs вокруг опухолевых очагов [12, 14, 15].

В ранее проведенных исследованиях установлено, что при наиболее злокачественных ОГМ — глиобластомах — достоверно изменяются показатели, отражающие уровень системных воспалительных реакций: абсолютное количество лейкоцитов (Л) в периферической крови (ПК), соотношение количества клеток, относящихся к врожденному и приобретенному иммунному ответу (нейтрофилы (Нф), лимфоциты (Лф), тромбоциты (Тр)) [4, 16].

Цель выполненного исследования — изучение содержания Л, Тр, Нф и Лф в ПК (как показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа и системного воспаления) у больных с первичными глиальными и вторичными метастатическими ОГМ в дооперационный и послеоперационный периоды.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены показатели ПК 56 больных с первичными ОГМ различной гистоструктуры (глиобластомы — 40, фибриллярно-протоплазматические астроцитомы — 16) и 18 — со вторичными метастатическими ОГМ. По локализации первичных опухолей больные этой группы распределялись следующим образом: аденокарцинома легких — 4, рак молочной железы — 2, прямой кишки — 2, щитовидной железы — 1, кожи — 1, матки — 1, семиома — 1, меланома — 3, тип первичного рака не идентифицирован — 3. Показатели 28 пациентов с неонкологическими хроническими заболеваниями ГМ были включены в группу сравнения. Возраст обследованных составлял 35–65 лет. Больные были прооперированы в ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» в 2017–2018 гг. Все пациенты дали стандартное информированное согласие на проведение диагностических исследований и использование их биологического материала в научных целях.

Определение показателей ПК проводили в дооперационный и послеоперационный периоды с использованием автоматического гематологического анализатора MINDRAYBC-3000 plus (Китай). Определяли абсолютное содержание Л, Тр, Нф и Лф, а также — соотношение абсолютных количеств Тр и Лф (Тр/Лф), абсолютных количеств Тр и Нф (Тр/Нф) и относительных (процентных) количеств Нф и Лф (Нф/Лф).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ «Statistica 6.0», достоверность различий определяли, используя t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В дооперационный период у больных с первичными ОГМ значения абсолютного содержания Тр в ПК не превышали значений в группе сравнения. Количество Тр у пациентов с метастатическими ОГМ не превышало значений у больных с первичными ОГМ и лиц группы сравнения. Содержание Л в ПК было достоверно выше у пациентов с глиобластомами и метастатическими ОГМ, чем аналогичные показатели в группе сравнения и у пациентов с доброкачественными ОГМ за счет высоких значений абсолютного содержания Нф. Увеличение последнего может отражать определенную роль воспалительных реакций в патогенезе наиболее злокачественных опухолей (глиобластомы, метастатические ОГМ). Абсолютное содержание Лф было достоверно выше при доброкачественных ОГМ по сравнению с группами глиобластом и неопухолевых заболеваний ГМ (табл. 1). Процентное содержание Лф у больных глиобластомами и метастатическими ОГМ было достоверно ниже, чем в группе сравнения (соответственно 22,7±1,7 и 16,0±1,7 против 31,7±1,5%). Снижение указанного показателя в группе больных с метастатическими ОГМ по сравнению с группой доброкачественных опухолей ГМ также достоверно. Процентное содержание Нф было наиболее высоким у больных со вторичными ОГМ. Отметим, что при метастазах злокачественных опухолей легкого (немелкоклеточный рак, аденокарцинома) у 55% пациентов выявлены лейкоцитоз и нейтрофилез, которые ассоциировались с более коротким периодом жизни больных [14].

Лейкоцитоз, в частности нейтрофилез, ассоциирован с риском тромбообразования. Л активируют коагуляционный каскад как часть врожденного иммунного ответа на инфекцию, предотвращая распространение патогена. Истощение Нф может привести к регрессу тромбоза. В связи с этим определение соотношения показателей абсолютного содержания Тр к абсолютному содержанию Нф (Тр/Нф) может являться важным критерием клинической стадии опухолевого процесса, роли воспалительных реакций в патогенезе ОГМ у конкретного больного, а также эффективности проведенного лечения [16]. Для клинической оценки изменения количества клеток ПК используют также определение соотношения абсолютных значений Тр и Лф (Тр/Лф) и процентных значений Нф и Лф (Нф/Лф), которые интегрально отображают изменения отдельных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета [4] (табл. 2).

Таблица 1

Содержание форменных элементов и клеток в ПК больных с первичными и вторичными ОГМ в дооперационный период

ОГМ	Абсолютное количество ($\cdot 10^9$/л)				Относительное содержание, %	
	Тр	Л	Лф	Нф	Лф	Нф
Глиобластома (n = 40)	234,4 ± 9,4	9,4 ± 0,6*/**	1,9 ± 0,1	6,3 ± 0,5**	22,7 ± 1,7**	68,3 ± 2,0
Астроцитомы фибриллярно протоплазматические (n=16)	201,1 ± 14,9	7,8 ± 0,6	2,3 ± 0,2*/**	5,4 ± 0,9	33,9 ± 5,6***	61,4 ± 4,2***
Метастатические ОГМ (n=18)	234,7 ± 14,4	10,6 ± 1,4*/**	1,9 ± 0,5	8,6 ± 1,3*/**	16,0 ± 1,7*/**	74,8 ± 2,1**
Группа сравнения (n=28)	213,9 ± 8,3	5,6 ± 0,3	1,7 ± 0,1	4,0 ± 0,5	31,7 ± 1,5	62,1 ± 1,7

В табл. 1–4: *достоверность различий $p < 0,05$ между группами опухолей различной гистоструктуры. **Достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения. ***Достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с доброкачественными и метастатическими ОГМ.

Таблица 2

Соотношение количеств форменных элементов и клеток в ПК больных с первичными и вторичными ОГМ в дооперационный период

ОГМ	Нф/Лф	Тр/Лф	Тр/Нф
Глиобластома (n = 40)	4,0 ± 0,4*/**	153,7 ± 12,9*/**	42,8 ± 3,5*,**
Астроцитома фибриллярно протоплазматическая (n = 16)	2,4 ± 0,5	111,1 ± 11,5	54,6 ± 6,4**
Метастатические ОГМ (n = 18)	6,8 ± 0,9**/***	192,2 ± 19,8**/***	46,9 ± 9,2,**
Группа сравнения (контроль) (n = 28)	2,2 ± 0,2	131,2 ± 6,0	65,9 ± 5,1

Таблица 3

Содержание форменных элементов и клеток в ПК больных с первичными и вторичными ОГМ в послеоперационный период

ОГМ	Абсолютное количество ($\cdot 10^9$/л)				Относительное содержание, %	
	Тр	Л	Лф	Нф	Лф	Нф
Глиобластома (n = 16)	199,9 ± 20,9	13,0 ± 1,8**	1,4 ± 0,2	9,7 ± 1,3**	14,3 ± 1,8*/**	76,7 ± 2,1*/**
Астроцитомы фибриллярно протоплазматические (n = 9)	261,9 ± 28,7	13,5 ± 2,2**	3,5 ± 0,3*/**/***	9,9 ± 2,1**	34,9 ± 6,7***	60,4 ± 5,7
Метастатические ОГМ (n = 9)	212,1 ± 26,8	11,6 ± 2,1**	1,3 ± 0,7	9,7 ± 1,9**	14,0 ± 1,3**	76,4 ± 4,6
Группа сравнения (n = 28)	213,9 ± 8,3	5,6 ± 0,3	1,7 ± 0,1	4,0 ± 0,5	31,7 ± 1,5	62,1 ± 1,7

Таблица 4

Соотношение количеств форменных элементов и клеток в ПК больных с первичными и вторичными ОГМ в дооперационный период

ОГМ	Нф/Лф	Тр/Лф	Тр/Нф
Глиобластома (n = 16)	7,5 ± 1,0*/**	145,7 ± 24,4	24,9 ± 4,8*/**
Астроцитома фибриллярно протоплазматическая (n = 9)	1,8 ± 0,5***	87,4 ± 13,5***	44,6 ± 6,4
Метастатические ОГМ (n = 9)	8,8 ± 1,4**	187,3 ± 24,1**	24,2 ± 17,6**
Группа сравнения (контроль) (n = 28)	2,2 ± 0,2	131,2 ± 6,0	65,9 ± 5,1

Значение показателя соотношения Нф/Лф достоверно повышено у больных с наиболее злокачественными опухолями — глиобластомами и метастатическими ОГМ. Так, при глиобластомах соотношение Нф/Лф составило 4,0 ± 0,4 у.е., а при метастатических ОГМ — 6,8 ± 0,9 у.е, что достоверно выше, чем в группе сравнения (2,2 ± 0,2 у.е) и в группе доброкачественных ОГМ (2,4 ± 0,4 у.е). Показатель Нф/Лф у больных с метастатическими ОГМ был наиболее высоким (достоверно выше, чем у пациентов с глиобластомами; p = 0,0412). Полученные данные согласуются с результатами [14, 16], показавшими возможность использовать соотношение Нф/Лф для прогноза клинического течения различных видов рака. Значения соотношения Тр/Лф повышались с увеличением степени анаплазии глиомы. Отмечены достоверные различия между соотношениями Тр/Лф при глиобластомах и астроцитомах фибриллярно-протоплазматических (p = 0,0432). В связи с этим показатель Тр/Лф можно использовать как дополнительный критерий оценки степени анаплазии глиомы и степени злокачественности. Необходимо также подчеркнуть, что наибольшее значение данного показателя отмечено при метастатических опухолях.

Соотношение Тр/Нф имело достоверно меньшие значения у больных глиобластомами (42,8 ± 3,5) и метастатическими опухолями (46,9 ± 9,2) по сравнению с лицами группы сравнения (65,9 ± 5,1; p < 0,01). Снижение соотношения Тр/Нф происходило за счет достоверного повышения абсолютного содержания Нф у больных с глиобластомами (p = 0,0155) и метастатическими опухолями (p = 0,0095) (см. табл. 1, 2). Тр взаимодействуют с Нф, используя различные механизмы, формируют тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы, которые секретируют серотонин, индуцируют Р селектин на поверхности Тр; молекулы адгезии ICAM и αvβ3 на эндотелиальных клетках. Эти факты свидетельствуют о роли указанного взаимодействия в формировании воспалительного микроокружения опухоли [15]. В связи с этим показатель Тр/Нф может характеризовать значение и интенсивность системных воспалительных реакций в патогенезе опухолевой болезни ГМ у конкретного больного.

В послеоперационный период у больных ОГМ количество Тр достоверно не изменялось, отмечена лишь незначительная тенденция к его снижению у больных глиобластомами и метастатическими ОГМ. Содержание Л увеличивалось и примерно в 2 раза превышало этот показатель в группе сравнения (табл. 3). Абсолютное содержание Нф было увеличено практически у всех больных ОГМ, по сравнению с контрольной группой, что может указывать на усиление воспалительных реакций, относящихся к системе врожденного иммунитета. Абсолютное содержание Лф имело тенденцию к снижению при злокачественных ОГМ (глиобластомы и метастатические опухоли) и достоверно увеличивалось у больных доброкачественными ОГМ (астроцитомы фибриллярно-протоплазматические). В послеоперационный период относительное содержание Лф достоверно снижалось у больных злокачественными глиомами и метастатическими опухолями и достоверно увеличивалось у больных астроцитомами, что косвенно может указывать на некоторую активацию после хирургического удаления опухоли реакций адаптивного иммунного ответа у больных доброкачественными ОГМ (см. табл. 3).

Показатель соотношения Нф/Лф достоверно возрастал у больных с глиобластомами и имел четкую тенденцию к повышению у пациентов с метастатическими ОГМ (см. табл. 2, табл. 4). Эти дан-

ные показывают, что в послеоперационный период у больных злокачественными ОГМ активируются воспалительные реакции, относящиеся к врожденному иммунитету, и снижается активность реакций адаптивного иммунитета. С повышением степени анаплазии глиомы увеличивался в послеоперационный период показатель соотношении Тр/Лф. Наибольшее значение этого показателя отмечали при метастатических ОГМ. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования показателя соотношения Тр/Лф как дополнительного критерия оценки степени анаплазии и степени злокачественности ОГМ. Показатель соотношения Тр/Нф, напротив, достоверно снижался при злокачественных глиомах и метастатических ОГМ и в определенной мере интегрально отражал роль и уровень воспалительных реакций в патогенезе опухолевой болезни у конкретного больного (см. табл. 4). Таким образом, в послеоперационный период у больных со злокачественными ОГМ активируются реакции врожденного иммунитета и угнетаются реакции адаптивного иммунитета.

Воспаление — результат молекулярной активности инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, включая продукцию растворимых факторов, которые способствуют пролиферации, выживанию и ограничивают апоптоз ОК, способствуя гиперметилированию опухолевых супрессоров и проапоптотических генов [17–19]. Интенсивность и роль воспалительных реакций (их в определенной мере отражают соотношения Тр/Нф, Нф/Лф) в патогенезе опухолевой болезни постулированы при злокачественных опухолях различных тканей [17, 19, 20].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при наиболее злокачественных ОГМ (первичных и метастатических) в ПК больных отмечаются однотипные и однонаправленные изменения: лейкоцитоз и нейтрофилез и достоверное снижение процентного содержания Лф, что совпадает с данными, полученными при раковых опухолях различного происхождения [17, 19, 20]. В патогенезе развития метастазов определенную роль играют Тр. При системном метастатическом процессе отмечают тромбоцитоз свыше $400 \cdot 10^9$/л [16]. Нами не выявлено повышения абсолютного содержания Тр в ПК у больных с метастатическими ОГМ в дооперационный период, однако соотношение Тр/Лф у этих больных достоверно выше, чем у пациентов с глиобластомами. В то же время у больных с глиобластомами указанный показатель был достоверно выше, чем у лиц с доброкачественными глиомами. Соотношение Нф/Лф повышалось с возрастанием степени анаплазии ОГМ. При метастатических ОГМ этот показатель был достоверно выше, чем при глиобластомах. Таким образом, при метастатических ОГМ и при первичных злокачественных глиомах в ПК отмечаются однотипные и однонаправленные изменения, заключающиеся в активации гранулоцитарного ростка кроветворения и подавлении лимфоцитарного, что может косвенно указывать на интенсивность воспалительных реакций. Исходя из полученных данных, последняя при метастазах в ГМ достоверно выше, чем при первичных злокачественных ОГМ.

Активация гранулоцитопоэза и снижение лимфопоэза при наиболее злокачественных опухолях в определенной степени может отражать переход гемопоэза (как при метастатических, так и при глиальных опухолях) на ранние онтогенетические стадии кроветворения. Известно, что в эмбриогенезе имеет место более ранняя активация клеток и сигнальных путей, относящихся к системе врожденного иммунитета. Так, ранний врожденный иммунный ответ осуществляется за счет активации взаимодействия TIR (Toll/IL-1) домена с адаптерным протеином MyD88 (myeloid differentiation protein). В онтогенезе прогениторные эритромиелоидные клетки желточного мешка дифференцируются в микроглиальные клетки, периваскулярные макрофаги и макрофаги хориоидального сплетения [6, 8, 21, 22].

ВЫВОДЫ

1. У больных со злокачественными ОГМ — первичными (глиобластомами) и вторичными (метастазами злокачественных опухолей различных органов и тканей) — в дооперационный период установлены однотипные и однонаправленные изменения абсолютного содержания Л и Нф, повышение соотношения Нф/Лф, снижение соотношения Тр/Нф. Перечисленные изменения могут указывать на повышение активности воспалительных реакций пропорционально увеличению степени анаплазии ОГМ.

2. Интенсивность воспалительных реакций при метастатических ОГМ (в частности соотношение Нф/Лф) достоверно выше, чем при глиобластомах в дооперационный период.

3. Соотношение Тр/Лф увеличивается с повышением степени анаплазии ОГМ и может служить дополнительным критерием степени их злокачественности.

4. После оперативного вмешательства у больных с ОГМ возрастают по сравнению с дооперационным периодом показатели, косвенно отражающие активацию реакций врожденной системы иммунитета.

5. Уровень лимфоцитов в ПК в послеоперационный период снижается по сравнению с дооперационным, что свидетельствует как об отсутствии восстановления в системе адаптивных, специфических иммунных реакций после операции, так и о разнонаправленном (стимулирующем или супрессивном) влиянии опухолевого процесса при первичных и вторичных злокачественных ОГМ на врожденный и приобретенный иммунитет организма.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Lowery FJ, Yu D.** Brain metastasis: unique challenges and open opportunities. Biochim Biophys Acta 2017; **1867** (1): 49–57.
2. **Franchino F, Rudà R, Soffietti R.** Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain. Front Oncol 2018; **8**: 161.
3. **Lisyaniy NI, Gnedkova IA, Gnedkova MA, *et al.*** The peculiarities of cellular compoud and functions of the ifiltration of gliomas of different degrees of anaplasia. Oncology 2917; **19** (1): 5–10 (in Russian).
4. **Gnedkova IA, Lisyaniy NI, Shmeleva AA, *et al.*** Ratio of innate and adaptive immunity cells in peripheral blood in patients with brain tumors. Oncology 2018; **20** (1): 28–33 (in Russian).
5. **Wasilewski D, Priego N, Fustero-Torre C, Valiente M.** Reactive astrocytes in brain metastasis. Front Oncol 2017; **11** (7): 298.
6. **Matias D, Balça-Silva J, da Graça G, *et al*.** Microglia/astrocytes–glioblastoma crosstalk: crucial molecular mechanisms and microenvironmental factors. Front Cell Neurosci 2018; 12: 235.
7. **Dai W, Zhu H, Chen G, *et al.*** Orchestration of the crosstalk between astrocytes and cancer cells affects the treatment and prognosis of lung cancer sufferers with brain metastasis. J Thorac Dis 2016**; 8** (11): E1450–4.
8. **Comen EA, Bowman RL, Kleppe M.** Underlying causes and therapeutic targeting of the inflammatory tumor microenvironment front cell. Dev Biol. 2018; **6**: 56.
9. **Gril B, Paranjape AN, Woditschka S, *et al*.** Reactive astrocytic S1P3 signaling modulates the blood-tumor barrier in brain metastases. Nat Commun 2018; **9** (1): 2705.
10. **Zhao, H. Chen, Q, Alam A, *et al.*** The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour Cell Death Dis 2018 **9** (3): 356.
11. **Manini I, Caponnetto F, Bartolini A, *et al.*** Role of microenvironment in glioma invasion: what we learned from *In Vitro* models. Int J Mol Sci 2018; **19** (1): 147.
12. **Sevenich L.** Brain-resident microglia and blood-borne macrophages orchestrate central nervous system inflammation in neurodegenerative disorders and brain cancer. Front Immunol 2018; **9**; 697.
13. **Lorentzen A, Becker PF, Kosla J, *et al.*** Single cell polarity in liquid phase facilitates tumour metastasis. Nat Commun 2018; **9**: 887. Published online 2018 Feb 28.
14. **Liu CN, Chang CY, Hsueh K-W, *et al.*** Migration/invasion of malignant gliomas and implications for therapeutic treatmentInt. J Mol Sci 2018; **19** (4): 1115.
15. **Schernberg A, Mezquita L, Boros A, *et al.*** Neutrophilia as prognostic biomarker in locally advanced stage III lung cancer. PLoS One 2018; **13** (10): e0204490.
16. **Franco AT, Corken A, Ware J.** Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. Blood 2015; **126** (5): 582–8.
17. **Faria SS, Fernandes Jr PC, Silva MJB, *et al.*** The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. Ecancermedicalscience. 2016; 10: 702.
18. **Redmer T.** Deciphering mechanisms of brain metastasis in melanoma — the gist of the matter. Mol Cancer 2018; **17**: 106.
19. **Willik KD, Koppelmans V, Hauptmann M, *et al.*** Inflammation markers and cognitive performance in breast cancer survivors 20 years after completion of chemotherapy: a cohort study Breast Cancer Res 2018; **20**: 135.
20. **Wang PF, Meng Z, Song HW, *et al.*** Preoperative changes in hematological markers and predictors of glioma grade and survival. Front Pharmacol 2018; **9**: 886.
21. **Vallée A, Lecarpentier Y.** Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/β-Catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis. Front Immunol. 2018; **9**: 745.
22. **Hai L, Zhang Ch, Li T, *et al.*** Notch is a prognostic factor that is distinctly activated in the classical and proneural subtype of glioblastoma and that promotes glioma cell survival via the NFkβ-p65 pathway. Cell Death Dis 2018. doi.: 10.10 38/s 41419-017-0119-z.

СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ КЛІТИН ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ПРИ МЕТАСТАТИЧНИХ І ПЕРВИННИХ ПУХЛИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

М.І. Лісяний, І.О. Гнєдкова, А.А. Шмельова, В.В. Васлович, В.О. Федірко, А.М. Лісяний, М.О. Гнєдкова

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

Резюме. ***Мета:*** *вивчити вміст лейкоцитів (Л), нейтрофілів (Нф), лімфоцитів (Лф) і тромбоцитів (Тр) у периферичній крові (ПК) (як показників вродженої та адаптивної імунної відповіді й системного запалення) у хворих із первинними гліальними і вторинними метастатичними пухлинами головного мозку (ПГМ) в доопераційний та післяопераційний періоди.* ***Об'єкт і методи:*** *вивчені показники ПК у 56 хворих зі первинними ПГМ (40 гліобластом, 16 доброякісних ПГМ) і у 18 хворих із метастазами в головному мозку злоякісних новоутворень різної локалізації. Визначення показників ПК проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі MINDRAY BC-3000 plus. Встановлювали абсолютний вміст Тр, Л, Нф і Лф, співвідношення Тр/Лф і Тр/Нф, а також відносний вміст і співвідношення Нф/Лф.* ***Результати:*** *у хворих із гліобластомами та метастатичними пухлинами в доопераційний період в ПК підвищено абсолютний вміст Л і Нф, знижено абсолютний вміст Лф, вміст Тр достовірно не змінено. Збільшення співвідношень Нф/Лф і Тр/Лф, а також зниження співвідношень Тр/Нф пропорційні підвищенню ступеня анаплазії пухлин. У післяопераційний період у хворих із ПГМ непрямі показники інтенсивності запальних реакцій (лейкоцитоз, нейтрофільоз) зростають порівняно з передопераційним періодом, водночас знижується вміст Лф.* ***Висновки:*** *у хворих зі злоякісними ПГМ — первинними (гліобластоми) і вторинними (метастази) в доопераційний період встановлено однотипні й односпрямовані зміни в ПК, більш інтенсивні при метастатичних пухлинах. Виявлені зміни можуть опосередковано вказувати на підвищення активності запальних реакцій пропорційно збільшенню ступеня анаплазії ПГМ і пригніченню реакцій адаптивної імунної відповіді. Співвідношення Тр/Лф може служити додатковим критерієм ступеня злоякісності ПГМ. Зростання показників, що характеризують вроджену систему імунітету, паралельне зі зниженням рівня Лф, може свідчити про різноспрямований (стимулюючий чи супресивний) вплив на вроджений і набутий імунітет злоякісних ПГМ (як первинних, так і вторинних) і пов'язаного з ними оперативного лікування.*

Ключові слова: гліобластома, астроцитома фібрилярно-протоплазматична, метастази в головному мозку, периферична кров, тромбоцити, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити.

RATIOS OF CELLS RELATING TO INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM IN SECONDARY (METASTATIC) AND PRIMARY GLIAL CEREBRAL TUMORS

N.I. Lisianyi, I.A. Gnedkova, A.A. Shmeleva, V.V. Vaslovich, V.O. Fedirko, A.N. Lisianyi M.A. Gnedkova

SI «Romodanov Neurosurgery Institute, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. ***Objective:*** *of investigations was to study the content of leukocytes (L), neutrophils (Nph), lymphocytes (Lym) and platelets (Plt) in the peripheral blood (PB) (as indicators of the innate and acquired immune response and systemic inflammation) in patients with primary glial and secondary metastatic cerebral tumors in preoperative and postoperative periods.* ***Object and methods:*** *PB indicators were studied in 56 patients having primary glial (40 glioblastoms, 16 benign cerebral tumors) and 18 secondary metastatic cerebral tumors of different localization. PB values were evaluated on automatic hematologic analyzer MINDRAY BC-3000 plus. Absolute platelet Plt, Nph and Lym counts were determined as well as the ratios of Plt/Lym, Plt/Nph, and percentage ratio of Nph/Lym were established.* ***Results*****:** *in patients with glioblastomas and metastatic tumors in the preoperative period in the PB, the absolute content of L and Nf was increased, the absolute content of Lf was reduced, the Tr content was not significantly changed. An increase in the Nf/Lf and Tr/Lf ratios, as well as a decrease in the Tr/Nf ratios, is proportional to the increase in the degree of tumor anaplasia. In the postoperative period in patients with cerebral tumors, indirect indicators of the intensity of inflammatory reactions (leukocytosis, neutrophilia) increase in comparison with the preoperative period, while the content of Lf decreases.* ***Conclusions:*** *in patients with cerebral malignant tumors — primary (glioblastomas) and secondary (metastases) in the preoperative period, the same type and unidirectional changes in PB, more intense with metastases, were established. The revealed changes may indirectly indicate an increase in the activity of inflammatory reactions in proportion to the increase in the degree of anaplasia of the cerebral tumors and the suppression of the reactions of the adaptive immune response. The ratio Tr/Lf can serve as an additional criterion for the degree of malignancy of cerebral tumors. An increase in the indices characterizing the innate immune system, parallel with a decrease in Lf level, may indicate a multidirectional (stimulating or suppressive) effect on the innate and acquired immunity of cerebral malignant tumors (both primary and secondary) and related surgical treatment.*

Key Words: glioblastoma, astrocytoma, fibrillar-protoplasmic, metastases to the brain, peripheral blood, platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes.

Адрес для переписки:
Лисяный Н.И.
04050, Киев, ул. Майбороды, 32
ДУ «Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова»
E-mail: nimm.neuro@gmail.com

Получено: 19.04.2019