

О.М. Лісяний, Л.М. Бельська, А.О. Лісяний, А.І. Ключников, Л.А. Кот, Н.В. Паламарчук

Зміни рівня нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові при первинних та повторних операціях у хворих з пухлинами головного мозку

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

Одержано 1.06.2022

Прийнято до друку 7.07.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28722

Вступ. У пацієнтів з пухлинами головного мозку, особливо зі злоякісною гліомою IV ступеня анаплазії, як і у хворих на злоякісні пухлини іншого походження та гістогенезу, існує дисбаланс у складі різних субпопуляцій імунних клітин, що призводить до специфічної протипухлинної імуносупресії. Для комплексної клінічної оцінки злоякісності пухлин, характеру імунних порушень та прогнозування наслідків рекомендовано використовувати визначення як абсолютного вмісту, так і відносного рівня абсолютних значень цих імунних клітин у крові, а саме: відношення тромбоцитів до нейтрофілів (т/н), абсолютних значень тромбоцитів до лімфоцитів (т/л) та нейтрофілів до лімфоцитів (н/л), які інтегрально відображають зміни окремих показників вродженого і набутого імунітету. Метою роботи було визначення вмісту лімфоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів у крові при первинних оперативних втручаннях та продовженні росту при різних за гістогенезом та анаплазією пухлинах головного мозку. **Матеріал і методи досліджень.** Досліджено історії хвороб 138 хворих з пухлинами головного мозку на етапах лікування, а саме до операції та перед повторною операцією. Із них первинно прооперовано 71 пацієнта з гліальними пухлинами різного ступеня анаплазії — 40 хворих з гліобластомами (IV ступеня анаплазії), 15 осіб з анапластичними астроцитомами (III ступеня анаплазії), 16 пацієнтів з дифузними астроцитомами (I ступеня анаплазії) та 25 хворих з менінгіомами та 18 осіб з аденомами гіпофіза. 24 пацієнти були оперовані повторно при продовженні росту пухлини через 1–5 років після першої операції. Визначення показників периферичної крові проводилося на автоматичному гематологічному аналізаторі Mindray 3000 plus. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за програмою Statistika 8 з визначенням середнього арифметичного і квадратичного відхилення ($m \pm d$) та t -критерію Стьюдента ($p < 0,05$). **Результати дослідження.** При злоякісних гліальних пухлинах (гліобластомах та анапластичних астроцитоммах) достовірно підвищуються відносні показники рівня н/л в порівнянні з доброякісними пухлинами, що вказує на різнонаправлену дію пухлинних чинників на імунітет, а саме: на стимуляцію продукції нейтрофілів та гальмування утворення лімфоцитів. При продовженні росту та рецидивах різних за гістогенезом пухлин мозку змінюється баланс у складі імунних клітин у периферичній крові. Так, при злоякісних пухлинах гліальної походження зміна рівня н/л зберігається, як і при первинних операціях, тоді як при доброякісних астроцитоммах величина індексу н/л збільшується і наближається до показників, що відзначаються при злоякісних пухлинах. Індекс відношення рівня імунних клітин периферичної крові, а саме н/л, більшою мірою, ніж відношення т/л чи т/н відтворює стан вродженого і набутого імунітету пацієнтів. **Висновки.** Індекс відношення рівня імунних клітин периферичної крові, а саме н/л, дозволяє рекомендувати його використання у клініці як додаткового показника стану хворого, ступеня анаплазії пухлин головного мозку та, можливо, для прогнозу пухлинного процесу, а також указує на напрямки корекції порушень в окремих ланках імунітету.

Ключові слова: пухлина головного мозку; ступінь анаплазії; лімфоцити; нейтрофіли; тромбоцити.

ВСТУП

Пухлини головного мозку різняться за ступенем злоякісності, серед них гліальні становлять більше половини всіх новоутворень головного мозку. Так, гліоми IV ступеня анаплазії, або гліобластоми, мають дуже агресивний перебіг, середня виживаність таких хворих становить 12,2–18,2 міс, і менше 5% пацієнтів живуть більше 5 років від часу встановлення діагнозу [1, 2]. Гліоми II ступеня анаплазії зазвичай є менш агресивними пухлинами з дуже варіабельним клінічним перебігом. Деякі з них розвиваються повільно, тоді як інші швидко, протягом декількох місяців чи року трансформуються в більш злоякісну форму — гліобластоми [1, 3]. Механізми такої трансформації та природа злоякісних гліальних пухлин до кінця ще не вивчені і часто пов'язані з генетичними змінами в клітинах та порушеннями в імунних реакціях.

У пацієнтів з гліальними пухлинами, особливо зі злоякісною гліомою IV ступеня анаплазії, як і у хворих на злоякісні пухлини іншого походження та гістогенезу, існує дисбаланс у складі різних субпопуляцій імунних клітин, що призводить до специфічної протипухлинної імуносупресії. Ця імуносупресія може бути змовлена надмірною секрецією клітинами гліоми розчинних факторів [4–6], що спричиняють накопичення в пухлинній імуносупресивних імунних клітин, таких як регуляторні Т-клітини, міелоїдні супресорні клітини, нейтрофіли.

Серед різних імунних та інших клітин, що входять до складу пухлинного вогнища гліоми, виникають функціональні зміни, які гальмують імунну відповідь та підсилюють імуносупресію. Важливу роль у мікрооточенні злоякісних гліом відіграють, крім лімфоцитів, інші імунні клітини, зокрема макрофаги, тромбоцити, особливо нейтрофіли [7–10]. Останні, як відомо, належать до клітин вродженого імунітету, донедавна вважалися простими спостерігачами у стромі пухлини, а їх роль в онкогенезі ґрунтовно почали вивчати в останні десять років. Якщо раніше нейтрофіли в основному розглядалися як клітини першої лінії захисту організму переважно з антимікробними функціями, то наразі доведена їх певна роль у регуляції імунної відповіді і онкогенезу [9]. Нейтрофіли стали розглядатися як клітини з пухлинностимулювальною, «протуморогенною» активністю, оскільки при багатьох видах раку визначається підвищений рівень нейтрофілів за зниженого вмісту лімфоцитів у периферичній крові, і це пов'язано з несприятливим прогнозом захворювання [11, 12]. Нейтрофіліоз асоційований з несприятливим прогнозом при різних типах раку, таких як рак легені, меланома, ниркова карцинома та ін. [13, 14]. Це сформувало гіпотезу про те, що наявність великої кількості нейтрофілів у крові або в пухлинній тканині при злоякісних новоутвореннях є показником онкостимуляції та прогресування росту пухлин [15, 16]. Залежно від фенотипу нейтрофіли,

подібно до макрофагів, що інфільтрують пухлини, можна класифікувати як Н1 або Н2. Клітини Н1 виконують прозапальну та протипухлинну функції і, навпаки, клітини Н2 проявляють протуморозгенну активність [9, 15]. Відомо, що тромбоцити активно стимулюють ріст пухлини, дисемінацію й ангіогенез, а також супресію імунної відповіді [17, 18]. Показано, що тромбоцитоз понад $>400 \cdot 10^9/\text{л}$ супроводжується скороченням періоду ремісії у хворих на рак стравоходу, тоді як вміст тромбоцитів $<205 \cdot 10^9/\text{л}$ характеризується вищою 5-річною виживаністю цих хворих [18].

Для комплексної клінічної оцінки злоякісності пухлин, характеру перебігу захворювання та прогнозування рекомендовано [17, 19–21] використовувати визначення не абсолютного вмісту цих імунних клітин у крові, а відношення (зіставлення) абсолютних значень між різними типами клітин, а саме: відношення тромбоцитів до нейтрофілів (т/н), абсолютних значень тромбоцитів до лімфоцитів (т/л) та нейтрофілів до лімфоцитів (н/л), які інтегрально відображають зміни окремих показників вродженого і набутого імунітету [22].

Водночас характер та динаміка змін у кількісному складі цих субпопуляцій імунних клітин, які циркулюють у периферичній крові, досліджені ще недостатньо, особливо з урахуванням гістогенезу, анаплазії та етапу лікування. Метою роботи було визначення вмісту лімфоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів у крові при первинних оперативних втручаннях та продовженні росту при різних за гістогенезом пухлинах головного мозку.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено історії хвороб 138 хворих з пухлинами головного мозку на різних етапах лікування, а саме: до операції та перед повторною операцією. Із них первинно прооперованих — 71 пацієнт з гліальними пухлинами різного ступеня анаплазії: 40 хворих з гліобластомами (IV ступеня анаплазії), 15 осіб з анапластичними астроцитомами (III ступеня анаплазії), 16 хворих з дифузними астроцитомами (I–II ступеня анаплазії), 25 пацієнтів з менингіомами і 18 осіб з аденомами гіпофіза; 24 хворих було прооперовано повторно у зв'язку з продовженням росту пухлини через 1–5 років після першої операції (6 — IV ступінь анаплазії, 12 — III ступінь анаплазії, 6 — з дифузними астроцитомами, 1 — II ступінь анаплазії). Усіх хворих було прооперовано в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період 2015–2018 рр. Діагноз встановлювали на підставі клінічних, нейровізуалізаційних обстежень хворих перед операцією і результатів гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, вилученого під час операції, за загальноприйнятою класифікацією пухлин головного мозку, яка використовується в патоморфологічному відділі ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» [3, 22]. Групу порівняння (контрольну)

становили 28 хворих з неонкологічними захворюваннями центральної нервової системи, які мали ознаки хронічних неврологічних захворювань (полірадікулоневрити, арахноенцефаліти, розсіяний склероз та ін.). Вік хворих з пухлинами мозку і пацієнтів групи порівняння становив 35–65 років. Усі хворі перед обстеженням дали письмову згоду на обстеження та використання цих даних у наукових дослідженнях, яка зберігається в історіях хвороби.

Дані щодо вмісту лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів (клітин вродженого й набутого імунітету) в периферичній крові брали з історій хвороби пацієнтів, яким проводили планове перед- і післяопераційне гематологічне обстеження. Визначення клінічних показників периферичної крові проводилося на автоматичному гематологічному аналізаторі Mindray 3000 plus. Для аналізу імунологічних показників з лабораторних гематологічних аналізів історій хвороб вибирали абсолютний і відносний вміст тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, а також розраховували відношення н/л, співвідношення т/л, відношення т/н [19, 21]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistika 8 з визначенням середнього арифметичного і квадратичного відхилення ($m \pm \delta$) та *t*-критерію Стьюдента ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльний аналіз отриманих даних, представлений в таблиці, показує, що в доопераційний період у хворих на гліоми виявляють різноспрямовані зміни концентрації імунних клітин у крові залежно від гістогенезу та ступеня анаплазії. При дифузних астроцитомах, які належать до I–II ступеня анаплазії, індекс н/л практично не змінювався та був подібним до показника групи порівняння. Водночас індекси т/н та т/л були дещо зниженими, але недостатньо в порівнянні з індексами в групах з менингіомою, аденомою гіпофіза та групою порівняння (контролю), що дозволяє стверджувати, що при дифузних астроцитомах не існує дисбалансу в кількості імунних клітин у периферичній крові та відсутній значний імуномодулювальний гальмівний чи стимулювальний вплив пухлин низького ступеня анаплазії на рівень досліджуваних клітин крові. Разом з тим при злоякісних гліомах III–IV ступеня анаплазії спостерігалися вірогідне підвищення індексів н/л та незначне зниження індексу т/н, що може бути пов'язане з істотним підвищенням рівня нейтрофілів та зменшенням кількості лімфоцитів у крові. Індекс рівня т/н був, навпаки, зниженим, а індекс т/л залишався в межах показника в групі порівняння (контролю). Отримані результати вказують на те, що лише при злоякісних пухлинах збільшується величина індексу н/л, яка свідчить про наявність дисбалансу в ланках імунної системи, а саме зростання кількості нейтрофілів та зменшення числа лімфоцитів у периферичній крові.

Таблиця. Абсолютний вміст та відношення клітин імунної системи в периферичній крові у хворих з пухлинами головного мозку різної гістоструктури при первинних та повторних операціях

Гістоструктура пухлини	Абсолютна кількість лімфоцитів $\cdot 10^9/\text{л}$	Абсолютна кількість нейтрофілів $\cdot 10^9/\text{л}$	н/л	т/л	т/н
Гліобластоми д/о (n=40)	1,9±0,13*	6,3±0,47**,**	4,0±0,41**	153,7±12,9*,**	42,8±3,53*,**
Гліобластоми п/р (n=13)	1,7±0,27	5,7±0,91*,**	4,1±0,75**	162,3±22,74**	53,8±7,16*,**
Анапластичні астроцитоми д/о (n=15)	2,0±0,20	5,6±0,81	3,1±0,5	141,2±14,5	53,8±6,11*
Анапластичні астроцитоми п/р (n=5)	1,6±0,29	5,0±0,73	4,0±1,27	160,9±39,04	51,5±16,15
Астроцитоми фібрилярно-про-топлазматичні д/о (n=16)	2,3±0,19**	5,4±0,92	2,4±0,46*	111,1±11,45**,**	54,6±6,37**
Астроцитоми фібрилярно-про-топлазматичні п/р (n=6)	1,8±0,69**	5,6±0,99	3,7±0,41*	123,0±23,24**,**	35,4±5,21**
Менингіоми д/о (n=25)	1,9±0,16	3,4±0,33	2,6±0,38**	119,9±11,93**	57,0±7,0**
Менингіоми п/р (n=5)	1,9±0,11	3,9±0,63	1,6±0,17**	91,8±8,93*	56,0±6,39*
Аденоми гіпофіза д/о (n=18)	1,9±0,11	3,9±0,63	2,5±0,63	124,5±8,54	72,5±8,0*
Аденоми гіпофіза п/р (n=4)	2,0±0,54	2,9±0,61	1,6±0,17**	91,8±8,93*	56,0±6,39*
Група порівняння (n=28)	1,68±0,07**	3,98±0,48**	2,18±0,20	131,17±5,96	65,9±5,1

Примітки: *Вірогідність різниці між однаковими показниками у хворих з пухлинами різної гістоструктури ($p < 0,05$), **вірогідність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Д/о – до операції; п/р – продовження росту.

Інші досліджені індекси, а саме т/н та т/л, суттєво не залежали від гістогенезу та ступеня анаплазії пухлин, хоча теж мали незначні коливання залежно від ступеня анаплазії. Так, при аденіомах гіпофіза та менінгіомах підвищувався показник т/н, а при гліобlastомах, навпаки, знижувався.

При рецидиві та продовженні росту пухлин дослідження перед повторною операцією рівня указаних показників виявило, що при всіх гліальних пухлинах, незалежно від ступеня анаплазії, спостерігається підвищення індексу н/л та зниження відношення т/н порівняно з групою контролю, що свідчить про збереження дисбалансу у складі імунних клітин у крові та розвиток його і при пухлинах низького ступеня анаплазії, а саме при фібрилярно-протоплазматичних та дифузних астроцитомах. Це може вказувати на те, що у цих доброякісних пухлинах відбулася певна трансформація в бік вищої злоякісності, що призвело через 1–2 роки до рецидиву та виконання повторних оперативних втручань. При аденомах гіпофіза та менінгіомах показник н/л фіксували на рівні, аналогічному такому в групі порівняння. Величини інших індексів практично не змінювалися при рецидивах пухлин.

Отримані в роботі результати щодо визначення індексу н/л у периферичній крові при пухлинах головного мозку певною мірою розкривають характер імунних зрушень при первинних операціях та продовженні росту лише при гліальних пухлинах, інші досліджувані індекси менш інформативні. Індекс н/л може слугувати певним простим лабораторним «маркером» ступеня злоякісності й особливостей порушень в імунній системі на етапах лікування. Величина індексу н/л опосередковано вказує на необхідність імунотерапевтичного лікування, яке має бути спрямовано на корекцію порушень окремо за вродженого (гальмування) та набутого (активація) імунітету при злоякісних пухлинах головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Вміст нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів у периферичній крові хворих залежить від гістогенезу та ступеня анаплазії гліальних пухлин головного мозку, а визначення відношення абсолютного вмісту цих клітин між собою може слугувати інформативним показником як порушень у вродженій та набутій ланках імунітету, так і ступеня анаплазії та, можливо, для прогнозу пухлинного процесу.

2. При злоякісних гліальних пухлинах (гліобlastомах та анапластичних астроцитомах) істотно підвищуються відносні показники н/л порівняно з доброякісними пухлинами, що вказує на різноманітну дію пухлинних чинників на імунітет, а саме на стимуляцію продукції нейтрофілів та гальмування утворення лімфоцитів, що може слугувати додатковим критерієм оцінки ступеня та характеру порушень в імунній системі при таких пухлинах.

3. При продовженні росту та рецидивах різних за гістогенезом пухлин головного мозку змінюється баланс у складі імунних клітин у периферичній крові. Так, при злоякісних пухлинах гліального походження зміни рівня н/л зберігаються на тому ж рівні, що і при первинних операціях, а при доброякісних астроцитомах величина індексу н/л збільшується й наближається до показників, що відзначаються при злоякісних пухлинах, а це дозволяє припускати, що і при цих типах новоутворень також існують пухлинні імуносупресивні чинники, але, ймовірно, їх вплив є меншим або ж відбувається зростання ступеня анаплазії цих пухлин після першої операції.

4. Індекс відношення рівня імунних клітин периферичної крові, а саме н/л, більшою мірою, ніж відношення т/л чи т/н відтворює стан вродженого й набутого імунітету у пацієнтів, що дозволяє рекомендувати його використання у клініці у якості додаткового показника для визначення стану хворого, ступеня анаплазії пухлин головного мозку та, можливо, для прогнозу розвитку пухлинного процесу, а також вказує на напрямок корекції порушень в окремих ланках імунної системи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми. Усі процедури, що виконані хворим під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики, Гельсінської декларації 1964 р. та поправкам до неї або аналогічним етичним стандартам.

Інформаційна згода. Усвідомлену та добровільну письмову згоду на участь у дослідженні отримано від кожного хворого.

Фінансування. Дослідження не мало спонсорської підтримки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Зоуля, Ю. А. (Ред.). (2007). В Гл. 9. *Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков.* (с. 307–382). Киев: УИПК «ЕксОб».
2. Зоуля, Ю. А. (Ред.). (2007). В Гл. 6. *Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков.* (с. 173–234). Киев: УИПК «ЕксОб».
3. Melin, B. S., Barnholtz-Sloan, J. S., Wrensch, M. R., Johansen, C., Il'yasova, D., Kinnersley, B., ... Bondy, M. L. (2017). Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nature Genetics*, 49(5), 789–794. doi: 10.1038/ng.3823.
4. Zagzag, D., Sahnikow, K., Chiriboga, L., Yee, H., Lan, L., Ali, M. A., ... Newcomb, E. W. (2005). Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Laboratory Investigation*, 85(3), 328–41. doi: 10.1038/labinvest.3700233.
5. Berghoff, A. S., Kiesel, B., Widhalm, G., Rajky, O., Ricken, G., Wöhrer, A., ... Wick, W. (2015). Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 17(8), 1064–105. doi: 10.1093/neuonc/nou307.
6. Nduom, E. K., Wei, J., Yaghi, N. K., Huang, N., Kong, L. Y., Gabrusiewicz, K., ... Heimberger, A. B. (2016). PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 18(2), 195–205. doi: 10.1093/neuonc/nov172.
7. Glass, R., & Synowitz, M. (2014). CNS macrophages and peripheral myeloid cells in brain tumours. *Acta Neuropathologica*, 128(3), 347–362. doi: 10.1007/s00401-014-1274-2.
8. Pyonteck, S. M., Akkari, L., Schuhmacher, A. J., Bowman, R. L., Sevenich, L., Quail, D. F., ... Joyce, J. A. (2013). CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nature Medicine*, 19(10), 1264–1272. doi: 10.1038/nm.3337.
9. Лисяний, Н. И., & Лисяний, А. А. (2018). Нейтрофилы и Онкогенез. *Клінічна онкологія*, 8(1): 40–45.
10. Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 11(8), 519–531. doi: 10.1038/nri3024.
11. Shen, M., Hu, P., Donskov, F., Wang, G., Liu, Q., & Du, J. (2014). Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(6), e98259. doi.org/10.1371/journal.pone.0098259.
12. Templeton, A. J., McNamara, M. G., Seruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Osain, A., ... Amir, E. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(6), dj1124. doi: 10.1093/jnci/dju124.
13. Atzpodien, J., & Reitz, M. (2008). Peripheral blood neutrophils as independent immunologic predictor of response and long-term survival upon immunotherapy in metastatic renal-cell carcinoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 23(1), 129–134. doi: 10.1089/cbr.2007.0429.
14. Bellocq, A., Antoine, M., Flahault, A., Philippe, C., Crestani, B., Bernaudin, J. F., ... Cadranel, J. (1998). Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *The American Journal of Pathology*, 152(1), 83–92.
15. Brandau, S., Dumitru, C. A., & Lang, S. (2013). Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. *Seminars in Immunopathology*, 35(2), 163–176. doi: 10.1007/s00281-012-0344-6.
16. Almand, B., Clark, J. I., Nikitina, E., van Beynen, J., English, N. R., Knight, S. C., ... Gabrilovich, D. I. (2001). Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *Journal of Immunology*, 166(1), 678–689. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
17. Li, Z., Yang, F., Dunn, S., Gross, A. K., & Smyth, S. S. (2011). Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. *Thrombosis Research*, 127(3), 184–188. doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.010.
18. Mentzer, D. G., Tucker, S. C., Kopetz, S., Sood, A. K., Crissman, J. D., & Honn, K. V. (2014). Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer and Metastasis Reviews*, 33(1), 231–269. doi: 10.1007/s10555-014-9498-0.
19. Han, S., Liu, Y., Li, Q., Li, Z., Hou, H., & Wu, A. (2015). Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC Cancer*, 15, 617. doi: 10.1186/s12885-015-1629-7.
20. Auezova, R., Ryskeldiev, N., Doskaliyev, A., Kuanyshev, Y., Zhetspisbaev, B., Aldiyarova, N., ... Auezova, L. (2016). Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *OncoTargets and Therapy*, 9, 6111–6117. doi: 10.2147/OTT.S113606.
21. Bambury, R. M., Teo, M. Y., Power, D. G., Yusuf, A., Murray, S., Battley, J. E., ... O'Reilly, S. (2013). The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, 114(1), 149–154. doi: 10.1007/s11060-013-1164-9.
22. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ... Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

Changes in the level of neutrophils, lymphocytes in the peripheral blood in primary and secondary operations for brain tumors

O.M. Lisyany, L.M. Belskaya, A.O. Lisyany, A.I. Klyuchnikov,
L.A. Kot, N.V. Palamarchuk

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov
NAMS of Ukraine»

Summary. Abstract. In patients with brain tumors, especially with malignant glioma grade IV anaplasia, as well as patients with malignant tumors of other origin and histogenesis, there is an imbalance in different subpopulations of immune cells, leading to specific antitumor immunosuppression. For a comprehensive clinical assessment of tumor malignancy, the nature of immune disorders and prediction of consequences, it is recommended to use the definition of both absolute content and relative level of absolute values of these immune cells in the blood, namely the ratio of platelets to neutrophils (Tr/Nf), (Tr/Lf) and neutrophils to lymphocytes (Nf/Lf) which integrally reflect changes in individual indicators of innate and acquired immunity. **The aim** of the study was to determine the content of lymphocytes, neutrophils and platelets in the blood during primary surgery and prolonged growth in different histogenesis and anaplasia of brain tumors. **Material and methods of research.** The case histories of 138 patients with brain tumors at the stages of treatment, namely before surgery and before reoperation, were studied. Of these, 71 patients with glial tumors of various degrees of anaplasia were initially operated on — 40 patients with glioblastomas (IV degree of anaplasia), 15 patients with anaplastic astrocytomas (III degrees of anaplasia), 16 patients with diffuse astrocytomas (I–2 degrees of anaplasia) and 25 patients with meningiomas and 18 patients with pituitary adenomas. 24 patients were re-operated with continued growth 1–5 years after the first operation. Peripheral blood parameters were determined on an automatic hematology analyzer Mindray 3000 plus. Statistical processing of the results was performed according to the program Statistika 8 with the determination of the arithmetic mean and square

deviation ($m \pm \delta$) and *t*-Student's index ($p < 0,05$). **Research results.** Malignant glial tumors (glioblastomas and anaplastic astrocytomas) significantly increase the relative levels of Nf/Lf compared with benign tumors, which indicates a different effect of tumor factors on immunity, namely the stimulation of neutrophil production and inhibition of lymphoma formation. With prolonged growth and recurrence of different histogenesis of brain tumors changes the balance in the composition of immune cells in the peripheral blood. Thus, in malignant tumors of glial origin, changes in the level of Nf/Lf persists as in primary operations, while in benign astrocytomas, the value of the Nf/Lf index increases and approaches the values observed in malignant tumors. The index of the ratio of peripheral blood immune cells, namely Nf/Lf, more than the ratio of platelets to lymphocytes or neutrophils reproduces the state of innate and acquired immunity of patients. **Conclusions.** The index of the ratio of peripheral blood immune cells, namely Nf/Lf, allows us to recommend its use in the clinic as an additional indicator of the patient's condition, the degree of anaplasia of brain tumors and possibly to predict the tumor process.

Key words: brain tumors; degree of anaplasia; lymphocytes; neutrophils; platelets.

Адреса для листування:

Лісяний Микола Іванович

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

04050 Київ, вул. П. Майбороди, 32

E-mail: nimun.neuro@gmail.com

Correspondence:

Lisyany Mykola

32 P. Mayborody str., Kyiv 04050

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS
of Ukraine»

E-mail: nimun.neuro@gmail.com