

## ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

© 2019 г. К. А. Чемодакова\*, Б. В. Мартынов, И. А. Сухина,  
В. Ю. Никитин, А. М. Иванов

\*E-mail: Larana@yandex.ru

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 26.03.2019

У 58 пациентов с глиомами головного мозга различной степени злокачественности проведено иммунологическое исследование периферической крови. До хирургического лечения у больных с глиомами низкой степени злокачественности low-grade (grade II) наблюдалось более высокое ( $p < 0,05$ ) количество общих Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) и НК-клеток ( $CD3^-CD56^+$ ) по сравнению с пациентами с глиомами высокой степени злокачественности high-grade (grade III, IV). В послеоперационном периоде в группе больных глиомами low-grade произошло увеличение популяции цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ), а у больных глиомами high-grade — популяции Т-киллеров ( $CD3^+CD56^+$ ) и Т-reg ( $CD3^+CD4^+CD25^{bright}$ ). Полученные данные свидетельствуют о повышении активности цитотоксического Т-клеточного ответа у больных глиомами low-grade и устойчивой противоопухолевого иммунного ответа у больных глиомами high-grade после хирургического лечения.

**Ключевые слова:** глиома, низкая степень злокачественности, высокая степень злокачественности, иммунофенотипирование, Т-лимфоциты, НК-клетки

DOI: 10.31857/S102872210006996-0

**Адрес:** Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, кафедра нейрохирургии, Чемодакова Ксения Андреевна, Тел.: 8 (981) 780-65-19; **E-mail:** Larana@yandex.ru

**Авторы:**

**Чемодакова К. А.**, преподаватель кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

**Мартынов Б. В.**, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

**Сухина И. А.**, к.б.н., преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

**Никитин В. Ю.**, д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией центра клинической лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

**Иванов А. М.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на достижения лучевой и химиотерапии в современной нейро-

онкологии, результаты лечения глиом остаются неудовлетворительными, что приводит к необходимости поиска новых вариантов лечения. Понимание иммунобиологии глиальных новообразований головного мозга необходимо для выработки иммунотерапевтического подхода к комбинированному лечению глиом [1, 2].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 пациентов с глиальными опухолями головного мозга различной степени злокачественности, проходивших лечение в клинике нейрохирургии ВМедА им. С. М. Кирова в период с 2015 г. по ноябрь 2016 г. Взятие крови проводили в день выполнения оперативного вмешательства и на седьмые сутки после него. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови (ПК) осуществляли на проточном цитометре «Cytomics FC500» (фирма «Beckman Coulter», США) с использованием комбинаций прямых моноклональных антител.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным прогностическим критерием у больных с глиомами является гистологический диагноз и степень злокачественности опухоли в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г.: группа grade II (диффузные глиомы) – 19 чел. (33%); группа grade III (анапластические глиомы) – 21 чел. (36%); группа grade IV (глиобластомы) – 18 чел. (31%). Оценка Т-клеточного звена в зависимости от степени злокачественности и проведенного хирургического лечения выявила следующие изменения. До хирургического вмешательства, на фоне общего лейкоцитоза, средние значения абсолютного количества общих Т-лимфоцитов у больных группы grade II превышали верхние границы нормы и статистически значимо были выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группами high-grade. В послеоперационном периоде абсолютное количество Т-клеток в группе grade II снизилось в 1,6 раза, что свидетельствует об ответной реакции Т-клеточного звена иммунитета у данной группы пациентов на проведенное лечение. Количественный анализ основных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов/индукторов  $CD3^+CD4^+$  и цитотоксических Т-лимфоцитов  $CD3^+CD8^+$  у пациентов во всех группах до хирургического вмешательства выявил увеличение соотношения Т-хелперов к Т-ЦТЛ ( $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ ) и резкое снижение данного показателя после хирургического вмешательства относительно минимальных нормальных значений ( $p < 0,05$ ). У больных grade II глиомами и количество Т-хелперов при первичном обследовании было выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов high-grade глиомами. После проведенного хирургического лечения отмечалось снижение соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет небольшого увеличения абсолютного числа ЦТЛ. При этом статистически значимое повышение данной популяции ( $p < 0,05$ ) наблюдалось только у больных с low-grade глиомами головного мозга.

Таким образом, проведенные исследования основных популяций Т-клеток установили, что у больных с глиомами низкой степени злокачественности в дооперационном периоде наблюдается более высокое количество общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов, по сравнению с пациентами с high-grade глиомами. Исследование малых субпопуляций Т-лимфоцитов – Т-киллеров  $CD3^+CD56^+$  (НКТ-клетки) и регуляторных Т-клеток  $CD3^+CD4^+CD25^{high}$  (Т-reg), показало, что у пациентов с глиомами high-grade как до опе-

рации, так и в послеоперационном периоде наблюдались более высокие значения ( $p < 0,05$ ) абсолютного числа Т-киллеров, экспрессирующих маркеры НК-клеток [3, 4]. У пациентов группы grade IV по сравнению с другими группами на дооперационном этапе отмечалось более высокое ( $p < 0,05$ ) процентное содержание Т-reg, обладающих иммуносупрессивной функцией, что вероятнее всего является причиной подавления цитотоксического ответа. Исследование НК-клеток показало, что в дооперационном периоде у пациентов с диффузными астроцитомами по сравнению с пациентами с high-grade глиомами, отмечается более высокое ( $p < 0,05$ ) содержание данной популяции. На 7-е сутки после хирургического лечения у пациентов с диффузными астроцитомами и анапластическими глиомами выявлено снижение относительного количества НК-клеток в 2,2 и 1,4 раза, соответственно, что вероятно связано с их миграцией в зону оперативного вмешательства.

## ВЫВОДЫ

Во всех группах пациентов с глиомами в дооперационном периоде выявляется дисбаланс в содержании основных субпопуляций Т-клеток за счет преобладания Т-хелперов/индукторов. В дооперационном периоде у больных с глиомами grade II наблюдается активация Т-клеточного звена иммунитета и НК-клеток в отличие от пациентов с high-grade глиомами. В послеоперационном периоде в группе grade II выявлен дальнейший рост активности цитотоксического Т-клеточного ответа после хирургического лечения. У больных с high-grade глиомами наблюдается повышение количества Т-киллеров, что может отражать компенсаторную реакцию иммунной системы на низкий цитотоксический ответ ЦТЛ [5]. В группе grade IV отмечается увеличение процента Т-reg, что может являться причиной подавления цитотоксического ответа. После хирургического лечения у пациентов с диффузными астроцитомами и анапластическими глиомами выявлено снижение абсолютного количества НК-клеток, что связано с их миграцией в зону оперативного вмешательства.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Савченко А. Ю. Нарушение в системе иммунитета у больных глиомами головного мозга на дооперационном этапе / А. Ю. Савченко, Ю. В. Редькин, Н. С. Захарова // Проблемы нейрогенетики, ангионеврологии, нейротравматологии; Сб.

- науч. труд. Ивановской гос. мед. акад.—Иваново, 1999.—С. 113—117.
2. *Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P. et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol.*— 2009.—Vol. 10, № 5.— P.459—466.
  3. *Старченко А.Л.* Клиническая нейроиммунология хирургических болезней головного мозга / А.Л. Старченко.—СПб.: С.-Петербургское мед. изд-во, 2001.— 324 с. Чиркин В. В., Семенков В. Ф., Карандашов В. И.
  4. *Шардаков В.И., Загоскина Т.П.* Роль иммунной системы и ее оценка у онкологических больных.— Киров, 2000. 21 с.
  5. *Dutoit V., Migliorini D., Dietrich P. Y., Walker P. R.* Immunotherapy of Malignant Tumors in the Brain: How Different from Other Sites? // *Front Oncol.*— 2016.— Vol. 6.— P. 1—18.

## CHANGES OF IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF GLIAL TUMORS

© 2019 K. A. Chemodakova\*, B. V. Martynov, I. A. Sukhina, V. Yu. Nikitin, A. M. Ivanov

\*E-mail: Larana@yandex.ru

Military Medical Academy. SM. Kirova, St. Petersburg, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 26.03.2019

The immune status of 58 patients with gliomas was evaluated. Prior to surgical treatment in patients with low-grade gliomas was observed higher ( $p < 0.05$ ) the absolute number of total T-lymphocytes, T-helper cells and NK-cells compared to patients with high grade glioma. Postoperatively group grade II was observed explicit reduction in the number of CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> and increase in the population CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-lymphocytes. Reducing of the number of CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> lymphocytes in patients with diffuse astrocytomas and anaplastic gliomas after surgical treatment, maybe, related to the migration of these cells into the area of surgical intervention. At the same time in patients with grade III, IV gliomas was revealed an increase of the absolute number of killer T-cells. In the group of grade IV also was recorded increase in the percentage of T-reg, having a suppressor function, which may indicate a breach of anti-tumor immune response and cause suppression of the cytotoxic response in patients with highgrade gliomas.

*Key words:* glioma, low grade, high grade, immunophenotyping, immune status, T-lymphocytes, NK-cells

### Authors:

**Chemodakova K. A.**, ✉ Lecturer of Department of Neurosurgery Military Medical Academy. SM. Kirova, St. Petersburg, Russia.  
E-mail: Larana@yandex.ru;

**Martynov B. V.**, PhD, Professor Department of Neurosurgery Military Medical Academy. SM. Kirova, St. Petersburg, Russia;

**Sukhina I. A.**, Ph.D., Lecturer of Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Military Medical Academy. SM. Kirov, St. Petersburg, Russia;

**Nikitin V. Yu.**, PhD, Head of Immunology Laboratories of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the Military Medical Academy. SM. Kirova, St. Petersburg, Russia;

**Ivanov A. M.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Military Medical Academy. SM. Kirova, St. Petersburg, Russia.