

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

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

Ключевые слова: аденома
гипофиза, менингиома,
глиобластома, тромбоциты,
лейкоциты, лимфоциты,
нейтрофилы, соотношение
Нф/Лф, гипофизарно-
адреналовая система.

ОСОБЕННОСТИ СООТНОШЕНИЯ КЛЕТОК, ОТНОСЯЩИХСЯ К ВРОЖДЕННОЙ И ПРИОБРЕТЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (НРА) участвуют в поддержании гомеостаза организма, модулируют реакции воспаления и иммунного ответа. Направленность действия гормонов НРА на клетки врожденного и адаптивного иммунитета в определенной степени отражается в соотношении содержания нейтрофилов и лимфоцитов (Нф/Лф) в периферической крови (ПК). Ранее нами было изучено и проанализировано изменение соотношения указанных клеток в ПК больных опухолями головного мозга в зависимости от их гистогенетического происхождения, степени злокачественности, однако больные с аденомами гипофиза (АГ) не обследовались. **Цель:** изучить содержание и особенности соотношения клеток ПК (тромбоцитов (Тр), лейкоцитов (Л), Нф, Лф) у пациентов с АГ по сравнению с больными с менингиомами и глиобластомами в дооперационный, послеоперационный периоды, а также при продолженном росте опухоли. **Объект и методы:** изучены показатели ПК 112 пациентов (в возрасте 32–67 лет); из них АГ диагностированы у 19, глиобластомы — у 40, менингиомы — у 25, неонкологические заболевания центральной нервной системы (группа сравнения) — у 28. Показатели ПК определяли на автоматическом гематологическом анализаторе MINDRAY BC-3000 plus (Китай). Оценивали абсолютное содержание Тр, Нф и Лф, относительное количество (%) Нф и Лф, соотношение Нф (%) / Лф (%), индексы Тр/Лф и Тр/Нф. **Результаты:** содержание Тр, Л, абсолютное и относительное количество Нф и Лф в ПК больных с АГ при различных клинических стадиях заболевания не имело статистически существенных отличий от группы сравнения. По показателю Тр больные с опухолями разной гистоструктуры также существенно не различались. Содержание Л, абсолютное и относительное количество Нф при АГ было ниже, а содержание Лф выше, чем у больных менингиомами и глиобластомами в аналогичных стадиях заболевания. При АГ отмечены признаки активации адаптивного иммунитета — достоверное снижение соотношений Нф/Лф и Тр/Лф при продолженном росте опухоли. Высокие показатели соотношения Нф/Лф, свидетельствующие о преимущественной активации врожденного иммунитета, отмечены у больных глиобластомами. **Выводы:** при АГ на всех клинических стадиях заболевания, а также при продолженном росте менингиом активированы реакции адаптивного иммунного ответа. При глиобластомах на всех клинических стадиях заболевания активированы реакции системы врожденного иммунитета. Соотношение Нф/Лф отражает активность систем врожденного и адаптивного иммунитета, а также баланс и направленность действия гормонов НРА с про- и противовоспалительной активностью на иммунную систему конкретного больного.

Гипофиз — эндокринная железа, которая в составе гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (НРА) регулирует множество физиологических функций организма (включая репродуктивную), метаболизм, ответ на стрессорные воздействия. Перед-

няя доля гипофиза (аденогипофиз) содержит 5 типов клеток (соматотрофные, тиреотрофные, лактоотрофные, кортикотрофные, гонадотрофные), которые секретируют соматотропный (СТН), тиреотропный (ТШН), адренкортикотропный (АСТН),

фолликулостимулирующий (FSH), лютеинизирующий (LH) гормоны, пролактин (PRL) [1].

Аденома гипофиза (АГ) — типичная медленно прогрессирующая внутримозговая эндокринная опухоль. В разных популяциях АГ отмечают в 78–94 случаях на 100 000 населения [2]. Эти новообразования клинически манифестируют за счет опухолевой массы, вызывающей головную боль и соответствующие симптомы (в зависимости от особенностей продукции гормонов). Секретирующие аденомы могут проявляться акромегалией и синдромом Кушинга. Лечение включает трансфеноидальную резекцию, фармакотерапию (соматостатином или аналогом дофамина) и лучевую терапию [1].

Патогенетические механизмы клинического течения АГ целесообразно рассматривать с позиции нейроиммуноэндокринных взаимодействий. Рецепторы практически ко всем гормонам НРА, к релизинг-факторам гипоталамуса, катехоламинам, а также кортикостероидам, экспрессированы практически на всех клетках как врожденного, так и адаптивного иммунитета, участвуют в регуляции воспаления, оказывая про- или противовоспалительное действие. Такое представительство определяет роль нейроиммуноэндокринной системы в поддержании гомеостаза организма [2–6]. Идентичность аминокислотных мотивов обеспечивает гармоничное взаимодействие гормонов, нейропептидов, лимфокинов [8].

Структура и происхождение различных гормонов НРА определяет особенности их взаимодействия с клетками и секреторными факторами иммунной системы. Например, АСТН, меланинстимулирующий гормон (MSH), липотропин и β-эндорфин (группа гормонов, синтезирующихся из общего белка-предшественника) обладают сходными механизмами противовоспалительного действия [3].

К группе пептидных гормонов относят также СТН, PRL, хорионический соматоматотропин (CHS). Гомология аминокислотных последовательностей СТН и CHS составляет 85%, СТН и PRL — 35%. Эти гормоны могут оказывать как про-, так и противовоспалительное действие (в зависимости от их концентрации в плазме крови), влияя на клетки иммунной системы и продукцию лимфокинов. У больных активной формой акромегалии при повышении секреции СТН изменялся субпопуляционный состав лимфоцитов (Лф), увеличивалась Т-клеточная активность, подавлялась дифференцировка В-Лф в плазмоциты. Длительная гиперсекреция СТН и инсулинрегулирующего фактора (IRF-1) индуцировала гипоплазию тимуса, вызывала снижение численности В-Лф, тимоцитов, подавляла функции иммунной системы, ингибировала хемотаксическую активность нейтрофильных гранулоцитов (Нф) и макрофагов. СТН/IRF-1 контролируют тимо- и лимфопоэз; от-

мечен возрастающий онкологический риск в условиях их хронической гиперсекреции [7]. В то же время другими исследованиями отмечено положительное действие СТН на иммунную систему: СТН и PRL подавляли вызванный стрессом негативный эффект глюкокортикоидов; инъекции СТН экспериментальным животным повышали содержание В-Лф в селезенке и улучшали тимическую функцию [8]. PRL участвует в пролиферации, дифференцировке и выживании иммунокомпетентных клеток, может активировать реакции врожденного и адаптивного иммунитета, способствует созреванию тимоцитов ($CD4^+CD8^- \rightarrow CD4^+CD8^+$) и экспрессии рецептора IL-2. Воздействие PRL на иммунную систему зависит от его концентрации в крови: > 100 нг/мл — иммунная система инактивирована, $20-40$ нг/мл — активирована. В то же время гиперпролактонемия активизирует провоспалительный тип продукции лимфокинов и IFN-α [9].

К гликопротеиновым гормонам гипофиза и плаценты относят TSH, LH, FSH, хорионический гонадотропин (ChG). Эта группа обладает преимущественно противовоспалительным действием. В частности, добавление TSH в культуру эндотелиальных клеток снижало содержание воспалительных лимфокинов TNF-α и IL-6, но усиливало адгезию лейкоцитов к васкулярным клеткам [10].

Реакция организма на стрессорные воздействия проявляется активацией НРА, включающей повышение продукции глюкокортикоидов (ГК), адреналина, норадреналина [11]. ГК кортизол угнетает фагоцитарную активность Нф и макрофагов, подавляет активность Т- и В-Лф, тормозит их созревания и дифференцировку, снижает секрецию провоспалительных цитокинов, повышает синтез T3, T4 и синтез СТН [12]. Кортикостероиды способствуют миграции макрофагов в культуру, ингибируют тромбоцитозависимый фактор, экспрессированный на эндотелии сосудов. Дексаметазон индуцирует макрофаги к продукции белков экстрацеллюлярного матрикса [13]. С другой стороны, макрофагальные факторы повышают продукцию ГК через активацию НРА оси. Этот эффект контролирует баланс между нейроэндокринными стимулами, функциями макрофагов и активацией реакций врожденного и адаптивного иммунитета [13–15].

Таким образом, гормоны НРА, а также медиаторы нервной системы (в частности нейротрансмиттеры) участвуют в поддержании гомеостаза организма, модулируют реакции воспаления и иммунного ответа [16]. Направленность действия гормонов НРА на клетки врожденного и адаптивного иммунитета, в определенной степени, отражается в соотношении содержания таких клеток (Нф/Лф) в периферической крови (ПК). Ранее нами изучено и проанализировано изменение соотношения вышеназванных клеток в ПК больных опухолями головного мозга в зависимости от их гистогенетического происхождения, гистоструктуры, степени

злокачественности [17], однако больные с АГ не обследовались.

Цель данной работы — изучить содержание и особенности соотношения клеток ПК (тромбоцитов (Тр), лейкоцитов (Л), Нф, Лф) у больных с АГ по сравнению с пациентами с менингиомами и глиобластомами в дооперационный (д/о), послеоперационный (п/о) периоды, а также при продолженном росте опухоли (ПР).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены и проанализированы показатели ПК 112 пациентов (в возрасте 32–67 лет), обследованных и получивших лечение в ДУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова». От всех пациентов было получено информированное согласие на использование их биологических материалов и данных в научных целях. АГ диагностированы у 19, глиобластомы — у 40, менингиомы — у 25 пациентов; в группу сравнения вошли 28 больных с неонкологическими заболеваниями центральной нервной системы.

Среди больных с АГ было 12 женщин и 7 мужчин. У 17 больных были выявлены хромофобные АГ; у 6 — секреторные АГ (5 — секреторные СТН, 1 — PRL). У 2 больных имел место апоплексический синдром. У 2 больных АГ сопровождалась акромегалией, у 8 — нарушениями функции щитовидной железы (у 5 — узловой зоб, у 3 — гипотиреоз).

Определение показателей ПК проводили на автоматическом гематологическом анализаторе MINDRAY BC 3000 plus (Китай, метрологическая проверка в 2017 г.). В ПК определяли абсолютное содержание Тр, Л, Нф и Лф, а также относительное содержание Нф и Лф; соотношение абсолютных количеств Тр/Лф и Тр/Нф; соотношение относительных количеств Нф/Лф.

Математическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ «Statistica 6,0». Достоверность отличий оценивали на основании критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что содержание Тр в ПК у больных опухолями головного мозга в д/о и п/о периоды не имело статистически существенных различий в зависимости от гистоструктуры новообразования и не отличалось от значения этого показателя в группе сравнения. При ПР АГ и менингиом отмечали достоверное снижение ($p < 0,05$) содержания Тр при сопоставлении с группой сравнения и с данными пациентов с аналогичными опухолями в д/о период (табл. 1).

У больных с АГ абсолютное количество Л, Нф и Лф на всех клинических стадиях не отличалось от значения соответствующих показателей в группе сравнения. У больных с менингиомой существенно превышали показатели группы сравнения абсолютное количество Л (в д/о и п/о периоды), Нф (в п/о период) и Лф (в д/о период). У больных с глиобластомой достоверно большими, чем в группе сравнения, были количества Л (все проанализированные клинические стадии) и Нф (д/о и п/о периоды); достоверные изменения абсолютного содержания Лф не выявлены. Содержание Л и Нф в ПК больных менингиомами (п/о период) и больных глиобластомами (д/о и п/о периоды) статистически существенно превышало показатели аналогичных клинических стадий у больных с АГ. Абсолютное количество Лф (при сравнении п/о периодов) у больных с глиобластомами было достоверно меньше, чем у больных АГ (см. табл. 1).

Процентное содержание Лф в ПК больных АГ не отличалось достоверно от показателя группы сравнения и было выше, чем у больных с менингиомами ($p < 0,05$ для п/о периода) и глиобластомами ($p < 0,05$ для всех исследованных клинических стадий). Следует отметить, что относительное содержание Лф в д/о было наиболее низким у больных с глиобластомами (по сравнению с больными с менингиомами и АГ). Относительное количество Нф у больных АГ не имело статистически существенных отличий от показателей группы сравнения и групп больных менингиомами (д/о, ПР), но было существенно меньше, чем у больных менингио-

Таблица 1

Содержание клеток ПК у больных с опухолями мозга различной гистоструктуры при различных клинических стадиях заболевания

Опухоль	Абсолютное количество ($\cdot 10^9/L$)				Относительное количество, %	
	Тр	Л	Лф	Нф	Лф	Нф
АГ д/о (n = 19)	224,3 ± 9,7	6,4 ± ± 0,7	1,9 ± 0,1	3,9 ± 0,6	32,5 ± 2,8	57,3 ± 3,0
АГ п/о (n = 6)	203,2 ± 10,8	6,3 ± 0,5	2,2 ± 0,3	3,9 ± 0,4	36,3 ± 3,9	56,0 ± 3,7
АГ ПР (n = 6)	173,2 ± 13,6 ^{1,2}	5,4 ± 0,9	2,0 ± 0,5	2,9 ± 0,6	41,0 ± 4,6	57,3 ± 3,0
Менингиома д/о (n = 25)	238,3 ± 12,2	8,0 ± 0,6 ¹	2,2 ± 0,2 ¹	5,1 ± 0,5	29,3 ± 1,9	62,2 ± 1,8
Менингиома п/о (n = 9)	212,9 ± 18,9	11,9 ± 1,8 ^{1,2}	1,9 ± 0,2	9,5 ± 2,1 ^{1,2}	18,5 ± 3,4 ²	72,7 ± 4,1 ²
Менингиома ПР (n = 5)	186,3 ± 13,0 ^{1,2}	6,8 ± 0,8	1,9 ± 0,2	3,4 ± 0,3	33,8 ± 2,0	62,2 ± 1,9
Глиобластома д/о (n = 40)	234,4 ± 9,4	9,4 ± 0,6 ^{1,2}	1,9 ± 0,1	6,3 ± 0,5 ^{1,2}	22,7 ± 1,7 ²	68,3 ± 2,0 ^{1,2}
Глиобластома п/о (n = 16)	199,9 ± 20,9	13 ± 1,8 ^{1,2}	1,4 ± 0,2 ²	9,7 ± 1,3 ^{1,2}	14,3 ± 1,8 ^{1,2}	76,7 ± 2,1 ^{1,2}
Глиобластома ПР (n = 13)	223,7 ± 9,7	7,9 ± 1,0 ¹	1,7 ± 0,3	5,7 ± 0,9 ¹	23,9 ± 3,8 ²	67,1 ± 3,5
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

¹p < 0,05 при сопоставлении с группой сравнения.

²p < 0,05 при сопоставлении показателей больных опухолями различной гистоструктуры при аналогичных клинических стадиях.

мами (п/о) и глиобластомами (д/о, п/о). Показатели больных с глиобластомами превышали таковые в группе сравнения и в аналогичных по стадии подгруппах больных с АГ (см. табл. 1).

Примечательно, что уровень воспалительных реакций (показатель Нф/Лф) у больных с АГ в д/о и п/о периоды не отличался от группы сравнения и был достоверно ниже, чем у больных с глиобластомами в аналогичных клинических стадиях. При ПР АГ соотношение Нф/Лф было достоверно меньшим, чем в группе сравнения, что связано с увеличением процентного содержания Лф у больных с АГ, отражающим, видимо, активацию реакций адаптивного иммунитета при прогрессировании опухолевого процесса. При продолженном росте менингиом отмечена аналогичная тенденция: соотношение Нф/Лф было достоверно ниже, чем в группе сравнения (табл. 2). Подобное сходство может в определенной мере отражать закономерность, что при ПР доброкачественных опухолей головного мозга активируется адаптивный иммунитет. В то же время соотношение Нф/Лф у больных с глиобластомами (всех исследованных стадий), превышало показатель в группе сравнения и у больных с АГ, что совпадает с полученными ранее данными [17] и подтверждает мнение об активации воспалительных реакций в течение всего процесса развития глиобластом.

Таблица 2

Соотношение количества Тр, Лф и Нф в ПК больных с опухолями мозга различной гистоструктуры при различных клинических стадиях заболевания

Опухоль	Нф/Лф	Тр/Лф	Тр/Нф
АГ д/о (n = 19)	2,5 ± 0,6	124,5 ± 8,5	72,5 ± 8,0
АГ п/о (n = 6)	2,2 ± 0,3	105,8 ± 11,5	56,5 ± 6,5
АГ ПР (n = 6)	1,3 ± 0,2 ¹	92,9 ± 13,6 ¹	84,2 ± 15,5
Менингиома д/о (n = 25)	2,6 ± 0,4	119,9 ± 11,9	57,0 ± 7,0
Менингиома п/о (n = 9)	6,5 ± 2,2	136,8 ± 21,1	40,5 ± 13,3
Менингиома ПР (n = 5)	1,6 ± 0,2 ¹	91,8 ± 8,9 ¹	56,0 ± 6,4
Глиобластома д/о (n = 40)	4,0 ± 0,4 ^{1,2}	153,7 ± 12,9	42,8 ± 3,5 ^{1,2}
Глиобластома п/о (n = 16)	7,5 ± 1,0 ^{1,2}	145,7 ± 24,4	24,9 ± 4,8 ^{1,2}
Глиобластома ПР (n = 13)	4,1 ± 0,7 ²	162,3 ± 22,7 ²	53,8 ± 7,2
Группа сравнения (n = 28)	2,2 ± 0,2	131,2 ± 6,0	65,9 ± 5,1

¹p < 0,05 при сопоставлении с группой сравнения.

²p < 0,05 при сопоставлении показателей больных с АГ и опухолями иной гистоструктуры при аналогичных клинических стадиях.

Соотношение Тр/Нф при АГ имело тенденцию к повышению в д/о период и при ПР опухоли, что в определенной степени отражает снижение роли воспалительных реакций на данных клинических стадиях опухолевого процесса. По сравнению с группой АГ и контрольной этот показатель имел тенденцию к снижению при менингиомах и ПР глиобластом, был достоверно снижен в д/о и п/о периоды последних, что косвенно отражает активацию реакций врожденного иммунитета.

Значение показателя Тр/Лф у больных с АГ и менингиомами (особенно в подгруппах ПР) было ниже, чем в группе сравнения, а у больных с глиобластомами на всех клинических стадиях превышало контрольное значение и показатели больных с АГ и менингиомами (см. табл. 2). Отметим, что

снижение соотношения Тр/Лф характерно для доброкачественных опухолей с более низкой степенью анаплазии [17].

Таким образом, при АГ отмечены признаки активации адаптивного иммунитета — повышение абсолютного и относительного содержания Лф на всех клинических стадиях, достоверное снижение соотношений Нф/Лф и Тр/Лф при ПР опухоли, которое может быть связано с индукцией полипептидом аденогипофиза РАСАР-38 Th2 клеточного иммунного ответа [18]. Полученные данные принципиально совпадают с результатами исследования [19]. Из 1440 пациентов с АГ инфильтрирующие опухоль лимфоциты выявлены у 43 (3,0%), антитела против клеток АГ определяли у 5,1% больных. Уровень антител к клеткам АГ в сыворотке крови может колебаться от 0 до 30%. Инфильтрируют АГ Т-Лф (CD3⁺) и В-Лф (CD20⁺), макрофаги (CD68⁺). IgG4 плазматические клетки ассоциированы с гипофизитом, что может отражать активацию адаптивного иммунного ответа и при воспалении в ткани АГ. Первичный гипофизит гистологически подразделяется на 4 типа: лимфоцитарный, гранулоцитарный, ксантоматозный, некротический [20].

При дифференцированном раке щитовидной железы также отмечено снижение индекса Нф/Лф, которое ассоциировалось с большей продолжительностью жизни больных. При злокачественных опухолях щитовидной железы индекс Нф/Лф возрастал [21]. Хроническая лимфоидная инфильтрация при папиллярном раке щитовидной железы, осложненном тиреоидитом Хашимото, улучшала клинический прогноз [22].

Имеется гармонический баланс между активностью эндокринных желез, состоянием эндокринной и нервной систем, функциональным ответом клеток тканей-мишеней. Различные гормоны обладают как активирующим, так и ингибирующим действием на реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Отмечена общая тенденция: высокие концентрации гормона в ПК подавляют функции иммунокомпетентных клеток, низкие — стимулируют [9].

Повышение содержания Нф, как правило, отражает в определенной степени интенсивность воспалительных реакций, увеличение содержания Лф — активацию системы адаптивного иммунитета. Соотношение Нф/Лф — итоговый показатель действия гормонов (продуцируемых как железами эндокринной системы, так и диффузными клетками), лимфокинов и цитокинов (эпителиальных и миелоидных) на ткани-мишени, в том числе клетки иммунной системы [13, 15, 16, 18, 23–25].

Выводы

1. При АГ на всех клинических стадиях заболевания (особенно при ПР), а также при ПР менингиом активированы реакции адаптивного иммунного ответа.

2. При глиобластомах на всех клинических стадиях заболевания (особенно при ПР) активированы реакции системы врожденного иммунитета.

3. Соотношение Нф/Лф отражает активность систем врожденного и адаптивного иммунитета, а также баланс и направленность действия гормонов НРА с провоспалительной и противовоспалительной активностью на иммунную систему конкретного больного.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andela CD, Lobatto DJ, Pereira AM, *et al.* How non-functioning pituitary adenomas can affect health-related quality of life: a conceptual model and literature review. *Pituitary* 2018; **21** (2): 208–16.
2. Lupi I, Manetti L, Caturegli P, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes but not serum pituitary antibodies are associated with poor clinical outcome after surgery in patients with pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95** (1): 289–96.
3. Smith EM. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Behav Immun* 2008; **22** (1): 3–14.
4. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018; **98** (1): 477–504.
5. Kriy J. *Biochimie: etudes medicates et biologues*. Moscow: Medicina, 1979. 510 p. (in Russian)
6. Polyakova V, Kvetnoy IM, Anderson G, *et al.* Reciprocal interactions of mitochondria and the neuroimmunoendocrine system in neurodegenerative disorders: an important role for melatonin regulation. *Front Physiol* 2018; **9**: doi: 10.3389/fphys.2018.00199.
7. Dogadin SA, Dudina MA, Savchenko VA. Intercommunication of somatotrophic function of hypophysis and immune system. Their role is in development of neoplasia. *Problems of endocrinol* 2013; **1**: 30–4. (in Russian)
8. Bodart G, Farhat K, Renard-Charlet C, *et al.* The Severe deficiency of the somatotrope GH-releasing hormone/growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis of *ghrh^{-/-}* mice is associated with an important splenic atrophy and relative B lymphopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; **9**: doi: 10.3389/fendo.2018.00296
9. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. *Front Immunol* 2018; **12** (9): doi: 10.3389/fimmu.2018.00073.
10. Milani AT, Khadem-Ansari MH, Rasmi Y. Effects of thyroid-stimulating hormone on adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines secretion in human umbilical vein endothelial cells. *Res Pharm Sci* 2018; **13** (6): 546–56.
11. Harle G, Kaminski S, Dubayle D, *et al.* Murine splenic B cells express corticotropin-releasing hormone receptor 2 that affect their viability during a stress response. *Sci Rep* 2018; **8**: 143.
12. Laakko T, Fraker P. Rapid changes in the lymphopoietic and granulopoietic compartments of the marrow caused by stress levels of corticosterone. *Immunology*. 2002; **105** (1): 111–119. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01346.x
13. Jurberg AD, Cotta-de-Almeida V, Temerozo JR, *et al.* Neuroendocrine control of macrophage development and function. *Front Immunol* 2018; **9**: 1440.
14. Pozzo ED, Giacomelli Ch, Cavallini Ch, *et al.* Cytokine secretion responsiveness of lymphomonocytes following cortisol cell exposure: sex differences. *PLoS One* 2018; **13** (7): e0200924.
15. Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol Metab* 2013; **24** (3): 109–19.
16. Quatrini L, Vivier E, Ugolini S. Neuroendocrine regulation of innate lymphoid cells. *Immunol Rev* 2018; **286** (1): 120–36.

17. 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).

18. Starr CG, Maderdrut JL, He J, *et al.* Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is a potent broad-spectrum antimicrobial peptide: structure-activity relationships. *Peptides*. 2018; **104**: 35–40.

19. Heshmati HM, Kujas M, Casanova S, *et al.* Prevalence of lymphocytic infiltrate in 1400 pituitary adenomas. *Endocr J* 1998; **45** (3): 357–61.

20. Cakir E, Bayindir C, Sabanci PA, *et al.* Pituitary macroadenoma with persisting dense lymphocytic infiltration in a young male patient. *Clin Neuropathol* 2011; **30** (6): 318–23.

21. Lee F, Yang P-S, Chien M-N, *et al.* An Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer. *Int J Med Sci* 2018; **15** (14): 1757–63.

22. Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, *et al.* Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2019; **42** (1): 45–52.

23. Deneff C. Paracrinicity: the story of 30 years of cellular pituitary crosstalk. *J Neuroendocrinol* 2008; **20** (1): 1–70.

24. Kasica-Jarosz N, Podlasz P, Kaleczyc J. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP-38) plays an inhibitory role against inflammation induced by chemical damage to zebrafish hair cells. *PLoS One* 2018; **13** (6): e0198180.

25. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, *et al.* A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci* 2018; **12**: 127.

ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕННЯ КЛІТИН, ЩО НАЛЕЖАТЬ ДО ВРОДЖЕНОЇ ТА НАБУТОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АДЕНОМУ ГІПОФІЗА

*І.О. Гнедкова, М.І. Лісяний, А.А. Шмельова,
В.В. Васлович, М.О. Гнедкова
ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. А.П. Ромоданова НАМН України»,
Київ, Україна*

Резюме. Гормони гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи (НРА) беруть участь у підтримці гомеостазу організму, модулюють реакції запалення та імунної відповіді. Спрямованість дії гормонів НРА на клітини вродженого і адаптивного імунітету певною мірою відображається у співвідношенні вмісту нейтрофілів і лімфоцитів (Нф/Лф) периферичної крові (ПК). Раніше нами вивчено та проаналізовано зміну співвідношення названих клітин у ПК пацієнтів із пухлинами головного мозку залежно від їх гістогенетичного походження, ступеня злоякісності, проте хворі з аденомами гіпофіза (АГ) не обстежувалися. **Мета:** визначити вміст і особливості співвідношення клітин ПК (тромбоцитів (Тр), лейкоцитів (Л), Нф, Лф) у хворих на АГ порівняно із пацієнтами з менингіомами і гліобластомами в доопераційний, післяопераційний періоди, а також при продовженому рості пухлини. **Об'єкт і методи:** вивчені показники ПК 112 пацієнтів (віком 32–67 років); з них АГ діагностовано у 19, гліобластоми — у 40, менингіоми — у 25, неонкологічні захворювання центральної нервової системи (група порівняння) — у 28. Показники ПК визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі

MINDRAY BC-3000 plus (Китай). Оцінювали абсолютний вміст Тр, Нф і Лф, відносну кількість (%) Нф і Лф, співвідношення Нф(%) / Лф(%), індекси Тр/Лф і Тр/Нф. Результати: вміст Тр, Л, абсолютна та відносна кількість Нф і Лф у ПК пацієнтів із АГ при різних клінічних стадіях захворювання не мали статистично істотних відмінностей від групи порівняння. За показником Тр хворі з пухлинами різної гістоструктури також істотно не розрізнялися. Вміст Л, абсолютна і відносна кількість Нф при АГ були нижчі, а вміст Лф вищим, ніж у хворих з менінгіомами і гліобластомами в аналогічних стадіях захворювання. При АГ виявлені ознаки активації адаптивного імунітету — достовірне зниження співвідношень Нф/Лф і Тр/Лф при продовженому рості пухлини. Високі показники співвідношення Нф/Лф, що свідчать про переважну активацію вродженого імунітету, відзначені у пацієнтів із гліобластомами. Висновки: при АГ на всіх клінічних стадіях захворювання, а також при продовженому рості менінгіом були активовані реакції адаптивної імунної відповіді. При гліобластомах на всіх клінічних стадіях захворювання активовані реакції системи вродженого імунітету. Співвідношення Нф/Лф відображає активність систем вродженого та адаптивного імунітету, а також баланс і спрямованість дії гормонів НРА з про- і протизапальною активністю на імунну систему конкретного хворого.

Ключові слова: аденома гіпофіза, менінгіома, гліобластома, тромбоцити, лейкоцити, лімфоцити, нейтрофіли, співвідношення Нф/Лф, гіпофізарно-адреналова система.

FEATURES OF CELLS' BELONGING TO INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE SYSTEMS RATIO IN PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMAS

*I.A. Gnedkova, N.I. Lisyanyi, A.A. Shmeleva,
V.V. Vaslovych, M.A. Gnedkova*

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

Resume. *Hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPA) are involved in maintenance of body homeostasis and modulation of inflammation and immune response reactions. The direction of hormones effects on cells of innate and adaptive immunity to some extent is reflected in neutrophils and lymphocytes content ratio (NLR) in the peripheral blood (PB). Earlier we have studied and analyzed the changes in ratio of*

before mentioned cells in PB of patients with brain tumors depending on histogenetic origin and malignancy grade, but patients with pituitary adenoma (PA) were not included. Aim: to study content and features of blood cells ratio (platelets (PLT), leukocytes (WBC), neutrophils (NEUT), lymphocytes (LYMPH)) in patients with PA comparing to patients with meningioma and glioblastoma in the preoperative, postoperative periods and with continued tumor growth. Object and methods: parameters of PB were studied in 122 patients (age 32–67) of whom 18 patients were diagnosed with PA, 40 patients with glioblastoma, 25 with meningioma, 28 with non-oncological diseases of the central nervous system (the comparison group). PB cells count was performed on a MINDRAY BC-3000 plus automatic hematology analyzer (China). The total content of PLT, NEUT and LYMPH, relative content (%) of NEUT and LYMPH, NLR (%) ratio and PLR and PNR indexes were determined. Results: in patients with different stages of PA, the content of PLT, WBL, total and relative content of NEUT and LYMPH in the PB did not differ statistically significantly from the comparison group. PLT indexes of patients with tumors of different histostructure also did not differ significantly. In patients with PA, WBC content, total and relative count of NEUT was lower, while the LYMPH count was higher as compared to patients with meningioma and glioblastoma in similar stages of the disease. In patients with PA, signs of adaptive immunity activation were noted — a significant decrease in NLR and PLT ratios with continued tumor growth. High NLR ratio, indicating the predominant activation of innate immunity, was noted in patients with glioblastoma. Conclusion: in patients with different stages of PA as well as with continued meningioma growth, reactions of adaptive immune responses are activated. In patients with glioblastoma, reactions of innate immunity are activated at all clinical stages of the disease. The NLR ratio reflects activity of innate and adaptive immunity as well as the balance and direction of HPA hormones with pro- and anti-inflammatory activity influence on the immune system of a particular patient.

Key Words: pituitary adenoma, meningioma, glioblastoma, platelets, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, NLR ratio, pituitary-adrenal system.

Адрес для переписки:

Гнедкова И.А.

ДУ «Институт нейрохирургии

им. А.П. Ромоданова»

04050, Киев, ул. Майбороды, 32

E-mail: irinagned53@ukr.net

Получено: 20.05.2020