

С. І. Тертишний, Л. Л. Голубович, В. Є. Вотєва

Кількісний аналіз пухлино-інфільтруючих лімфоцитів у менингіомах головного мозку

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: менингіома, пухлинне мікрооточення, пухлино-інфільтруючі лімфоцити, CD4, CD8, CD20.

Пухлино-інфільтруючі лімфоцити (ПІЛ) є важливим компонентом мікрооточення пухлин головного мозку, зокрема менингіом. Вважається, що імуноклітинні інфільтрати в менингіомах головного мозку складаються з різних популяцій імунних клітин, які виконують широкий спектр функцій.

Мета роботи – дослідити кількісний склад і розподіл CD4, CD8, CD20 пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ) у пухлинному мікрооточенні менингіом головного мозку.

Матеріали та методи. За допомогою імуногістохімічних методів проаналізували 60 випадків менингіом.

Результати. Найменша кількість CD4+ та CD8+ ПІЛ встановлена в ангиоматозних варіантах, натомість медіана кількості CD4+ та CD8+ ПІЛ у менинготелиоматозних варіантах була найбільшою і становила 9 (1; 26) і 16 (8; 47) клітин відповідно.

Встановили, що в менинготелиоматозних варіантах кількість CD4+ ПІЛ вірогідно перевищує їхню кількість в ангиоматозних ($p=0,035$) і фібробластичних варіантах ($p=0,040$). Кількість CD8+ ПІЛ у менинготелиоматозних варіантах статистично вірогідно більша, ніж в ангиоматозних ($p=0,010$) і перехідних ($p=0,003$). Виявили, що в менингіомах grade I кількість CD8+ ПІЛ вірогідно перевищувала кількість CD4+ ПІЛ ($p=0,003$). Співвідношення CD8+/CD4+ ПІЛ становило 1,66. В анапластичних менингіомах медіана кількості CD4+ ПІЛ становила 9 (3; 20) клітин, а CD8+ ПІЛ – 14 (9; 80) клітин. Хоча кількість CD8+ ПІЛ і перевищувала кількість CD4+ ПІЛ, але результати не були статистично вірогідними ($p=0,164$). Співвідношення CD8+/CD4+ ПІЛ становило 2,99. Кількість CD20+ ПІЛ наростала в ряду: фібробластичні – 1 (0; 6) клітина, перехідні – 5,5 (0; 10) клітини, менинготелиоматозні – 14,5 (0; 39) та анапластичні менингіоми – 24 (2,5; 46) клітини.

Висновки. У доброякісних менингіомах кількість CD8+ ПІЛ вірогідно перевищувала кількість CD4+ ПІЛ, що може відігравати важливу роль в обмеженні швидкості росту цих пухлин. Між менингіомами grade I і grade III відсутня статистично вірогідна різниця кількості CD4+, CD8+ та CD20+ ПІЛ. Взаємодія імунних клітин у пухлинному мікрооточенні є складною і значною мірою залежить від фенотипу ПІЛ, тому його встановлення зможе розкрити механізми прогресії анапластичних менингіом.

Количественный анализ опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов в менингиомах головного мозга

С. И. Тертишный, Л. Л. Голубович, В. Е. Вотева

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) являются важным компонентом микроокружения опухолей головного мозга и в частности менингиом. Считается, что иммунноклеточные инфильтраты в менингиомах головного мозга состоят из различных популяций иммунных клеток, которые выполняют широкий спектр функций.

Цель работы – исследовать количественный состав и распределение CD4, CD8, CD20 опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) в опухолевом микроокружении менингиом головного мозга.

Материалы и методы. С помощью иммуногистохимических методов проанализированы 60 случаев менингиом.

Результаты. Наименьшее количество CD4+ и CD8+ ОИЛ установлено в ангиоматозных вариантах, а медиана количества CD4+ и CD8+ ОИЛ в менинготелиоматозных вариантах была наибольшей и составляла 9 (1; 26) и 16 (8; 47) клеток соответственно. Установлено, что в менинготелиоматозных вариантах количество CD4+ ОИЛ достоверно превышает их количество в ангиоматозных ($p=0,035$) и фибробластических вариантах ($p=0,040$). Количество CD8+ ОИЛ в менинготелиоматозных вариантах статистически достоверно больше, чем в ангиоматозных ($p=0,010$) и переходных ($p=0,003$). Мы обнаружили, что в менингиомах grade I количество CD8+ ОИЛ достоверно превышало количество CD4+ ОИЛ ($p=0,003$). Соотношение CD8+/CD4+ ОИЛ составляло 1,66. В анапластических менингиомах медиана количества CD4+ ОИЛ составила 9 (3; 20) клеток, а CD8+ ОИЛ – 14 (9; 80) клеток. Хотя количество CD8+ ОИЛ и превышало количество CD4+ ОИЛ, но результаты не были статистически достоверными ($p=0,164$). Соотношение CD8+/CD4+ ОИЛ составляло 2,99. Количество CD20+ ОИЛ нарастало в ряду: фибробластические – 1 (0; 6) клетка, переходные – 5,5 (0; 10) клетки, менинготелиоматозные – 14,5 (0; 39) и анапластические менингиомы – 24 (2,5; 46) клетки.

Выводы. В доброкачественных менингиомах количество CD8+ ОИЛ достоверно превышало количество CD4+ ОИЛ, что может играть важную роль в ограничении скорости роста этих опухолей. Между менингиомами grade I и grade III отсутствует статистически достоверная разница количества CD4+, CD8+ и CD20+ ОИЛ. Взаимодействие иммунных клеток в опухолевом микроокружении является сложным и во многом зависит от фенотипа ОИЛ, его установление сможет раскрыть механизмы прогрессии анапластичных менингиом.

Ключевые слова: менингиома, опухолевое микроокружение, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, CD4, CD8, CD20.

Патология. – 2016. – № 2 (37). – С. 82–87

Quantitative analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in meningiomas of the brain

S. I. Tertishny, L. L. Golubovitch, W. Ye. Voteva

Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) are an important component of the microenvironment in brain tumors and particularly in meningiomas. It is considered that immune cell infiltrates in meningiomas of the brain are composed of different populations of immune cells that perform a wide range of functions.

Objective. To investigate the quantitative composition and distribution of CD4, CD8, CD20 tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in the tumor microenvironment of the brain meningiomas.

Material and methods. Using immunohistochemistry 60 cases of meningiomas were analyzed.

Results. The lowest quantity of CD4+ and CD8+ TIL was established in angiomatous subtypes and the median amount of CD4+ and CD8+ TIL in meningothelial subtypes was the highest, it was equal to 9 (1; 26) and 16 (8; 47) cells respectively. It was found that the number of CD4+ TIL was significantly higher in meningothelial variants than the number of CD4+ TIL in angiomatous ($p=0.035$) and fibroblastic cases ($p=0.040$). The number of CD8+ TIL in meningothelial subtypes was statistically significantly higher than in angiomatous ($p=0.010$) and transitional ($p=0.003$). We revealed that in grade I meningiomas number of CD8+ TIL significantly exceeded the number of CD4+ TIL ($p=0.003$). The CD8+/CD4+ TIL ratio was 1,66. The median number of CD4+ TIL in anaplastic meningiomas was 9 (3; 20) cells, and CD8+ TIL – 14 (9; 80) cells. Although the number of CD8+ TIL exceeded the number of CD4+ TIL, but the results were not statistically significant ($p=0.164$). The CD8+/CD4+ TIL ratio was 2,99. Median quantity of CD20+ TIL was increased in the following row: fibroblastic – 1 (0; 6) cells, transitional – 5.5 (0; 10) cells, meningothelial – 14.5 (0; 39) cells and anaplastic meningiomas – 24 (2.5; 46) cells.

Conclusions. In benign meningiomas quantity of CD8+ TIL significantly exceeded the number of CD4+ TIL, that can play an important role in limiting the rate of growth of these tumors. There was no statistically significant difference in the number of CD4+, CD8+ and CD20+ TIL between grade I and grade III meningiomas. Interaction of immune cells in the tumor microenvironment is complex and largely depends on the phenotype of TIL, its establishment will be able to uncover the mechanisms of progression in anaplastic meningiomas.

Key words: Meningioma, Tumor Microenvironment, Tumor-Infiltrating Lymphocytes, CD4, CD8, CD20.

Pathologia 2016; № 2 (37): 82–87

Зараз ЦНС, на відміну від давнього переконання, вже не розглядається як «імунологічно привілейована» частина нашого організму [1,2]. Сьогодні активно проводяться дослідження з виявлення клітинної основи для розвитку імунних реакцій у ЦНС. Повідомляється, що імуноклітинні інфільтрати в пухлинах головного мозку складаються з різних популяцій імунних клітин, що виконують широкий спектр функцій [2,3]. Сучасні дослідження показують: незважаючи на присутність імунних клітин, загальне мікрооточення пухлин головного мозку, зокрема менингіом, вельми імуносупресивне, та поведінка пухлини залежить від переважаючого типу імунних клітин [4,5].

Імуноцити пухлинного мікрооточення зазвичай включають Т-лімфоцити, натуральні кілери (NK- клітини), макрофаги, дендритні клітини, поліморфно-ядерні лейкоцити й випадкові В-клітини [6]. Вважається, що ці клітини можуть брати участь у процесі регуляції пухлинного росту та прогресії. Пухлино-інфільтруючі лімфоцити (ПЛ) зазвичай складаються з Т-клітин і, меншою мірою, також із NK-клітин і В-лімфоцитів [6]. Підвищена увага надається встановленню ролі ПЛ у пухлинній прогресії та їхньому впливові на перебіг захворювання менингіом [4,5,7].

Особлива увага концентрується на CD8+ Т-лімфоцитах як головних протипухлинних компонентах адаптивного імунітету. Але кількість публікацій, що висвітлюють роль CD8+ лімфоцитів у менингіомах, доволі обмежена [4,5,7]. Також залишається нез'ясованою специфічна роль В-лімфоцитів у розвитку пухлини, котрі становлять невелику частку клітин серед імуноклітинних інфільтратів у менингіомах [4]. Встановлення закономірностей інфільтрації ПЛ сприятиме кращому розумінню їхніх функціональних властивостей і ролі в модуляції біологічної поведінки менингіом.

Мета роботи

Дослідити кількісний склад і розподіл CD4, CD8, CD20 пухлино-інфільтруючих лімфоцитів у пухлинному мікрооточенні менингіом головного мозку.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали архівний матеріал менингіом, видалених під час нейрохірургічних операцій у 60 хворих (вік – 25–78 років). Середній вік хворих становив $55 \pm 3,27$ року. Доброякісні менингіоми – 55 випадків ($n=55$), серед них були досліджені менинготеліоматозні варіанти ($n=30$), перехідні ($n=10$), фібробластичні ($n=10$) та ангіоматозні ($n=5$). Анапластичні менингіоми становили 15 випадків ($n=15$). Для більшості анапластичних (80 %) і доброякісних менингіом (85,45 %) була характерна супратенторіальна локалізація. Субтенторіальна локалізація спостерігалася у 20 % анапластичних пухлин і 9,09 % доброякісних менингіом. Супра-субтенторіальну локалізацію мали 5,45 % доброякісних менингіом.

Для ІГХ дослідження шматочки менингіом фіксували в нейтральному забуференому 10 % формаліні та заливали в парафін, виготовляли серійні зрізи завтовшки 4 мкм, які розміщали на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» («Menzel Glaser», ФРН). Згідно зі стандартизованими протоколами в парафінових зрізах після температурного демаскування антигенів шляхом нагрівання на водяній бані у Трис-ЕДТА буфері ($pH=9,0$) та пригнічення активності ендогенної пероксидази 3 % розчином перекису водню виконувались ІГХ дослідження з використанням відповідних первинних антитіл і систем візуалізації EnVision+ («DAKO», Данія) або Ultravision LP Detection System («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) з діамінобензидином. Зрізи дозобарвлювали гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам.

Т-лімфоцити визначали з використанням моноклональних антитіл до CD4 і CD8 рецепторів *MoHu anti-CD4*, *Clone MT310* та *MoHu anti-CD8*, *T-Cell*, *Clone C8/144B* («DAKO», Данія), антитіла застосовували в розведенні 1:50 та 1:100. В-лімфоцити визначали з використанням моноклональних антитіл до CD20 рецепторів *MoHu anti-CD20*, *Clone L26*, ready-to-use («DAKO», Данія). Результати кожної ІГХ реакції оцінювали кількісним методом шляхом підрахунку позитивно

забарвлених клітин у 5 полях зору мікроскопа Ахіоплан 2 («Carl Zeiss», ФРН) при збільшенні $\times 600$.

Результати статистично опрацювали на персональному комп'ютері у програмі «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., ліцензія № АХХR712D833214FAN5). Встановлення вірогідності відмінностей рівня експресії маркерів між різними гістологічними варіантами доброякісних менингіом здійснили за допомогою непараметричного Н-критерію Краскала-Волліса. При виявленні вірогідної різниці за цим критерієм використовували U-критерій Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних груп. Дані, що одержали, показували в балах за допомогою медіани та міжквартильного розмаху – Ме (25–75 %). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У менинготеліоматозних варіантах відзначалася найбільша кількість CD4+ та CD8+ ПЛЛ серед усіх проаналізованих менингіом grade I. Вони характеризувалися рівномірним розподілом CD4+ лімфоцитів у полі зору, з деяким збільшенням щільності їхнього розташування навколо мікросудин, ця субпопуляція ПЛЛ виявлялася у 86,67 % випадків (26/30). Медіана CD4+ ПЛЛ становила 9 (1; 26) клітин у стандартизованому полі зору, що вірогідно перевищувало кількість CD4+ ПЛЛ в ангиоматозних ($p=0,035$) і фібробластичних варіантах ($p=0,040$) і статистично не відрізнялася від кількості CD4+ у перехідних менингіомах ($p=0,141$).

У менинготеліоматозних варіантах CD8+ ПЛЛ спостерігалися в усіх випадках 100 % (30/30). Медіана їх кількості становила 16 (8; 47) клітин, що вірогідно перевищувало кількість CD8+ ПЛЛ в ангиоматозних ($p=0,010$) і перехідних варіантах ($p=0,003$) і вірогідно не відрізнялася від кількості CD8+ ПЛЛ у фібробластичних менингіомах ($p=0,211$). На відміну від CD4+ лімфоцитів CD8+ ПЛЛ нерідко формували скупчення у вигляді вузликів із 22–26 клітин, котрі розташовувалися в ділянках більш щільного розташування пухлинних клітин.

У фібробластичних варіантах ділянки з переважанням волокнистого матриксу та низькою клітинною щільністю характеризувалися відсутністю експресії CD4+ і CD8+ ПЛЛ. У ділянках пухлини з переважанням клітинного компонента відзначалася рівномірна в полі зору експресія CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів між волокнами та пухлинними клітинами. CD4+ ПЛЛ траплялася у 80 % (8/10) випадків, медіана їх кількості становила 2 (1; 5) клітини у стандартизованому полі зору та статистично не відрізнялася від кількості CD4+ ПЛЛ у перехідних ($p=0,269$) та ангиоматозних ($p=0,451$) варіантах. CD8+ ПЛЛ виявляли в усіх досліджених фібробластичних варіантах 100 % (10/10). Медіана їх кількості становила 9 (6; 21) клітин і вірогідно не відрізнялась від кількості CD8+ ПЛЛ в ангиоматозних ($p=0,074$), перехідних ($p=0,068$) і менинготеліоматозних варіантах ($p=0,211$).

CD4+ ПЛЛ були наявні у 90 % випадків (9/10) перехідних варіантів, їхній розподіл був аналогічний менинготеліоматозному варіанту пухлини. Медіана кількості становила 5 (2; 7) клітин у стандартизованому полі зору

та вірогідно не відрізнялась від кількості CD4+ ПЛЛ в ангиоматозних ($p=0,173$) та менинготеліоматозних варіантах ($p=0,141$). CD8+ ПЛЛ виявляли у 100 % випадків (10/10) перехідних варіантів, медіана їх кількості становила 5 (3; 9) клітин у стандартизованому полі зору та вірогідно не відрізнялася від кількості CD8+ ПЛЛ у фібробластичних ($p=0,068$) та ангиоматозних менингіомах ($p=0,497$).

В ангиоматозних варіантах спостерігалася майже повна відсутність CD4+ ПЛЛ та порівняно невелика щільність інфільтрації CD8+ ПЛЛ. CD4+ ПЛЛ виявлялися лише в 40 % випадків (2/5). Їх кількість становила 5 і 7 клітин у стандартизованому полі зору. Медіана кількості CD8+ ПЛЛ в ангиоматозних варіантах становила 5 (1; 7) клітин у стандартизованому полі зору.

Даним, що отримали, стосовно чисельності CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів складно дати однозначну оцінку, бо взаємодія пухлини та імунної системи є доволі складною, та кінцевий результат цієї взаємодії не може бути передбачений на підставі вираженості імунної інфільтрації в пухлині [4].

Порівнявши медіани кількості CD8+ та CD4+ ПЛЛ в доброякісних менингіомах, виявили, що медіана кількості CD8+ ПЛЛ становила 9 (5; 21) клітин і вірогідно перевищувала медіану кількості CD4+ ПЛЛ, яка становила 5 (1; 14) клітин ($p=0,003$). Співвідношення CD8+/CD4+ ПЛЛ – 1,66. Частково це зумовлено тим, що значна частина пухлинних клітин експресує тільки молекули головного комплексу гістосумісності (МНС) I класу, але не МНС II класу, що лімітує пряме розпізнавання пухлини CD4+ Т-клітинами. Навіть більше, найпоширенішим ефекторним механізмом у пухлинному імунітеті є прямий лізис пухлинних клітин CD8+ ПЛЛ, що розпізнають МНС I класу. Роль CD4+ Т-клітин у протипухлинних відповідях часто полягає у здійсненні допомоги в активації CD8+ Т-клітин, що призводить до деструкції пухлини CD8+ Т-цитотоксичними лімфоцитами [8].

Т-лімфоцити відіграють важливу роль у протипухлинному імунітеті, в ряді досліджень встановлено, що співвідношення між ефекторними та регуляторними Т-клітинами може бути важливим фактором у прогнозуванні виживання пацієнтів при різноманітній онкопатології [6]. Дані, що одержали, з переважання в імунних інфільтратах CD8+ Т-лімфоцитів узгоджуються з даними багатьох дослідників. Кількість CD8+ Т-лімфоцитів у менингіомах, як вказують деякі автори, перевищує кількість CD4+ ПЛЛ [7]. Важливим, на наш погляд, є стабільне співвідношення CD8+/CD4+ у досліджених менингіомах. Можливо, цей показник є передумовою встановлення динамічної рівноваги між пухлиною та імунною системою, що може сприяти повільному росту пухлини, характерному для багатьох доброякісних менингіом [4].

В анапластичних менингіомах спостерігалася присутність незначної кількості CD4+ ПЛЛ, медіана становила 9 (3; 20) клітин і дифузна інфільтрація CD8+ ПЛЛ, медіана кількості – 14 (9; 80) клітин (рис. 1).

Z. Du et al. відзначають різке зменшення кількості CD4+ ПЛЛ і CD8+ ПЛЛ у grade III менингіомах [5].

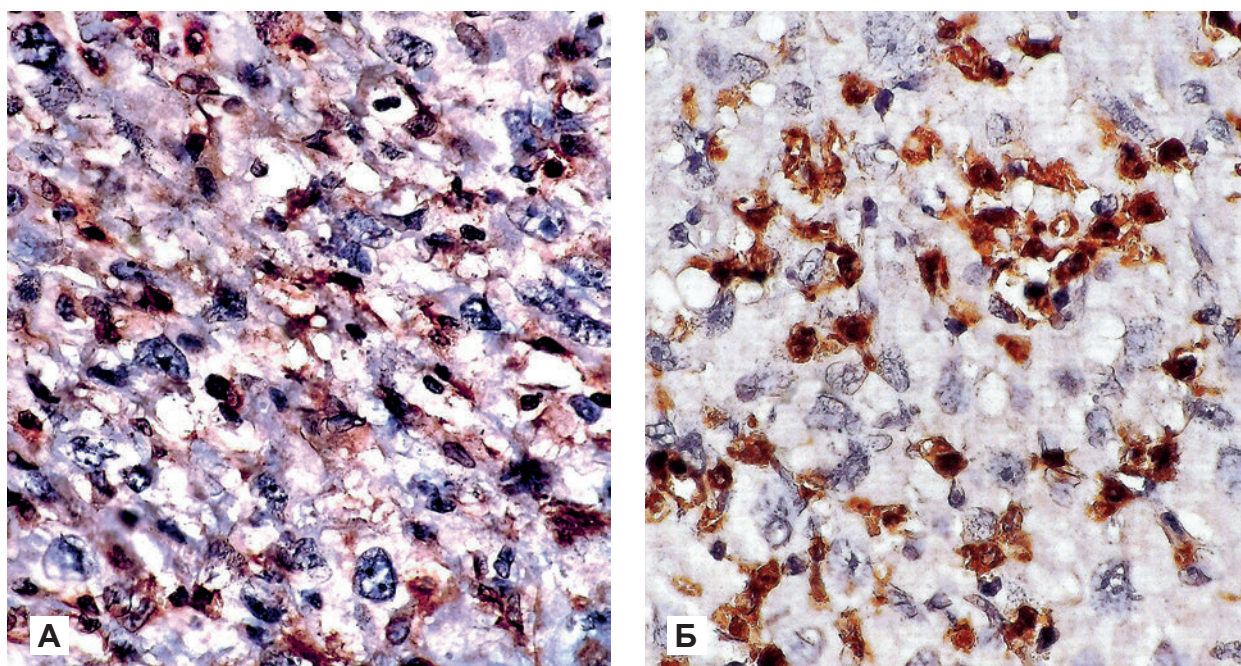


Рис. 1. А – інфільтрація CD4+ ПЛЛ в анапластичній менингіомі. MoHu anti-CD4, Clone MT310. Б – інфільтрація CD8+ ПЛЛ в анапластичній менингіомі. MoHu anti-CD8, T-Cell, Clone C8/144B. Система візуалізації DAKO EnVision+System з DAB. 36.×600.

У нашому дослідженні спостерігалась доволі велика кількість CD8+ ПЛЛ, та хоча їхня кількість і перевищувала кількість CD4+ ПЛЛ, але результати не були статистично вірогідними ($p=0,164$). Співвідношення CD8+/CD4+ ПЛЛ становило 2,99. Іноземні автори повідомляють, що CD8+ ПЛЛ перебувають під контролем супресивних лімфоцитів із регуляторною функцією (Treg), які здатні пригнічувати проліферацію, продукцію цитокінів і цитолітичну активність CD8+ ПЛЛ за допомогою секреції ІЛ-10 і TGF- β . Отже, в менингіомах пригнічується ефективна імунна відповідь і створюється імуносупресивне мікрооточення, котре сприяє дальшому росту пухлини [9].

Встановили, що між менингіомами grade I і grade III відсутня статистично вірогідна різниця кількості CD4+ ПЛЛ ($p=0,236$) та CD8+ ПЛЛ ($p=0,178$). Відсутність зв'язку між стадією менингіом і кількістю ПЛЛ також встановили [4]. Але інші автори виявили негативну кореляцію між стадією злоякісності та кількістю CD4+ і CD8+ ПЛЛ у менингіомах, що можна пояснити більшим розміром когорти хворих, в яких здійснили аналіз експресії цих маркерів [5]. Результати кількісного підрахунку CD4+ та CD8+ ПЛЛ у grade I і grade III менингіомах наведені на *рисунку 2*.

У менинготеліоматозних варіантах CD20+ ПЛЛ зустрічалися в 66,67 % випадків (20/30). Їхня кількість була найбільшою серед інших варіантів, медіана становила 14,5 (0; 39) клітин у стандартизованому полі зору. У фібробластичних варіантах CD20+ ПЛЛ були відсутніми в 50 % випадків (5/10), медіана їхньої кількості становила 1 (0; 6) клітин у полі зору і була вірогідно меншою, ніж у менинготеліоматозних варіантах ($p=0,026$). Дифузні інфільтрати з CD20+ ПЛЛ у перехідних варіантах траплялися в 60 %

випадків (6/10), медіана дорівнювала 5,5 (0;10) клітини у стандартизованому полі зору.

В анапластичних менингіомах інфільтрати з CD20+ ПЛЛ спостерігалися в 73,33 % випадків (11/15), медіана їхньої кількості становила 24 (2,5; 46) клітини і вірогідно не перевищувала цей показник у доброякісних менингіомах ($p=0,091$). Відсутність вірогідних відмінностей між різними стадіями менингіом підтверджується даними інших авторів [5], хоча вони стверджують, що медіана CD20+ ПЛЛ становила 0,3 клітини, незалежно від стадії, а в нашому дослідженні їхня кількість була значно більшою. Y. Ding et al. встановили, що висока щільність інфільтрації CD20+ ПЛЛ пов'язана з меншою кількістю рецидивів [9]. В-лімфоцити в менингіомах є повністю зрілими функціональними клітинами, і їхня фенотипова

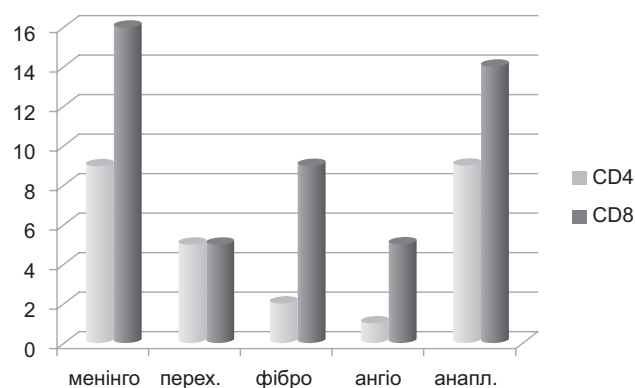


Рис. 2. Кількість CD4+ та CD8+ ПЛЛ у менингіомах.

Примітки: менинго – менинготеліоматозні, перех. – перехідні, фібро – фібробластичні, ангіо – ангіоматозні, анапл. – анапластичні.

характеристика виявила, що в них часто наявні соматичні мутації в генах [4]. Присутність значної кількості В-лімфоцитів, що розсіяні в мікрооточенні менингіом, передбачає роль антиген-стимульованої, антитілоопосередкованої імунної відповіді у тканині менингіом або неспецифічне залучення лімфоцитів за допомогою запальних і хемотактичних цитокінів.

Висновки

1. Найбільша кількість ПЛЛ спостерігалася в менинготеліоматозних варіантах доброякісних менингіом, при цьому кількість CD8+ ПЛЛ вірогідно перевищувала кількість CD4+ПЛЛ в усіх проаналізованих випадках доброякісних менингіом, що може відігравати важливу роль в обмеженні швидкості росту цих пухлин.

2. Незважаючи на те, що в анапластичних менингіо-

мах співвідношення CD8+/CD4+ ПЛЛ становило 2,99 і перевищувало цей показник у доброякісних пухлинах, вони характеризуються швидким ростом і частими рецидивами. Взаємодія імунних клітин у пухлинному мікрооточенні є складною та великою мірою залежить від фенотипу ПЛЛ, а отже його встановлення зможе розкрити механізми прогресії анапластичних менингіом.

3. Кількість CD20+ ПЛЛ наростала в ряду: фібробластичні, перехідні, менинготеліоматозні та анапластичні менингіоми, але медіана їхньої кількості вірогідно не відрізнялась між менингіомами стадії grade I і grade III.

Перспективи подальших досліджень у цій галузі стосуються визначення фенотипу ПЛЛ із використанням надалі даних, що одержали, для розроблення ефективних методів лікування менингіом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Dunn G.P. Principles of immunology and its nuances in the central nervous system / G.P. Dunn, H. Okada // *Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 17. – Suppl 7. doi:10.1093/neuonc/nov175.
2. Loriger M. Tumor microenvironment in the brain / M. Loriger // *Cancers*. – 2012. – Vol. 4. – P. 218–243.
3. Recent developments on immunotherapy for brain cancer / D.A. Wainwright, P. Nigam, B. Thaci et al. // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. – 2012. – Vol. 17. – №2. – P. 181–202.
4. The immune cell infiltrate populating meningiomas is composed of mature, antigen-experienced T and B cells / L. Fang, D.E. Lowther, M.L. Meizlish et al. // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 15. – №11. – P. 1479–1490.
5. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma / Z. Du, M. Abedalthagafi, A.A. Aizer et al. // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6. – №7. – P. 4704–4716.
6. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome / W.H. Fridman, F. Pages, C. Sautès-Fridman et al. // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 298–306.
7. Immunophenotypic identification and characterization of tumor cells and infiltrating cell populations in meningiomas / P.H. Domingues, C. Teodosio, J. Ortiz et al. // *Am. J. Pathol.* – 2012. – Vol. 181. – №5. – P. 1749–1761.
8. Шамілов Ф.А. Субпопуляції интратуморальных лимфоцитів при раке молочной железы / Ф.А. Шамілов // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 3. – №2. – С. 60–64.
9. Relationships between tumor microenvironment and clinicopathological parameters in meningioma / Y. Ding, L. Qiu, Q. Xu et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7. – №10. – P. 6973–6979.

References

1. Dunn, G. P., & Okada, H. (2015). Principles of immunology

- and its nuances in the central nervous system. *Neuro-Oncology*, 17(7), vii3-vii8. doi: 10.1093/neuonc/nov175.
2. Loriger, M. (2012). Tumor microenvironment in the brain. *Cancers*, 4, 218–243. doi: 10.3390/cancers4010218.
3. Wainwright, D. A., Nigam, P., Thaci, B., Dey, M., & Lesniak, M. S. (2012). Recent developments on immunotherapy for brain cancer *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 17(2), 181–202. doi: 10.1517/14728214.2012.679929.
4. Fang, L., Lowther, D. E., Meizlish, M. L., Anderson, R. C., Bruce, J. N., Devine, L., et al. (2013). The immune cell infiltrate populating meningiomas is composed of mature, antigen-experienced T and B cells. *Neuro-Oncology*, 15(11), 1479–1490. doi: 10.1093/neuonc/not110.
5. Du, Z., Abedalthagafi, M., Aizer, A., McHenry, A., Sun, H., Bray, M., et al. (2015). Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*, 6(7), 4704–4716. doi: 10.18632/oncotarget.3082.
6. Fridman, W., Pagès, F., Sautès-Fridman, C., & Galon, J. (2012). The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 298–306. doi:10.1038/nrc3245.
7. Domingues, P. H., Teodosio, C., Ortiz, J. et al. (2012) Immunophenotypic identification and characterization of tumor cells and infiltrating cell populations in meningiomas. *Am. J. Pathol.*, 181(5), 1749–1761. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.033.
8. Shamіlov, F. A. (2012). Subpopulyacii intratumoral'nykh limfocitov pri rake molochnoj zhelezy [Intramural subpopulations of lymphocytes in breast cancer]. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*, 2, 60–70. [in Russian].
9. Ding, Y., Qiu, L., Xu, Q., Song, L., Yang, S., & Yang, T. (2014). Relationships between tumor microenvironment and clinicopathological parameters in meningioma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 7(10), 6973–6979.

Відомості про авторів:

Тертишний С. І., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: tertishniy@i.ua.

Голубович Л. Л., д-р мед. наук, професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет.

Вотєва В. Є., заочний аспірант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Тертишний С. И., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: tertishniy@i.ua.

Голубович Л. Л., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Вотева В. Е., заочный аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Tertishniy S. I., MD, PhD, DSci, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: tertishniy@i.ua.

Golubovitch L. L., MD, PhD, DSci, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.

Voteva W. Ye., Postgraduate at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 04.08.2016 р.