

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.484.04

ЛИМФОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЫЙ ИНДЕКС КАК НОВЫЙ МАРКЕР ПРОГНОЗА РАННЕГО РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой

Скляр С. С.¹, Мацко М. В.^{2, 3}, Сафаров Б. И.⁴,
Улитин А. Ю.^{1, 5, 6}, Олюшин В. Е.¹, Самочерных К. А.¹

¹ Российский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия

³ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

⁵ Институт медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Скляр Софья Сергеевна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.08.2024
и принята к печати 13.09.2024.

РЕЗЮМЕ

Введение. С каждым днем в мировом медицинском сообществе растет число научных исследований, подчеркивающих значение иммунной системы в прогнозе и течении онкологических заболеваний. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс уже продемонстрировал свою прогностическую роль при некоторых формах опухолевых заболеваний. Однако его значение при глиобластомах до конца не определено.

Цель исследования — изучение прогностического значения лимфоцитарно-моноцитарного индекса для пациентов с глиобластомой.

Материалы и методы. В исследование было включено 45 пациентов с первичной глиобластомой супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет, достигших первого рецидива заболевания. В каждом случае оценивались уровни лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, LMR (отношение лимфоцитов к моноцитам) в периферической крови до операции, учитывалось проведение симптоматического лечения глюкокортикостероидами (ГКС). Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года.

Все пациенты после нейрохирургического этапа лечения получали стандартное противоопухолевое лечение (лучевая терапия, химиотерапия темозоломидом). Изучено влияние LMR на медиану первого безрецидивного периода.

Результаты. У лиц, получавших терапию дексаметазоном, обнаружено значимое увеличение абсолютного количества моноцитов ($p = 0,014$). При этом назначение ГКС не влияло на уровень лимфоцитов и LMR. Медиана первого безрецидивного периода со статистической достоверностью была выше у пациентов при LMR более 4 ($p = 0,05$; 47 vs 30,5 нед.).

Выводы. Согласно полученным результатам, низкий LMR является маркером прогноза раннего рецидива заболевания для пациентов с глиобластомами. Важно отметить: несмотря на то, что уровень моноцитов напрямую коррелировал с назначением пациентам глюкокортикостероидов, на LMR не влияло назначение данной группы препаратов.

Ключевые слова: воспаление, глиобластома, иммуноонкология, LMR.

Для цитирования: Скляр С.С., Мацко М.В., Сафаров Б.И. и др. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс как новый маркер прогноза раннего рецидива заболевания для пациентов с глиобластомой. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(5):403-412. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-5-403-412. EDN: FQBAYA

LYMPHOCYTE-MONOCYTE INDEX AS A NEW MARKER FOR THE PROGNOSIS OF EARLY RECURRENCE OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

Sklyar S. S.¹, Matsko M. V.^{2,3}, Safarov B. I.⁴, Ulitin A. Yu.^{5,6},
Olyushin V. E.¹, Samochernykh K. A.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Napalkov State Budgetary Healthcare Institution “Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological)”, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

⁴ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Buchara, Uzbekistan

⁵ Institute of Medical Education — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sklyar Sofia S.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Received 23 August 2024; accepted
13 September 2024.

ABSTRACT

Every day, the number of scientific studies in the global medical community is growing, emphasizing the importance of the immune system in the prognosis and course of oncological diseases. The lymphocyte-monocyte index has already demonstrated its prognostic role in some forms of tumor disease. However, its significance in glioblastomas has not been fully determined.

The aim of the study is to study the prognostic value of the lymphocyte-monocyte index for patients with glioblastoma.

Material and methods. The study included 45 patients with primary supratentorial glioblastoma over the age of 18 who had reached the first relapse of the disease. In each case, the level of leukocytes, lymphocytes, monocytes and LMR (ratio of lymphocytes to monocytes) in peripheral blood before surgery was assessed, and symptomatic treatment with glucocorticosteroids was taken into account. The histological diagnosis was established in accordance with the WHO classification of Central nervous system tumors in 2021. All patients after the neurosurgical stage of treatment received standard antitumor treatment (radiation therapy, chemotherapy with temozolomide). The effect of LMR on the median of the first relapse-free period was studied.

Results. A significant increase in the absolute number of monocytes was found in patients receiving dexamethasone therapy ($p = 0.014$). At the same time, the appointment of GCS did not affect the level of lymphocytes and LMR. The median of the first relapse-free period was statistically higher in patients with an LMR of more than 4 ($p = 0.05$; 47 vs 30.5 weeks).

Conclusions. Low LMR is a marker of the prognosis of early recurrence of the disease for patients with glioblastomas. It is important to note that despite the fact that the level of monocytes was directly correlated with the appointment of glucocorticosteroids to patients, the LMR was not affected by the appointment of this group of drugs.

Key words: glioblastoma, immunooncology, inflammation, LMR.

For citation: Sklyar SS, Matsko MV, Safarov BI, et al. Lymphocyte-monocyte index as a new marker for the prognosis of early recurrence of the disease in patients with glioblastoma. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(5):403-412. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-5-403-412. EDN: FQBAYA

Уже не одно десятилетие глиобластома считается наиболее актуальной проблемой всего нейроонкологического сообщества. Во-первых, данная опухоль является наиболее распространенной среди всех внутримозговых опухолей ЦНС (центральной нервной системы) [1–3]. Во-вторых, даже при комплексном лечении с внедрением новых инновационных подходов терапии показатели выживаемости у пациентов с глиобластомами до сих остаются весьма невысокими [4–7].

Благодаря проведенным исследованиям по оценке молекулярно-генетических особенностей и морфологических характеристик глиобластомы установлены наиболее значимые для диагностики и прогноза заболевания мутации, определены альтерации, влияющие на эффективность лечения [2, 5, 7]. Однако представление о функционировании иммунной системы у пациентов с глиобластомой и ее значении в течении заболевания весьма ограничено.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что воспалительные реакции могут способствовать пролиферации, миграции опухолевых клеток и их резистентности к противоопухолевому лечению, в целом прогрессированию заболевания [8–12]. Воспаление опосредуется иммунной системой и сопровождается изменением уровня циркулирующих нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. В последние годы особый интерес в области изучения иммуноонкологических процессов вызывают маркеры клеточного воспаления, один из которых —

лимфоцитарно-моноцитарный индекс (LMR). LMR рассчитывается путем деления абсолютного количества лимфоцитов на абсолютное значение моноцитов. Установлено прогностическое значение LMR при некоторых солидных опухолях [13–16]. Следует отметить, что методы исследования LMR являются экономичными, легко- и широкодоступными в рамках обычного обследования пациентов.

Уже проведено некоторое количество исследований по оценке роли клеточных маркеров воспаления в прогнозе и патогенезе глиом. В целом результаты оказались весьма противоречивыми. В одних работах авторы утверждают, что LMR является маркером прогноза заболевания, в других — данный факт не подтверждается [17–21]. Существует несколько объяснений этому феномену. В ряде исследований не проводилось разделения по гистологическим диагнозам. Также не учитывался фармакологический эффект на иммунную систему глюкокортикостероидов, очень часто назначаемых для уменьшения перитуморозного отека при опухолях ЦНС. С учетом этих данных, нами проведено собственное исследование с целью оценки прогностического значения LMR для пациентов с глиобластомой и того, как влияет на его уровень назначение ГКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 45 пациентов в возрасте старше 18 лет с первичной глиобласто-

мой супратенториальной локализации, которые проходили лечение в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В каждом случае оценивались уровень LMR в периферической крови до операции, назначение симптоматического лечения глюкокортикостероидами, особенности анамнеза заболевания. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в данном исследовании.

У всех пациентов на момент поступления в стационар, минимум за 3 дня до операции, брались образцы венозной крови в утренние часы. Клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 с использованием реактивов и контрольных материалов Sysmex (Япония). Индекс воспаления LMR рассчитывался как отношение абсолютного количества лимфоцитов к моноцитам.

После установления клинического диагноза «глиобластома» выполнялось хирургическое лечение с максимально безопасной резекцией новообразования с последующим обязательным морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием образцов опухоли. При

иммуногистохимическом исследовании использовались антитела: GFAP (poly, DakoCytomation), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), а при проведении дифференциальной диагностики — Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica). Определение мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) выполнялось при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA — HighResolutionMeltingAnalysis) с последующим секвенированием ДНК. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Согласно стандартам лечения, утвержденным Министерством здравоохранения РФ, после проведения хирургического этапа все пациенты получали лучевую терапию и химиотерапию препаратом темозоломид (от 2 до 18 циклов). Каждые 2 цикла химиотерапии выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением для оценки эффективности лечения по критериям RANO. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Статистическая обработка полученных клинических результатов проводилась с помощью про-

Таблица 1. Характеристики пациентов с глиобластомой

Table 1. Characteristics of patients with glioblastoma

Характеристики	
Общее количество пациентов	
Пол	мужчины
	женщины
Возраст на момент постановки диагноза	
Симптоматическое лечение ГКС до этапа забора крови	да
	нет
Показатели крови на момент поступления	лимфоциты в $10^9/L$
	моноциты в $10^9/L$
	LMR
Функциональный статус по шкале Карновского после операции (баллы)	≤ 60
	70–80
	90–100
Лучевая терапия	с темозоломидом
	без темозоломида
Химиотерапия темозоломидом	2–5 циклов
	6–18 циклов

граммы STATISTICA for Windows (версия 10, Лиц. BXXR310F964808FA-V).

Частотные характеристики качественных показателей определялись с применением непараметрических методов хи-квадрат, точного критерия Фишера. Количественные параметры сравнивались с помощью критериев Манна-Уитни, Вальда и медианного хи-квадрата.

Оценка влияния на длительность БРП маркеров воспаления осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox's F-test и Gehan's Wilcoxon test). Согласно руководству, к модулю выбиралось большее значение «р» из результатов 2 тестов. Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана-Мейера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всей когорте у 8 (17,7 %) человек регистрировалось снижение уровня лимфоцитов ниже $1,5$ на $10^9/L$. Из 45 пациентов 33 (73,3 %) на дооперационном этапе получали терапию глюкокортикостероидами (дексаметазон). Проанализировано влияние данной симптоматической терапии на уровни моноцитов, лимфоцитов и LMR в периферической

крови у всех 45 больных. В результате подгруппового анализа у лиц, получавших терапию дексаметазоном, обнаружено статистически достоверное увеличение абсолютного количества моноцитов ($p = 0,014$) по сравнению с пациентами без гормональной терапии. Абсолютные уровни лимфоцитов и LMR значимо не отличались в группах в зависимости от терапии дексаметазоном ($p > 0,05$) (рис. 1).

У всех пациентов оценивалась медиана первого безрецидивного периода. Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации уровня лимфоцитов и моноцитов в периферической крови с показателями первого БРП ($p > 0,05$).

Была проведена оценка прогностической роли маркера воспаления LMR. Разделение на низкие и высокие уровни основывалось на данных научной литературы и определялось поисково-эмпирическим путем. Пороговое значение для LMR составило 4. Согласно полученным результатам, медиана первого БРП оказалась со статистической значимостью выше при LMR — более 4 ($p = 0,05$; 47 vs 30,5 нед.) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большое число научных исследований в последние годы указывают на роль воспаления, опосредованного иммунной системой, в развитии и прогрессировании онкологической патологии

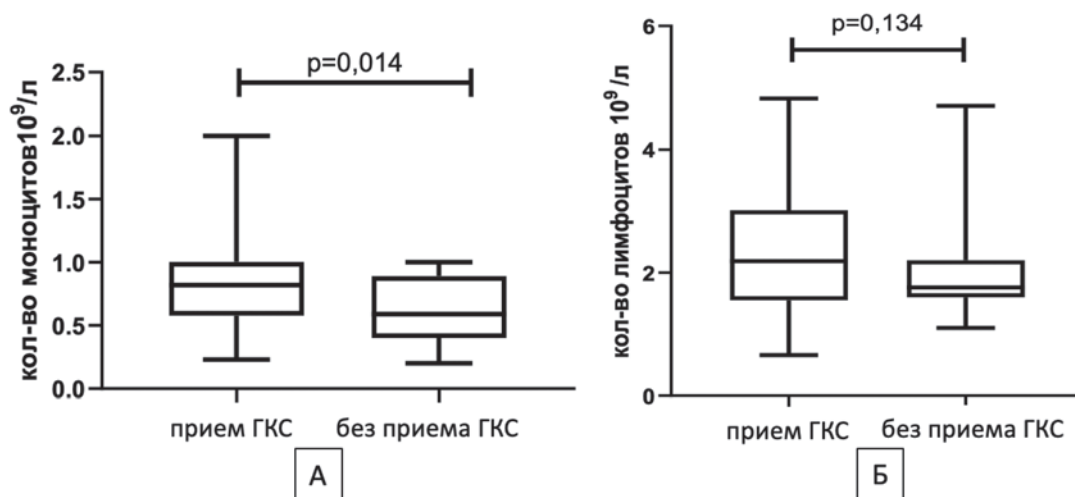


Рис. 1. Уровень некоторых клеточных маркеров в периферической крови в зависимости от назначения ГКС у 45 пациентов: А — абсолютное количество моноцитов ($p = 0,014$); Б — абсолютное количество лимфоцитов ($p = 0,134$)

Figure 1. The level of some cellular markers in peripheral blood, depending on the appointment of GCS in 45 patients: А — the absolute number of monocytes ($p = 0.014$); В — the absolute number of lymphocytes ($p = 0.134$)

[8–11]. В настоящее время активно изучаются особенности функционирования иммунной системы у пациентов с опухолями ЦНС, в частности, глиобластомой. Уже установлено, что злокачественные астроцитомы способны экспрессировать хемокины для привлечения клеток иммунной системы в свое микроокружение с дальнейшим перепрограммированием их в иммуносупрессивные клетки, способствующие росту, инвазии опухоли и резистентности к специфической терапии [22, 23]. Изучение же клеточного звена иммунного ответа в периферической крови и его роли в прогнозе и прогрессировании глиобластом началось относительно недавно.

Показатель LMR рассчитывается путем деления абсолютного количества лимфоцитов на абсолютное значение моноцитов. В общей онкологии уже определено, что повышение LMR сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов [8–10, 21]. Снижение уровня LMR может быть связано с низким показателем главных эффекторов адаптивного иммунного ответа, лимфоцитов, и/или повышением количества моноцитов, играющих двоякую роль. Установлен факт, что лимфоциты способствуют активации противоопухолевого иммунного ответа, подавляя рост и пролиферацию клеток новообразований [11, 22, 23]. Клиницистами-онкологами

лимфопения признана крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Согласно данным медицинской научной литературы, что подтвердилось и в нашем исследовании, примерно у 20 % пациентов с глиобластомами на этапе до проведения какого-либо специфического лечения регистрируется снижение уровня лимфоцитов в крови [22–24]. Одной из потенциальных причин снижения лимфоцитов является назначение пациентам ГКС [25]. По нашим данным не выявлено корреляционной связи между назначением дексаметазона и уровнем лимфоцитов в крови. Благодаря проведенным фундаментальным исследованиям установлена еще одна причина снижения количества этих клеток [22, 23]. При внутримозговых опухолях, в частности при глиобластомах, эффекторным лимфоциты секвестрируются в костном мозге, что приводит к уменьшению их количества в периферическом кровотоке. Однако механизм, посредством которого клетки эффекторной иммунной системы «запираются» в костном мозге, до сих пор не известен. Нами не установлено ассоциации уровня лимфоцитов с медианой первого БРП.

В иммуноонкологии моноциты представляют крайне интересным объектом изучения. Данные клетки после дифференцировки могут выполнять

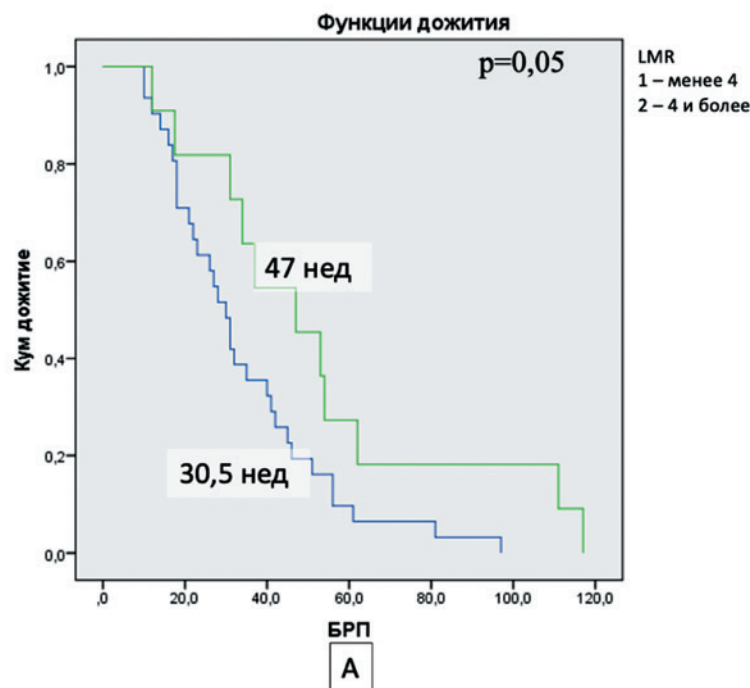


Рис. 2. Первый безрецидивный период в зависимости от: А — уровня LMR ($p = 0,05$; 47 vs 30,5 нед.)

Figure 2. The first relapse-free period depending on: A — level of LMR ($p = 0.05$; 47 vs 30.5 weeks)

как защитную функцию, уничтожая патологические клетки, так и рекрутироваться в опухоль-ассоциированные макрофаги, способствуя онкогенезу и создавая иммуносупрессивную среду [21, 25]. Большое число исследований направлено на разработку методик инактивации макрофагов. Прогностическое значение уровня моноцитов в крови до конца не изучено. В нашем исследовании абсолютное значение этих клеток в периферической крови не коррелировало с показателями выживаемости.

Несмотря на то, что по результатам нашей работы не было выявлено статистически значимой связи уровня лимфоцитов и моноцитов в периферической крови с показателями первого БРП у больных с глиобластомой, LMR продемонстрировал свою прогностическую роль. Со статистической достоверностью выживаемость была выше в группе пациентов с уровнем LMR более 4 ($p = 0,05$; 47 vs 30,5 нед.). Подтверждение полученных результатов мы нашли в ряде других научных работ [18, 24]. Однако в представленных исследованиях были пациенты с глиомами различной гистологической структуры.

Сложное взаимодействие между опухолевыми клетками, воспалительными цитокинами и клеточным звеном иммунной системы регулирует рост опухоли и прогрессирование заболевания. Согласно проведенным исследованиям и полученным нами результатам, такой системный клеточный маркер воспаления, как LMR, можно использовать для прогноза раннего рецидива у пациентов с глиобластомами. Следует отметить широкую доступность данных показателей, быстроту выполнения анализа и независимость от назначения ГКС. По нашим результатам, подтверждение этому есть и в медицинской литературе, повышение данного показателя напрямую коррелирует с назначением ГКС, которые так часто используются для снятия перифокального отека при опухолях ЦНС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. / The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States

in 2016–2020. *Neuro-Oncology*. 2023; 25(S4): iv1–iv99. DOI: 10.1093/neuonc/noad149.

2. Louis DN, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Series, 5th ed., 2021, vol. 2.

3. Matsko MV, Matsko ED. Neuro-oncology, 2021. Brief analysis of the new world health organization classification of tumours of the central nervous system. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2022;17(2):88–100. In Russian [Мацко М.В., Мацко Е.Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2022;17(2):88–100]. DOI:10.21638/spbu11.2022.202.

4. Olyushin VE, Kukanov KK, Nechaeva AS, et al. Photodynamic therapy in neurooncology, *Biomedical Photonics*. 2023. Vol. 12. No. 3. P. 25–35. DOI: 10.24931/2413–9432–2023–12-3-25–35.

5. Matsko MV, Matsko DE, Volkov NM, et al. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(3):34–44. In Russian [Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М. и др. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3):35–44]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44.

6. Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):54–61. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2024;124(6):54–61]. DOI:10.17116/jnevro202412406154.

7. Matsko MV, Sklyar SS, Ulitin AY, et al. Changes in the MGMT gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and MGMT expression on survival of patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(3): 5–17. In Russian [Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю. и др. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3):5–17]. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17.

8. Zheng J, Peng L, Zhang S, et al. Preoperative systemic immune-inflammation index as a prognostic

indicator for patients with urothelial carcinoma. *Front. Immunol.* 2023;14:1275033. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1275033.

9. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman IIC. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(6):886–894. DOI:10.21037/tlcr.2019.11.16.

10. Novik AV, Danilova AB, Nekhaeva TL, et al. Assessment of the dynamics of immunological parameters at the beginning of the therapy as prognostic and predictive factors in patients with melanoma. *Farmateka=Pharmateca.* 2021; 7:118–126. In Russian [Новик А.В., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л. и др. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой. *Фарматека.* 2021; 7:118–126]. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.7.118-126.

11. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205.

12. Certo M, Tsai CH, Pucino V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(3):151–61. DOI: 10.1038/s41577-020-0406-2.

13. Hu C, Bai Y, Li J, et al. Prognostic value of systemic inflammatory factors nlr, lmr, plr and ldh in penile cancer. *BMC Urol.* 2020; 20 (1):57. DOI: 10.1186/s12894-020-00628-z.

14. Trinh H, Dzul SP, Hyder J, et al. Prognostic value of changes in neutrophil-to-Lymphocyte ratio (Nlr), platelet-to-Lymphocyte ratio (Plr) and lymphocyte-to-Monocyte ratio (Lmr) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy (Dcrt). *Clinica chimica acta; Int J Clin Chem.* 2020; 510:711–6. DOI: 10.1016/j.cca.2020.09.008.

15. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (15):8002. DOI: 10.3390/ijms22158002.

16. Oliushina EM, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, et al. Predictive markers of immunotherapy in cervical cancer. *Arxiv patologii=Russian Journal of Archive Of Pathology.* 2023; 85(5):5–12. In Russian [Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. и др. Предиктивные маркеры иммунотерапии в раке шейки матки. *Архив патологии.* 2023; 85(5):5–12]. DOI:10.17116/patol2023850515.

17. Wang PF. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget.* 2017; 8:50117–50123. DOI: 10.18632/oncotarget.15235.

18. Diaz R, Westhuyzen J, Dwyer P, Aherne N. Prognostic value of pre-treatment systemic inflammatory markers in glioblastoma multiforme patients. *J. Radiat. Oncol.* 2018; 7:121–122.

19. Yersal O, Odabasi E, Ozdemir O, Kemal Y. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioblastoma. *Mol. Clin. Oncol.* 2018; 9:453–458. DOI: 10.3892/mco.2018.1695.

20. Wang D, Kang K, Hai J. Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Sci.* 2020; 13:179–188. DOI:10.1111/cts.12700.

21. Wang Y, Xu C, Zhang Z. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with glioma: a meta-analysis. *BMC Medicine.* 2023;21:486. DOI:10.1186/s12916-023-03199-6.

22. Sklyar SS, Trashkov AP, Maczko MV, et al. The immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician.* 2022; 13(2):49–60. In Russian [Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В. и др. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр.* 2022; 13(2):49–60]. DOI:10.17816/PED13249-60.

23. Sklyar SS, Sitovskaya DA, Mirolubova IuV, et al. Immune system dysfunction in patients with glioblastoma. Literature review. Clinical cases. The Russian Neurosurgical Journal named after Prof. A. L. Polenov. 2023;15(4):200–208. In Russian [Скляр С.С., Ситовская Д.А., Миролюбова Ю.В. и др. Дисфункция иммунной системы у пациентов с глиобластомой. Обзор литературы. Клинические наблюдения. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(4):200–208]. DOI: 10.56618/2071-2693_2023_15_4_200.

24. Sharma G, Jain SK, Sinha VD. Peripheral Inflammatory Blood Markers in Diagnosis of Glioma and IDH Status. *J Neurosci Rural Pract.* 2021;12:88–94. DOI: 10.1055/s-0040-1721166.

25. Kim WJ, Dho Y, Ock C, et al. Clinical observation of lymphopenia in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2019;143(2):321–328. DOI: 10.1007/s11060-019-03167-2.

Информация об авторах:

Скляр Софья Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург, онколог РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мацко Марина Витальевна, д.м.н., врач-онколог ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова», доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургского медико-социального института;

Сафаров Бобир Ибрагимович, к.м.н., врач-нейрохирург, доцент кафедры нейрохирургии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Олюшин Виктор Емельянович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, врач-нейрохирург, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Authors information:

Sklyar Sofia S., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Institute of Neuro-Oncology, neurosurgeon, oncologist, neurosurgery department 4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Matsko Marina V., Doctor of Medical Sciences, oncologist, Napalkov State Budgetary Healthcare Institution “Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological)”;

Safarov Bobir I., Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Associate Professor of the Department of Neurosurgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino;

Ulitin Alexey Yu., Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department, neurosurgery department 4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Olyushin Victor E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Neurosurgeon, Chief Researcher of the Institute of Neuro-Oncology, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Samochernykh Konstantin A., Doctor of Medical Sciences, professor, Director of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre.