

УДК 616.831-006:612.017.1:615.37

САЛАХ М.М. СЕХВЕЙЛ

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии,
Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии

salahsehweil@yandex.ru

Salah M.M. Sehweil

Candidate of Medical Sciences
The Rostov State Medical University
Ministry of Health of the Russian Federation
Department of Neurology and Neurosurgery

salahsehweil@yandex.ru

**Иммунная защита при злокачественных опухолях головного мозга:
краткий обзор литературы**

**Immune protection vs. malignant brain tumours:
a brief overview of sources**

***Аннотация.** Несмотря на агрессивное комплексное лечение злокачественных глиальных опухолей головного, медиана выживаемости остается непродолжительной. Недостаточная эффективность стандартных методик определяет актуальность углубленного изучения механизмов патогенеза и поиск новых современных способов лечения. Развитие злокачественных опухолей головного мозга является причиной развития стойкого иммунодефицита у пациентов. В данном обзоре рассматривается изменение иммунологических механизмов в ответ на развитие злокачественных глиальных опухолей головного мозга и применение иммунотерапии в комплексном лечении пациентов. Влияние иммунотерапии на выживаемость в комплексном лечении пациентов доказало свою эффективность по сравнению со стандартными способами лечения.*

***Ключевые слова:** глиобластома, анапластическая астроцитомы, иммунотерапия, иммунодефицит.*

***Annotation.** Despite aggressive multimodality therapy of malignant glial brain tumours, median survival remains short. Insufficient efficiency of standard methods determines the need for a more intensive study of pathogenesis mechanisms and a search for more progressive treatment techniques. Proliferation of malignant brain tumours causes persistent immune deficiency in patients. The overview is focused on the changes in the immunologic mechanisms in response to the growth of malignant brain tumours as well as*

applicability of immunotherapy in combination treatment. The influence of immunotherapy on survivability as a part of comprehensive treatment practices has proven its efficiency compared with standard treatment methods.

Key words: glioblastoma, anaplastic astrocytoma, immunotherapy, immunodeficiency.

К первичным злокачественным глиальным опухолям головного мозга относятся глиобластома и анапластическая астроцитомы. Несмотря на применение современного комплексного лечения первичных злокачественных глиальных опухолей головного мозга, медиана выживаемости большинства больных не превышает 20,4 месяцев [2;9;26]. Глиобластома является наиболее часто встречаемой первичной злокачественной глиальной опухолью головного мозга с частотой развития 2-3 случая на 100 000 населения Европы и Северной Америки [20;27]. Глиобластома составляет 50% - 60% среди глиальных опухолей и 12% - 15% среди интракраниальных опухолей в целом [21]. Глиобластома характеризуется быстрым темпом роста, срок формирования первичных глиобластом у двух третей пациентов составляет менее 3 месяцев [23]. Злокачественные глиальные опухоли головного мозга характеризуются быстрым темпом и рецидивирующим ростом, что в свою очередь обусловлено слабым иммунным ответом [16]. Развитие злокачественных глиальных опухолей головного мозга протекает на фоне иммунодепрессии, проявляющейся дефектом натуральных клеток-киллеров Т-лимфоцитов и нарушением активности моноцитов. Кроме того, у таких пациентов иммунодепрессия имеет перманентный характер [13]. При глиальных опухолях головного мозга существует три варианта ответа иммунной системы на развитие опухоли:

1. Антагонистический, когда иммунная система направлена на подавление или сдерживание роста опухоли.

2. Индифферентный – когда иммунная защита не влияет на рост опухоли.

3. Иммуностимулирующий – когда иммунная система стимулирует рост опухоли [7].

В этой статье приводим краткий обзор литературы, посвященный иммунологическим изменениям и вариантам иммунотерапии при злокачественных глиальных опухолях головного мозга.

Иммунный статус у пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга. В литературе многократно упоминалось об изменении параметров иммунной системы у больных с глиальными опухолями головного мозга, как в период клинической манифестации, так и в послеоперационном периоде. Имеется стойкое изменение иммунного статуса, вызванное нарушением нейроиммунных взаимоотношений у больных с глиальными опухолями головного мозга [4] - авторы оценили эффективность применения Циклоферона в разные сроки

развития глиальных опухолей головного мозга различной степени злокачественности. Определенно количество $CD3^+$ - лимфоцитов, содержание и соотношение $CD4^+$ и $CD8$, $CD20^+$ лимфоцитов в сочетании с оценкой в сыворотке крови уровней иммуноглобулинов А, М, G и концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Исследовали экспрессию маркера $CD25$. Исследование включало 29 пациентов, всем проводилось курсовое лечение Циклофероном (стимулятор синтеза интерферона) (10 внутримышечных инъекций в течение 21 дня на каждом из этапов заболевания). На этапе клинической манифестации опухоли по данным иммунологического обследования было отмечено снижение содержания Т-лимфоцитов на 14% от исходного уровня, снижение уровня Т-хелперов и величины коэффициента $CD4/CD8$. В гуморальном иммунитете наблюдался достоверный подъем концентрации иммуноглобулинов А, М и G - на 118%, 127% и 115% от исходного уровня соответственно. Выявлено также снижение на четверть концентрации уровня ЦИК, а также числа клеток с маркером апоптоза $CD95^+$. На этапе клинической ремиссии после хирургического лечения, при отсутствии данных за рецидив опухоли по данным нейровизуализации, после проведения второго курса циклоферона, было отмечено достоверное снижение количества $CD3^+$ и $CD4^+$ - лимфоцитов и величины иммунорегуляторного индекса. В звене гуморального иммунитета повысилась содержание Ig M, на фоне незначительных колебаний уровней других иммуноглобулинов. На 26% возросло содержание естественных киллеров $CD16^+$. Кроме того, отмечено понижение содержания ИФН γ и одновременно рост концентрации ФНО α . На этом этапе перестройка иммунного статуса торпидна, авторы рекомендуют проведение повторных курсов иммунотерапии для достижения состояния компенсации. На этапе рецидивного роста опухоли стимуляция иммунитета приводила к умеренному количественному приросту субпопуляций Т-клеток, уровней иммуноглобулинов, числа естественных киллеров и концентрации ФНО- α , на фоне низких исходных параметров Т-клеточного иммунитета. Таким образом, авторы делают вывод о том, что у нейроонкологических больных на разных этапах имеется снижение регуляторного влияния цитокинов на периферическое звено иммуногенеза, которое не восстанавливается в ответ на курсовую терапию Циклофероном. Это выражалась в отсутствии изменений содержания Т- и В- лимфоцитов, даже при повышении уровня регуляторных цитокинов. Авторы подтверждают, что развитие иммунодефицита у нейроонкологических больных, особенно после гормоно- и химиотерапии не подлежит иммунокоррекции.

Глиальные опухоли головного мозга активно влияют на систему интерфероногенеза: отмечается увеличение уровня α – интерферона у больных с глиобластомой в периферической крови при снижении его уровня в ликворе по сравнению с периферической кровью [12]. Такие

результаты получены авторами на основании изучения содержания α – интерферона в сыворотке периферической крови и ликворе у 132 больных с глиальными опухолями головного мозга с учетом их перифокальной зоны. Стимуляция иммунной системы у пациентов с глиальными опухолями головного мозга подтверждается увеличением количества интерлейкина-2 у всех пациентов, однако увеличение рецептора к интерлейкину-2 выявлено только у больных с глиобластомой [24]. С целью изучения иммунного статуса больных с глиомами в дооперационном и послеоперационном периодах [15] проанализированы результаты 30 иммунограмм пациентов в дооперационном и послеоперационном периодах. При этом выявлено, что в послеоперационном периоде сохраняется дисбаланс в содержании основных субпопуляций Т-клеток на фоне лейкоцитоза, сопровождающийся ростом Т-хелперов. Кроме того, отмечалась выраженная супрессия NK-киллеров, увеличение на 30% по сравнению с дооперационным периодом. Изменения субпопуляционного состава В-клеток и содержания иммуноглобулинов не выявлено. Изучение иммунного статуса у больных с глиальными опухолями головного мозга в послеоперационном периоде выявило дисбаланс популяций основных иммунорегуляторных клеток в виде снижения уровня лимфоцитов с активационными рецепторами HLA DR⁺ и CD25⁺ при различных сроках послеоперационной ремиссии [10]. Другие авторы [5] связывают развитие общей и локальной иммуносупрессии в ответ на развитие глиальных опухолей головного мозга, несмотря на наличие большого количества тумор-ассоциированных антигенов, которые не вызывают иммунного ответа цитотоксических Т-лимфоцитов с недостаточностью антигенной презентации и отсутствие костимулирующих молекул для праймирования Т-лимфоцитов. Другие авторы подтверждают развитие иммунной недостаточности, проявляющиеся митогенной реактивностью на фоне роста злокачественных опухолей головного мозга [11,14].

Иммунотерапия злокачественных опухолей головного мозга.

Проблема лечения пациента со злокачественной глиальной опухолью головного мозга в настоящее время считается нерешенной и сложной задачей. Сложность обусловлена способностью глиальной опухоли к инфильтративному росту с прорастанием функционально значимых зон головного мозга и устойчивостью к большинству известных видов лечения. Согласно рекомендациям Ассоциации нейрохирургов и онкологов России [1], лечение глиальных опухолей головного мозга является комплексным (хирургия, радиотерапия, химиотерапия). Такой комплексный подход к лечению глиальных опухолей головного мозга поддерживают многие авторы [1;6;8]. Непродолжительная средняя выживаемость пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга, не превышающая 20,4 месяцев при оптимальном комбинированном лечении, наличие стойкого иммунного дефицита у

онкологических больных является поводом поиска новых современных способов, в частности, иммунотерапии.

Различают 4 типа иммунотерапии [5]:

1. Активная иммунотерапия – прямая сенсibilизация иммунной системы к опухолю-ассоциированным антигенам, достигается применением вакцин.

2. Пассивная иммунотерапия – применяются готовые иммуноэффекторные молекулы, антитела к тем или иным опухолевым антигенам без прямой активации иммунной системы.

3. Адаптивная иммунотерапевтическая стратегия – применяются аутологичные иммунные клетки, после приобретения опухолюцидных свойств путем генной инженерии или обработки опухолевыми антигенами.

4. Иммуномодулирующая терапия – усиление общей реактивности организма путем активации ингибирующих цитокинов.

Вакциноterapia. На протяжении более 30 лет в качестве терапии злокачественных опухолей головного мозга, основанной на стимуляции ответа иммунной системы против опухолевой ткани применяется вакциноterapia. Наиболее часто используются вакцины на основе дендритных клеток, имеющих моноцитарное происхождение, и являющихся наиболее активными антиген-презентирующими клетками [17]. Дендритные клетки находятся в белом веществе головного мозга. Дендритные клетки, нагруженные опухолевыми антигенами представляют их Т-лимфоцитам, инициируя иммунный ответ. В практике применяются различные вакцины: вакцины с использованием опухолевых лизатов, пептидные вакцины, поливалентные вакцины и другие.

Вакциноterapia с использованием опухолевых пептидов.

Применение комбинированной иммунотерапии с использованием дендритных клеток у больных с низкодифференцированными глиомами головного мозга в послеоперационном периоде, доказало свою эффективность. При этом, пациентам проводится стандартное лечение, включающее удаление опухоли, выполнение лучевой и химиотерапии. В дополнение выполняется комбинированная иммунотерапия с использованием дендритных клеток, задачей которых является презентация антигенов и активация Т-клеток [16,11]. На фоне применения вакцинотерапии зарегистрировано увеличение продолжительности медианы выживаемости пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга.

Анализ результатов крупных рандомизированных исследований с добавлением к стандартной терапии, вакцинации на основе дендритных клеток [18], выявил, что медиана выживаемости составила 31,9 месяцев у больных с мультиформной глиобластомой по сравнению с 15 месяцами у лиц контрольной группы. Медиана выживаемости без рецидива роста опухоли составила соответственно 8,5 и 8 месяцев. В работе Бажанова и соавторов (2009) представлены результаты введения специфической

противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток на 10-12й день послеоперационного периода у 55 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. Введение выполнялось подкожно паравертебрально в межлопаточной области. Авторы отмечают, что наибольшая выживаемость была зарегистрирована у группы пациентов, получивших более трех курсов вакцинотерапии. При этом, доля выживших больных с глиобластомами в течение 12 месяцев составила 60%, в течение 24 месяцев - 53%, 30 месяцев - 36%. Среди пациентов с анапластическими астроцитомами аналогичные показатели составили 90% в течение 12 месяцев, 67% в течение 24 месяцев, 45% в течение 30 месяцев.

Вакцинотерапия с использованием синтетических пептидов.

В литературе также обсуждается применение различных пептидных вакцин: WT-1 (Wilm's tumor protein -1) [25], SurVaxM на основе модифицированного эпитопа сурвивин [19], вакцина на основе EGFRvIII – мутантного варианта рецептора EGF [22] и другие вакцины на стадиях исследования, которые показали свою эффективность.

Другие авторы с целью коррекции иммунодефицита и влияния на различные звенья иммунной системы применяют комбинированные способы лечения иммунотерапии.

На основании анализа результатов лечения 155 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга [16] авторы отмечают увеличение медианы выживаемости пациентов. При этом у 42% была выявлена глиобластома, у 58% - анапластическая астроцитома. Кроме стандартной терапии (хирургическое лечение и лучевая терапия) была проведена комплексная иммунотерапия.

Комплексная иммунотерапия включала 3 этапа. На первом этапе проводилась индукторная фаза комбинированной иммунотерапии, направленная на коррекцию иммунных дисфункций. Данный этап проводился с помощью комплекса нативных цитокинов в виде препарата «Лейкинферон». Второй этап, собственно адаптивная иммунотерапия, включал введение лимфокин-активированных киллерных (ЛАК) клеток и цитотоксических Т – клеток в комбинации с интерлейкином - 2 (ИЛ-2) в ложе удаленной опухоли с целью элиминации оставшихся опухолевых клеток. В качестве ИЛ-2 использовали препарат «Ронколейкин». На третьем этапе с целью поддержания противоопухолевой активности сенсibilизированных Т-клеток пациентам вводился комплекс аутологичных цитокинов, полученных при культивировании тканей больного с опухолевыми антигенами в присутствии ТЛ-2. На фоне такого комплексного подхода авторы отмечают, что уровень одно- двух- и трехлетней выживаемости больных был выше. Так, у 74% пациентов с глиобластомой был зарегистрирован 1 год выживаемости против 28% пациентов без проведения курса комплексной иммунотерапии. Двухлетний период выживаемость был зарегистрирован у 55,5% против

5,12% без проведения комплексной иммунотерапии, трехлетний - у 25%. У пациентов с анапластической астроцитомой 1 год выживаемости был зарегистрирован у 86,8% (против 68,6% пациентов в группе без комплексной терапии), двухлетний период выживаемости у 71% против 33%, 3 – летний период выживаемости у 65,8% против 7,8% пациентов.

В тоже время, ряд авторов на основании собственного опыта и анализа данных литературы подтверждают, что стимуляция эффекторной системы иммуногенеза у больных со злокачественными глиальными опухолями неизбежно приводит к стимуляции роста опухоли [7] Кроме того, автор отмечает, что развитие иммунодефицита у нейроонкологических пациентов, особенно после гормоно- и химиотерапии, не подлежит иммунокоррекции иммуномодулирующими и иммуностимулирующими средствами.

Заключение. Злокачественная опухоль головного мозга является мощным агентом, способным защищать себя от влияния иммунной системы организма. До конца не установлена ступенчатая реакция иммунной системы на злокачественные опухоли головного мозга и причины иммуносупрессии при данной патологии. Увеличение срока средней выживаемости пациентов на фоне применения иммунотерапии по сравнению с контрольными группами дает обнадеживающие результаты, что является поводом дальнейшего развития иммунотерапии злокачественных опухолей головного мозга и изучения механизмов. Поиск новых иммунологических биомаркеров злокачественных опухолей головного мозга, которые можно их применять для иммунотерапии является актуальной задачей.

Литература:

1. Абсалямова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н. [и др.] *Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы / Ассоциация нейрохирургов России. М., 2013. 41 с.*
2. Абсалямова О.В., Кобяков Г.Л., Галанов А.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В. [и др.] *Комплексное лечение пациентов с глиобластомой // VII Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов. Казань, 2015. С. 85.*
3. Бажанов С.П., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Сафаров Б.И., Ростовцев Д.М. *Специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными супратенториальными глиомами // Сибирский онкологический вестник. 2009. № 6 (36). С. 23-27.*
4. Бейн Б.Н., Мухачева М.В., Кочмашев В.Ф., Романцов М.Г., Шардаков В.И. *Иммуномодулирующая активность Циклоферона у больных церебральной глиомой до операции и в отсроченном периоде после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2011. Т. 44, № 2. С. 45-51.*

5. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Иммуноterapia злокачественных глиом: современное состояние проблемы и перспективные направления // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 2. С. 22-39.
6. Васильева И.Г., Главацкий А.Я., Макаренко А.Н., Шуба И.Н. Изучение противоопухолевого действия экстрактов высших грибов в культуре клеток глиальных опухолей // *Вісник проблем біології медицини*. 2015. Вип. 1 (117). С.103-107.
7. Гнедкова И.А. Проблемы иммунотерапии глиом головного мозга // *Український нейрохірургічний журнал*. 2002. № 2. С. 57-64.
8. Измайлов Т.Р., Панышин Г.А., Даценко П.В. Прогностические факторы лучевой терапии при глиомах центральной нервной системы высокой степени злокачественности // *Поволжский онкологический вестник*. 2013. № 2. С. 17-27.
9. Киселев А.М., Биктимиров Р.Г., Терещенко С.Г., Лапаева Л.Г. Интраоперационная локальная лазерная спектроскопия при глиобластомах. // VII Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов. Казань, 2015. С. 112.
10. Лисяный Н.И., Гнедкова И.А., Бычкова С.А., Розуменко В.Д., Главацкий А.Я., Малышева Т.А. Особенности иммунологических нарушений при глиомах головного мозга в период ремиссии // *Український нейрохірургічний журнал*. 2004. № 2. С. 55-63.
11. Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Козлов Ю.П., Ступак В.В., Никонов С.Д. [и др.] Частично-зрелые дендритные клетки как потенциальная основа для индукции противоопухолевого ответа у больных злокачественными глиомами // *Медицинская иммунология*. 2005. Т. 7, № 4. С. 365-374.
12. Усатов С.А. Особенности клиники глиальных опухолей головного мозга различной степени злокачественности в зависимости от выраженности перифокальной зоны // *Український нейрохірургічний журнал*. 2000. № 1 (9). С. 39-41.
13. Хетта Н.А., Центнер М.И., Лепта О.Ю. [и др.] Характеристика и механизмы иммунных нарушений у больных со злокачественными опухолями головного мозга // *Вопросы онкологии*. 2002. Т. 48, № 2. С. 65-75.
14. Хонина Н.А., Центнер М.И., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Ступак В.В. [и др.] Характеристика и механизмы иммунных нарушений у больных со злокачественными опухолями головного мозга // *Вопросы онкологии*. 2002. Т. 48, № 2. С. 196-201.
15. Чемодакова К.А., Сухина И.А., Мешкова М.Е., Никитин В.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В. Изменение иммунологического статуса у пациентов с глиальными опухолями в дооперационном и послеоперационном периодах // XV юбилейная всероссийская научно-практическая конференция (Поленовские чтения): сборник тезисов. СПб., 2016. С. 163-164.

16. Черных Е.Р., Ступак В.В., Центнер М.И., Хонина Н.А., Леплина О.Ю. [и др.] Эффективность комбинированной иммунотерапии в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2-3 (10-и). С. 85-88.

17. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S. [et al.] Immunobiology of dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2000. Vol. 18. P. 767-811.

18. Cho D.Y., Yang W.K., Lee H.C., Hsu D.M., Lin H.L. [et al.] Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial // *World neurosurgery.* 2012. Vol. 77 (5-6). P. 736-744.

19. Ciesielski M.J., Ahluwalia M.S., Munich S.A., Orton M., Barone T. [et al.] Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic // *Cancer Immunol Immunother.* 2010. Vol. 59 (8). P. 1211-1221. Doi: 10.1007/s00262-010-0845-x.

20. Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari R.C. [et al.] Cancer statistics, 2005 // *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55 (1). P. 10-30.

21. Hess K.R., Broglio K.R., Bondy M.L. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000 // *Cancer.* 2004. Vol. 101 (10). P. 2293-2299. Doi: 10.1002/cncr.20621.

22. Lowenstein P.R., Castro M.G. The value of EGFRvIII as the target for glioma vaccines // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014. P. 42-50. Doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.42.

23. Ohgaki H., Dessen P., Joude B., Horstmann S., Nishikawa T. [et al.] Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study // *Cancer Res.* 2004. № 64 (19). P. 6892-6899. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1337.

24. Nano R., Capelli E., Civallero M., Lorusso L., Argentina F. [et al.] Activated lymphoid cells in human gliomas: morphofunctional and cytochemical evidence // *Anticancer Res.* 1997. Vol. 17 (1A). P. 107-111.

25. Rauscher J., Beschorner R., Gierke M., Bisdas S., Braun C. [et al.] WT1 expression increases with malignancy and indicates unfavourable outcome in astrocytoma // *J. Clin. Pathol.* 2014. Vol. 67 (7). P. 556-561. Doi: 10.1136/jclinpath-2013-202114.

26. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., Van den Bent M.J., Taphoorn M.J. [et al.] Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10 (5). P. 459-466. Doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

27. Wen P.Y., Kesari S.N. Malignant gliomas in adults // *Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359 (8). P. 492-507.

References:

1. Absalyamova OV, Anikeeva O.Yu., Golanov AV, Kobayakov GL, Konovalov AN [and others] Clinical recommendations for the treatment of

primary tumors of the central nervous system / Association of Neurosurgeons of Russia. M., 2013. 41 p.

2. *Absalyamova OV, Kobyakov GL, Galanov AV, Shishkina LV, Ryzhova MV [and others] Complex treatment of patients with glioblastoma // VII All-Russian Congress of Neurosurgeons: a collection of abstracts. Kazan, 2015. P. 85.*

3. *Bazhanov SP, Olyushin VE, Ulitin A.Yu., Safarov BI, Rostovtsev DM Specific antitumor immunotherapy in the complex treatment of patients with malignant supratentorial gliomas // Siberian Oncologic Herald. 2009. № 6 (36). P. 23-27.*

4. *Beyn BN, Mukhacheva MV, Kochmashev VF, Romantsov MG, Shardakov VI Immunomodulating activity of Cycloferon in patients with cerebral glioma before surgery and in a delayed period after surgical treatment // Siberian Oncological Journal. 2011. P. 44, No. 2. P. 45-51.*

5. *Borisov KE, Sakaeva D.D. Immunotherapy of malignant gliomas: current state of the problem and perspective directions // Malignant tumors. 2015. № 2. P. 22-39.*

6. *Vasilieva IG, Glavatsky A.Ya., Makarenko A.N., Shuba I.N. The study of the antitumor effect of extracts of higher fungi in the culture of cells of glial tumors // A note of the problems of biologi-medicine. 2015. Vip. 1 (117). P.103-107.*

7. *Gnedkova I.A. Problems of immunotherapy with brain gliomas // Український нейрохірургічний журнал. 2002. № 2. P. 57-64.*

8. *Izmailov TR, Panshin GA, Datsenko P.V. Prognostic factors of radiotherapy with gliomas of the central nervous system of high degree of malignancy // Povolzhsky oncologic herald. 2013. № 2. P. 17-27.*

9. *Kiselev AM, Biktimirov RG, Tereshchenko SG, Lapaeva LG Intraoperative local laser spectroscopy with glioblastomas. // VII All-Russian Congress of Neurosurgeons: a collection of abstracts. Kazan, 2015. P. 112.*

10. *Лусяный Н.И., Гнедкова И.А., Бычкова С.А., Розуменко В.Д., Главацкий А.Я., Малышева Т.А. Особенности иммунологических нарушений при глиомах головного мозга в период ремиссии // Український нейрохірургічний журнал. 2004. № 2. С. 55-63.*

11. *Lisyanyi NI, Gnedkova IA, Bychkova SA, Rozumenko VD, Glavatsky A.Ya., Malysheva T.A. Features of immunological disorders with gliomas of the brain during remission // Ukrainian neurohirurgical journal. 2004. № 2. P. 55-63.*

12. *Usatov S.A. Features of the clinic of glial brain tumors of different degree of malignancy depending on the severity of the perifocal zone // Ukrainian neurohirurgical journal. 2000. № 1 (9). P. 39-41.*

13. *Hetta NA, Centner MI, Lepta O.Yu. [and others] Characteristics and mechanisms of immune disorders in patients with malignant brain tumors // Oncology. 2002. Vol. 48, №. 2. P. 65-75.*

14. Khonina NA, Centner MI, Leplin O.Yu., Tikhonova MA, Stupak V.V. [and others] *Characteristics and mechanisms of immune disorders in patients with malignant tumors of the brain // Oncology. 2002. Vol. 48, №. 2. P. 196-201.*
15. Chemodakova KA, Sukhina IA, Meshkova ME, Nikitin V.Yu., Martynov BV, Svistov DV *Change in immunological status in patients with glial tumors in the preoperative and postoperative periods // XV Anniversary All-Russian Scientific and Practical Conference (Polenov Readings): a collection of abstracts. SPb., 2016. P. 163-164.*
16. Chernykh ER, Stupak VV, Centner MI, Khonina NA, Leplin O.Yu. [and others] *The effectiveness of combined immunotherapy in the complex treatment of malignant gliomas of the brain // Siberian Oncological Journal. 2004. № 2-3 (10-u). P. 85-88.*
17. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S. [et al.] *Immunobiology of dendritic cells // Annu. Rev. Immunol. 2000. Vol. 18. P. 767-811.*
18. Cho D.Y., Yang W.K., Lee H.C., Hsu D.M., Lin H.L. [et al.] *Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial // World neurosurgery. 2012. Vol. 77 (5-6). P. 736-744.*
19. Ciesielski M.J., Ahluwalia M.S., Munich S.A., Orton M., Barone T. [et al.] *Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic // Cancer Immunol Immunother. 2010. Vol. 59 (8). P. 1211-1221. Doi: 10.1007/s00262-010-0845-x.*
20. Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari R.C. [et al.] *Cancer statistics, 2005 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55 (1). P. 10-30.*
21. Hess K.R., Broglio K.R., Bondy M.L. *Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000 // Cancer. 2004. Vol. 101 (10). P. 2293-2299. Doi: 10.1002/cncr.20621.*
22. Lowenstein P.R., Castro M.G. *The value of EGFRvIII as the target for glioma vaccines // Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014. P. 42-50. Doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.42.*
23. Ohgaki H., Dessen P., Joude B., Horstmann S., Nishikawa T. [et al.] *Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study // Cancer Res. 2004. № 64 (19). P. 6892-6899. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1337.*
24. Nano R., Capelli E., Civallero M., Lorusso L., Argentina F. [et al.] *Activated lymphoid cells in human gliomas: morphofunctional and cytochemical evidence // Anticancer Res. 1997. Vol. 17 (1A). P. 107-111.*
25. Rauscher J., Beschorner R., Gierke M., Bisdas S., Braun C. [et al.] *WT1 expression increases with malignancy and indicates unfavourable outcome in astrocytoma // J. Clin. Pathol. 2014. Vol. 67 (7). P. 556-561. Doi: 10.1136/jclinpath-2013-202114.*
26. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., Van den Bent M.J., Taphoorn M.J. [et al.] *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant*

temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10 (5). P. 459-466. Doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

27. Wen P.Y., Kesari S.N. Malignant gliomas in adults // *Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359 (8). P. 492-507.

28.