

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ АССОЦИАЦИЙ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАКА ЖЕЛУДКА

Соловьева И.Г.¹, Щербакова Л.В.², Кожевников В.С.¹,
Абрамов В.В.¹, Козлов В.А.¹

¹УРАМН НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

²УРАМН НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. При исследовании особенностей функционирования иммунной системы определяется множество количественных и функциональных параметров. Факторный анализ позволяет выявить взаимозависимые иммунологические показатели и определяет их как факторы. В настоящем исследовании получено четыре фактора, которые ассоциируются с определенными клиническими характеристиками рака желудка (глубиной инвазии опухоли, параметрами метастазирования, стадией заболевания, гистологическим типом опухоли). Полученные данные представляют интерес с точки зрения системного подхода к исследованию функционирования иммунной системы.

Ключевые слова: факторный анализ, онкоиммунология, иммунная система, рак желудка.

Solovyeva I.G., Shcherbakova L.V., Kozhevnikov V.S., Abramov V.V., Kozlov V.A.

PERSPECTIVES OF FACTORIAL ANALYSIS IN STUDYING ASSOCIATIONS BETWEEN IMMUNE SYSTEM PARAMETERS AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN GASTRIC CANCER

Abstract. When studying functional features of immune system, a lot of quantitative and functional parameters are determined. A multifactorial analysis allows of detecting interdependent immunological parameters and defining them as significant factors. In present study, four factors are revealed, which are associated with certain clinical characteristics of gastric cancer (tumor invasion depth, lymph node status and distant metastases, tumor stage, histological type). The data obtained are of interest, with regard of systemic approach to functional studies of immune functions. (*Med. Immunol., vol. 12, N 1-2, pp 57-64*)

Keywords: factorial analysis, oncoimmunology, immune system, stomach cancer.

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости

Адрес для переписки:

630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.

Тел.: (383)222-26-74.

Факс: (383)222-70-28.

E-mail: irraso@mail.ru

и смертности в мире. Основными прогностическими факторами при РЖ являются глубина инвазии опухоли (Т), наличие/отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N), наличие/отсутствие отдаленных метастазов (M) и гистологический тип опухоли [3, 7, 8, 9, 14].

Известно, что злокачественные новообразования имеют полигенную природу. Тем не менее основной эффекторной системой, которая непосредственно участвует в распознавании

и уничтожении атипичных клеток, является иммунная система.

При исследовании особенностей функционирования иммунной системы определяется множество количественных и функциональных показателей. Однако проведенное нами исследование не выявило значимых ассоциаций отдельных показателей иммунной системы с клиническими характеристиками рака желудка (Т, N, М, гистологический тип опухоли).

В действительности различные иммунологические параметры не проявляют себя автономно. Факторный анализ позволяет выявить взаимозависимые иммунологические показатели и определяет их как факторы. Целью настоящей работы является проведение факторного анализа иммунологических показателей у больных РЖ и изучение влияния полученных факторов на клинические особенности заболевания.

Материалы и методы

Параметры иммунной системы исследовали у 152 больных РЖ, поступивших для проведения оперативного лечения в онкологическое отделение № 2 МУЗ ГКБ № 1 г. Новосибирска. Среди больных РЖ 85 мужчин (55,9%), 67 женщин (44,1%). Средний возраст – $56,3 \pm 0,5$. Распределение по стадиям заболевания: I стадия – у 45 человек (29,6%), II – у 19 (12,5%), III – у 38 (25%), IV – у 50 (32,9%). Опухоль кишечного типа наблюдали у 73 пациентов (48,1%), опухоль диффузного типа – у 79 (51,9%). Иммунофенотипирование и определение некоторых функций иммунокомпетентных клеток проводили методом проточной цитофлуориметрии (FACS-Calibur, Becton Dickinson, USA) с использованием моноклональных антител («Сорбент», «МедБиоСпектр», Москва) к субпопуляциям мононуклеаров (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺)

и HLA DR моноцитам согласно инструкции, прилагаемой к прибору с модификациями В.С. Кожевникова [2]. Активность клеточных эффекторных функций определяли по способности к миграции и к продукции факторов ингибиции миграции ФГА-стимулированных культур, вычисляли индекс миграции (ИМ), индекс ингибиции миграции (ИИМ) и их соотношение – показатель эффекторных функций (ПЭФ) [2]. Тестирование параметров фагоцитоза проводили с помощью проточного цитометра FACS-Calibur (Becton Dickinson, USA), определяли процент светящихся клеток, меченных ФИТЦ. Кроме того, показатели активации моноцитов (ПАМ) и нейтрофилов (ПАН) вычисляли, оценивая продукцию эффекторных молекул (перекись водорода) на анализаторе Multiscan MS [2]. Концентрация иммуноглобулинов определялась методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием диагностикумов производства НПЦ «Медицинская иммунология» ГУ НИИ иммунологии МЗ России (Москва). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS. 13.

Результаты и обсуждение

В результате факторного анализа исследуемых показателей иммунной системы получено четыре фактора, которые объединяют параметры иммунной системы, высоко коррелирующие между собой (табл. 1).

Фактор 1 отражает высокую степень сопряженности параметров, характеризующих относительное содержание CD3⁺, CD4⁺ и CD16⁺ лимфоцитов в периферической крови (факторная нагрузка 0,897, 0,746 и -0,815 соответственно). Указанный фактор описывает 24% суммарной

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ РЖ И ЗДОРОВЫХ

Параметры иммунной системы	Факторы иммунной системы			
	фактор 1	фактор 2	фактор 3	фактор 4
CD3 ⁺ лимфоциты, %	,897		,283	,084
CD16 ⁺ лимфоциты, %	-,815			,153
CD4 ⁺ лимфоциты, %	,746		-,450	,176
Фагоцитоз (гранулоциты), %		,963	-,096	-,058
Фагоцитоз (моноциты), %		,953	-,103	-,093
CD8 ⁺ лимфоциты, %	,155		,908	
CD20 ⁺ лимфоциты, %	,077	,231	-,358	-,053
HLA DR уровень экспрессии (мон.), у.е.			-,107	,822
HLA DR ⁺ моноциты, %		-,144	,151	,783

Примечание. Представленные в таблице величины выражены в у.е.

дисперсии исследуемых параметров иммунной системы.

В результате факторного анализа для каждого пациента вычисляется факторное значение, которое находится в диапазоне от «-3» до «+3». Так, пациент со значением фактора 1 «-3» имеет высокое относительное содержание CD3⁺, CD4⁺ и низкое CD16⁺ лимфоцитов, а пациент со значением «+3» – низкое относительное содержание CD3⁺, CD4⁺ и высокое CD16⁺ лимфоцитов. В зависимости от знака факторных значений фактора 1 пациенты распределены в две группы: группа 1 («CD3⁺↑CD4⁺↑CD16⁺↓») и группа 2 («CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑»). В таблице 2 приведено сравнение указанных групп по исследуемым иммунологическим параметрам.

Из данных таблицы 2 следует, что у пациентов группы «CD3⁺↑CD4⁺↑CD16⁺↓» в периферической крови наблюдается достоверно более высокое содержание относительного и абсолютного количества CD3⁺ ($p = 0,000001$ и $p = 0,003$ соответственно), CD4⁺ ($p = 0,000001$ и $p = 0,003$ соответственно), относительного количества CD8⁺ лимфоцитов ($p = 0,008$), что сочетается со снижением относительного и абсолютного количества CD16⁺ лимфоцитов ($p = 0,000001$ и $p = 0,00003$ соответственно) в сравнении с пациентами оппозитной группы «CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑». Кроме того, у больных группы 1 регистрируется более низкий уровень показателя активности моноцитов (ПАМ) ($p = 0,03$) и более низкая относительная

ТАБЛИЦА 2. CD3⁺CD4⁺/CD16⁺ БАЛАНС (ФАКТОР 1) И ПАРАМЕТРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЖ

Параметры иммунной системы	CD3 ⁺ ↑ CD4 ⁺ ↑CD16 ⁺ ↓ (группа 1) Me (LQ÷UQ) (n = 55-78)	CD3 ⁺ ↓ CD4 ⁺ ↓CD16 ⁺ ↑ (группа 2) Me (LQ÷UQ) (n = 45-74)	p
Лимфоцитоз, кл/мм ³	1896 (1313÷2389)	1666 (1382÷2220)	
CD3 ⁺ лимфоциты, %	67 (61÷70)	54 (47÷57)	0,000001
CD3 ⁺ лимфоциты, кл/мм ³	1232 (808÷1529)	933 (687÷1135)	0,003
CD4 ⁺ лимфоциты, %	39 (34÷43)	32 (27÷36)	0,000001
CD4 ⁺ лимфоциты, кл/мм ³	714 (582÷948)	586 (421÷728)	0,003
CD8 ⁺ лимфоциты, %	26 (23÷32)	22 (20÷28)	0,0008
CD8 ⁺ лимфоциты, кл/мм ³	459 (285÷637)	420 (291÷497)	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , у.е.	1,5 (1,1÷1,9)	1,4 (1÷1,8)	
CD20 ⁺ лимфоциты, %	10 (7÷13)	9 (7÷11)	
CD20 ⁺ лимфоциты, кл/мм ³	175 (118÷265)	155 (111÷227)	
CD16 ⁺ лимфоциты, %	16 (12÷21)	29 (23÷33)	0,000001
CD16 ⁺ лимфоциты, кл/мм ³	315 (182÷436)	497 (381÷599)	0,00003
Фагоцитоз гранулоцит, %	45 (25÷55)	43 (21÷59)	
Фагоцитоз моноцит, %	42 (27÷53)	45 (28÷55)	
HLA DR экспрессия, %	92 (90÷94)	92 (89÷94)	
HLA DR экспрессия ур., у.е.	0,47 (0,43÷0,52)	0,48 (0,43÷0,54)	
ПАМ, у.е.	1,8 (1,43÷2,15)	2,2 (2÷2,4)	0,03
ПАН, у.е.	2,5 (1,9÷4,4)	3,5 (2,4÷4,3)	
ИМ, у.е.	0,7 (0,8÷1,0)	1,1 (0,8÷1,1)	
ИИМ, у.е.	0,3 (0,2÷0,6)	0,3 (0,3÷0,4)	
ПЭФ, у.е.	2 (1,8÷4)	3,1 (2,5÷4,2)	
ЦИК, у.е.	19 (18÷22)	18 (15÷25)	
Отн.м.м. ЦИК, у.е.	1,5 (1,4÷1,6)	1,7 (1,6÷1,9)	0,006
IgA, г/л	2,0 (1,8÷3,2)	2,4 (1,3÷3,3)	
IgM, г/л	1,4 (1,0÷2,1)	1,4 (1,0÷2,3)	
IgG, г/л	14,4(10,8÷26,4)	12,8(10,7÷24,4)	

Примечание. Здесь и далее: при сравнении групп использовали U-критерий Манна–Уитни; ПАМ – показатель активности макрофагов; ПАН – показатель активности нейтрофилов; ИМ – индекс миграции; ИИМ – индекс ингибции миграции; ПЭФ – показатель эффекторных функций.

масса молекул ЦИК ($p = 0,008$), чем у больных группы 2.

Фактор 2 описывает наличие высокой сопряженности между собой параметров гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза (факторная нагрузка 0,963 и 0,953 соответственно) (табл. 1) и отражает 22,9% суммарной дисперсии исследуемых параметров иммунной системы.

В зависимости от знака факторного значения фактора 2 больные распределены в две группы: «Фагоцитоз↑» и «Фагоцитоз↓». У пациентов группы «Фагоцитоз↑» в сравнении с больными группы «Фагоцитоз↓» наблюдается достоверно более высокий уровень гранулоцитарного (56 (51÷65) и 24 (16÷36), $p = 0,000001$) и моноцитарного (54 (47÷60) и 28 (17÷34), $p = 0,000001$) фагоцитоза. Не получено различий по другим исследуемым параметрам иммунной системы.

Из данных таблицы 1 следует, что фактор 3 отражает сопряженность содержания в перифе-

рической крови $CD4^+$ лимфоцитов и $CD8^+$ лимфоцитов (факторная нагрузка -0,558 и -0,908 соответственно). Фактор объясняет 15,6% суммарной дисперсии исследуемых параметров иммунной системы.

В зависимости от знака факторных значений фактора 3 пациенты распределены в две группы: « $CD4^+↑CD8^+↓$ » и « $CD4^+↓CD8^+↑$ » (табл. 3). У больных группы « $CD4^+↑CD8^+↓$ » в периферической крови наблюдается более высокое относительное и абсолютное содержание $CD4^+$ лимфоцитов ($p = 0,000001$ и $p = 0,003$), что сочетается со снижением относительного и абсолютного количества $CD8^+$ лимфоцитов ($p = 0,000001$ и $p = 0,002$) в сравнении с пациентами оппозитной группы « $CD4^+↓CD8^+↑$ ». Кроме того, у больных группы « $CD4^+↑CD8^+↓$ » регистрируется более высокий уровень $TNF\alpha$ ($p = 0,03$) и более высокое относительное

ТАБЛИЦА 3. $CD4^+/CD8^+$ БАЛАНС (ФАКТОР 3) И ПАРАМЕТРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЖ

Параметры иммунной системы	$CD4^+↑CD8^+↓$ (группа 1) Me (LQ÷UQ) (n = 54-77)	$CD4^+↓CD8^+↑$ (группа 2) Me (LQ÷UQ) (n = 43-75)	p
Лимфоцитоз, кл/мм ³	1783 (1416÷2236)	1712 (1327÷2220)	
$CD3^+$ лимфоциты, %	59 (55÷66)	61 (51÷67)	
$CD3^+$ лимфоциты, кл/мм ³	1072 (833÷1341)	951 (674÷1423)	
$CD4^+$ лимфоциты, %	40 (36÷43)	31 (26÷36)	0,000001
$CD4^+$ лимфоциты, кл/мм ³	706 (599÷931)	501 (384÷733)	0,003
$CD8^+$ лимфоциты, %	21 (19÷24)	29 (26÷34)	0,000001
$CD8^+$ лимфоциты, кл/мм ³	366 (249÷491)	514 (340÷653)	0,002
$CD4^+/CD8^+$, у.е.	1,8 (1,6÷2,1)	1,1 (0,8÷1,2)	0,000001
$CD20^+$ лимфоциты, %	10 (8÷14)	9 (6÷11)	0,01
$CD20^+$ лимфоциты, кл/мм ³	182 (126÷252)	131 (106÷227)	
$CD16^+$ лимфоциты, %	22 (16÷25)	22 (14÷30)	
$CD16^+$ лимфоциты, кл/мм ³	367 (233÷497)	400 (310÷557)	
Фагоцитоз гранулоцит, %	42 (21÷57)	46 (25÷57)	
Фагоцитоз моноцит, %	42 (28÷55)	45 (27÷54)	
Моноциты HLA DR ⁺ , %	92 (89÷95)	92 (90÷94)	
HLA DR экспрессия ур., у.е.	0,48 (0,43÷0,53)	0,48 (0,43÷0,53)	
ПАМ, у.е.	2,2 (1,8÷2,3)	2,1 (1,4÷2,3)	
ПАН, у.е.	4,2 (2,5÷5,6)	2,5 (2,1÷4,1)	0,06
ИМ, у.е.	0,9 (0,8÷1,1)	0,9 (0,8÷1,1)	
ИИМ, у.е.	0,3 (0,2÷0,4)	0,3 (0,3÷0,4)	
ПЭФ, у.е.	2,8 (1,9÷3,3)	2,9 (2,0÷4,2)	
IgA, г/л	2,5 (1,7÷3,7)	1,9 (1,3÷3,4)	
IgM, г/л	1,4 (1÷2,5)	1,3 (1,1÷1,6)	
IgG, г/л	16,7 (11,7÷28,0)	13 (10,6÷25,2)	
$TNF\alpha$, %	24,3 (19,9÷39,0)	13,3 (6,3÷23,6)	0,03

ТАБЛИЦА 4. ФАКТОРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЧАСТОТА КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАКА ЖЕЛУДКА

	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD16 ⁺ баланс (фактор 1)		Параметры фагоцитоза (фактор 2)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ баланс (фактор 3)		Параметры HLA DR-экспрессии (фактор 4)	
	CD3 ⁺ ↑ CD4 ⁺ ↑ CD16 ⁺ ↓	CD3 ⁺ ↓ CD4 ⁺ ↓ CD16 ⁺ ↑	Фаго-цитоз↑	Фаго-цитоз↓	CD4 ⁺ ↑ CD8 ⁺ ↓	CD4 ⁺ ↓ CD8 ⁺ ↑	HLA DR↑	HLA DR↓
Глубина инвазии опухоли								
T1	17 (32,6%)	7* (14,3%)	16 (29,4%)	8 (17%)	10 (17,5%)	14 (31,8%)	16 (26,2%)	8 (20%)
T2	17 (32,6%)	20 (40,8%)	23 (42,6%)	14 (29,8%)	22 (38,6%)	15 (34,1%)	22 (36,1%)	15 (37,5%)
T3	17 (32,6%)	18 (36,7%)	15 (27,8%)	20 (42,6%)	21 (36,8%)	14 (31,8%)	21 (34,4%)	14 (35%)
T4	1 (2%)	4 (8,2%)	0 (0%)	5** (10,6%)	4 (7%)	1 (2,3%)	2 (3,3%)	3 (7,5%)
Наличие/отсутствие метастаз в регионарных лимфатических узлах								
N0	29 (56,9%)	21 (42%)	27 (50%)	23 (48,9%)	28 (49,1%)	22 (50%)	29 (47,6%)	21 (52,5%)
N1	13 (25,5%)	10 (20%)	10 (18,5%)	13 (27,7%)	16 (28,1%)	7 (15,9%)	13 (21,3%)	10 (25%)
N2	9 (17,6%)	19* (38%)	17 (31,5%)	11 (23,4%)	13 (22,8%)	15 (34,1%)	19 (31,1%)	9 (22,5%)
Наличие/отсутствие отдаленных метастаз								
M0	50 (96%)	41 (80,5%)	49 (90,7%)	42 (89,4%)	52 (91,2%)	39 (88,6%)	54 (88,5%)	37 (92,5%)
M+	2 (4%)	8* (19,5%)	5 (9,3%)	5 (10,6%)	5 (8,8%)	5 (11,4%)	7 (11,5%)	3 (7,5%)
Стадия РЖ								
I	28 (36,8%)	13** (19%)	24 (30,4%)	17 (26,2%)	20 (26,7%)	21 (30,4%)	24 (30%)	17 (26,6%)
II	8 (10,5%)	8 (11,8%)	10 (12,6%)	6 (9,2%)	11 (14,7%)	5 (7,2%)	11 (13,7%)	5 (7,8%)
III	16 (21,1%)	17 (25%)	15 (19%)	18 (27,7%)	22 (29,3%)	11 (15,9%)	16 (20%)	17 (26,5%)
IV	24 (31,6%)	30 (44,2%)	30 (38%)	24 (36,9%)	21 (28%)	33** (47,8%)	29 (36,3%)	25 (39,1%)
Гистологический тип опухоли								
Высоко дифференцированная аденокарцинома	15 (19,7%)	9 (13,2%)	12 (15,1%)	12 (18,5%)	8 (10,7%)	16* (23,2%)	19 (23,8%)	5** (7,8%)
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	14 (18,4%)	27** (39,7%)	24 (30,4%)	17 (26,2%)	21 (28%)	20 (29%)	23 (28,7%)	18 (28,1%)
Низко дифференцированная аденокарцинома	17 (22,4%)	13 (19,1%)	16 (20,3%)	14 (21,5%)	12 (16%)	18 (26,1%)	14 (17,5%)	16 (25%)
Недифференцированный рак	30 (39,5%)	19 (27,9%)	27 (34,2%)	22 (33,8%)	34 (45,3%)	15** (21,7%)	24 (30%)	25 (39,1%)

Примечание. Согласно TNM классификации (1987 г.); * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

содержание CD20⁺-лимфоцитов ($p = 0,01$), чем у больных группы «CD4⁺↓CD8⁺↑».

Фактор 4 отражает параметры экспрессии костимуляторных молекул (HLA-DR) на моноцитах (табл. 1) и описывает около 13,1% варибельности взаимосвязей между исследуемыми параметрами иммунной системы. У пациентов группы «HLA-DR↑» (с положительными факторными значениями фактора 4) значимо выше содержание моноцитов, экспрессирующих HLA DR-молекулы (93 (92±95) и 90 (85±92), $p = 0,000001$) и выше уровень экспрессии HLA DR-молекул на моноцитах периферической крови (0,52 (0,49±0,55) и 0,41 (0,38±0,45), $p = 0,000001$) в сравнении с группой «HLA-DR↓» (с отрицательными факторными значениями). Различий между указанными группами по другим иммунологическим параметрам в настоящем исследовании не получено.

Таким образом, с помощью факторного анализа выявлены иммунологические показатели, сопряженные между собой. Это четыре группы параметров, отражающие:

- 1) CD3⁺CD4⁺/CD16⁺ баланс;
- 2) параметры фагоцитоза;
- 3) CD4⁺/CD8⁺ баланс;
- 4) параметры моноцитарной HLA DR-экспрессии.

На следующем этапе нами было предпринято исследование ассоциаций значений полученных факторов с клиническими особенностями рака желудка (табл. 4).

Исследование сопряженности фактора 1 с клиническими характеристиками РЖ показало, что у пациентов группы «CD3⁺↑CD4⁺↑CD16⁺↓» в сравнении с группой «CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑» значимо чаще наблюдается инвазия опухоли в пределах слизистой (T1) (32,6% против 14,3%, $p = 0,03$) и чаще диагностируется I стадия заболевания (36,8% против 19%, $p = 0,01$). В то же время при исследовании гистологического типа РЖ в указанной группе больных реже встречается умеренно дифференцированная аденокарцинома (18,4% против 39,7%, $p = 0,004$). У пациентов группы «CD3⁺↓CD16⁺↑» чаще наблюдаются метастазы в лимфатические узлы второго порядка (38% против 17,6%, $p = 0,02$) и отдаленные метастазы (19,5% против 4%, $p = 0,03$) в сравнении с оппозитной группой.

Из данных таблицы 4 также следует, что у больных группы «Фагоцитоз ↓» достоверно чаще наблюдается максимальная степень опухолевой инвазии (T4) (10,6% против 0%, $p = 0,01$) в сравнении с пациентами группы «Фагоцитоз ↑». Не получено ассоциаций фактора 2 с прочими рассматриваемыми прогностическими факторами при РЖ.

Исследование сопряженности фактора 3 с клиническими характеристиками РЖ показало, что у больных РЖ группы «CD4⁺↓CD8⁺↑» достоверно чаще встречается IV стадия заболевания (47,8% против 28%, $p = 0,02$) и в то же время чаще высококодифференцированная аденокарцинома (тубулярная аденома) (22,8% против 10,7%, $p = 0,04$) и реже недифференцированный гистологический тип РЖ (21,7% против 45,3%, $p = 0,003$), чем у пациентов группы «CD4⁺↑CD8⁺↓».

Данные таблицы 4 свидетельствуют о том, что параметры моноцитарной HLA DR экспрессии ассоциируются со степенью дифференцировки РЖ. Так, у больных группы «HLA DR↓» значимо реже встречается высоко дифференцированная аденокарцинома (7,8% против 23,8%, $p = 0,01$) в сравнении с пациентами группы «HLA-DR↑». В настоящем исследовании не получено значимых ассоциаций параметров моноцитарной HLA DR-экспрессии с другими рассматриваемыми клиническими особенностями РЖ.

Таким образом, все четыре фактора, полученные при факторном анализе параметров иммунной системы, сопряжены с различными клиническими характеристиками РЖ.

Так, у больных РЖ:

– при смещении CD3⁺CD4⁺/CD16⁺ баланса в сторону «CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑» значимо чаще наблюдаются метастазы в лимфатические узлы второго порядка и отдаленные метастазы, реже минимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка (T1) и I стадия РЖ, чаще умеренно дифференцированная аденокарцинома;

– снижение параметров гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза ассоциируется с увеличением глубины инвазии опухоли;

– при сдвиге CD4⁺/CD8⁺ баланса в сторону «CD4⁺↓CD8⁺↑» чаще встречается IV стадия заболевания и в то же время реже недифференцированный гистологический тип РЖ и чаще высококодифференцированная аденокарцинома;

– снижение параметров экспрессии HLA DR-молекул на моноцитах сопряжено с более редкой встречаемостью высоко дифференцированной аденокарциномы.

Таким образом, факторный анализ позволяет выявить параметры иммунной системы, которые сопряжены между собой. Корреляционный анализ между значениями указанных факторов показал, что описанные выше факторы являются относительно самостоятельными (табл. 5).

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с ранее полученными нами и другими авторами данными о том, что опухолевая прогрессия ассоциируется со снижением параметров гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза, низким уровнем моноцитарной

ТАБЛИЦА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ЗНАЧЕНИЙ ПОЛУЧЕННЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МЕЖДУ СОБОЙ

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Фактор 1	1,000	-,080	,022	,012
Фактор 2	-,080	1,000	,090	,033
Фактор 3	,022	,090	1,000	-,008
Фактор 4	,012	,033	-,008	1,000

Примечание. Представленные в таблице величины выражены в у.е.

HLA DR-экспрессии, со сдвигом CD4⁺/CD8⁺ баланса в направлении «CD4⁺↓CD8⁺↑» [5, 11, 13].

В то же время получен фактор, CD3⁺CD4⁺/CD16⁺ баланс (фактор 1), который требует обсуждения. Указанный фактор описывает 24% суммарной дисперсии исследуемых параметров иммунной системы у больных раком желудка. Аналогичный фактор выявляется и при проведении факторного анализа параметров иммунной системы у здоровых обследуемых. При дальнейшем анализе оказалось, что и у больных, и у здоровых полученный фактор ассоциируется с уровнем кортизола в периферической крови. Так, у больных раком желудка группы «CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑» наблюдается достоверно более высокий уровень кортизола в сравнении с пациентами оппозитной группы (493 (410÷689) против 442 (380÷572), $p < 0,05$).

Полученная в настоящем исследовании значимая отрицательная корреляционная зависимость между содержанием CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов и NK-клеток в периферической крови больных раком желудка и здоровых свидетельствует о наличии сопряженности между Т-клеточным звеном иммунной системы и натуральными киллерами. Есть основания считать, что гистогенез NK-клеток связан с развитием лимфоцитов вообще и Т-клеток в частности. Предполагается, что NK-клетки являются ответвлением от самых ранних этапов Т-клеточного пути дифференцировки в костном мозге. О близости между NK- и Т-клетками говорит ряд фактов: наличие общих маркеров и ростстимулирующих факторов, присутствие предшественников NK-клеток в тимусе, наличие β-цепи Т-клеточного антиген-распознающего рецептора (ТКР) у НК. Среди общих маркеров НК и Т-клеток – CD56 (NCAM), специфичный антиген Т-киллеров CD8, представленный у НК в форме CD8αα, CD2 рецептор для молекул адгезии LFA-3, CD94 рецептор, взаимодействующий с молекулами класса I МНС. Кроме того, показано, что незрелые CD4⁺CD8⁺ тимоциты эмбрионального тимуса, попадая в микроокружение селезенки, развиваются в NK-клетки [5].

С одной стороны, приведенные выше данные позволяют предположить, что существуют про-

цессы взаиморегуляции между указанными направлениями дифференцировки предшественников Т- и NK-клеток. Возможно, указанный баланс является одним из механизмов процессов адаптации при развитии стресс-реакции. С другой стороны, такая сопряженность может говорить об обратном: указанные клетки близки по происхождению, но их лимфопоэз идет независимо, поэтому факторы, вызывающие лимфопению Т-клеток, не влияют на NK-клетки, которых продуцируется «нормальное» количество, и их становится «относительно» больше (и наоборот).

Смещение CD3⁺CD4⁺/CD16⁺ баланса в направлении CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑ ассоциируется с высоким уровнем кортизола. P. Lissoni et al. (2007) приводят данные об ассоциации гиперкортизолемии с плохим прогнозом при солидных опухолях различных локализаций [10]. И в настоящем исследовании в группе «CD3⁺↓CD4⁺↓CD16⁺↑» наблюдается большая глубина инвазии опухоли, более частое метастатическое поражение лимфатических узлов второго порядка и отдаленное метастазирование в сравнении с оппозитной группой.

Полученные в результате факторного анализа данные представляют интерес с точки зрения системного подхода к исследованию функционирования иммунной системы. Использование факторного анализа позволило определить ассоциации различных клинических характеристик рака желудка с конкретными направлениями развития иммунного ответа. Несомненно, предложенный подход требует дальнейшей разработки, расширения и уточнения.

Список литературы

1. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 408 с.
2. Кожевников В.С., Коненкова Л.П., Сизиков А.Э., Зонова Е.В., Королев М.А., Пронкина Н.В., Евсюкова Е.В., Меняева Е.В., Фролов Н.И., Козлов В.А. Оценка иммуномодулирующего эффекта терапии с применением эритропоэтина у больных ревматоидным артритом // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 557-562.

3. Симонов Н.Н., Гуляев А.В., Правосудов И.В., Халтурин В.Ю., Мельников О.Р., Ананьев Н.В., Чарторижский В.Д., Константинова М.М., Евтюхин А.И., Дунаевский И.В. Приоритетные направления и перспективы в лечении рака желудка // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 246-250.
4. Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Черенкова М.М., Вардосанидзе К.В., Черных Е.Р., Абрамов В.В. Экспрессия HLA-DR на моноцитах и результаты лечения больных раком желудка // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 523-528.
5. Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В., Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Кожевников В.С., Абрамов В.В., Козлов В.В. Параметры иммунитета у больных раком желудка // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 305-308.
6. Cho M.Y., Joh Y.G., Kim N.R., Jung S.I., Bae J.W., Kim Y.C., Koo B.H., Whang C.W., Suh S.O. T-lymphocyte subsets in patients with AJCC stage III gastric cancer during postoperative adjuvant chemotherapy. American Joint Committee on Cancer // Scand. J. Surg. – 2002. – Vol. 91, N 2. – P. 172-177.
7. Dicken B.J., Saunders L.D., Jhangri G.S., de Gara C., Cass C., Andrews S., Hamilton S.M. Gastric cancer: establishing predictors of biologic behavior with use of population-based data // Ann. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 11, N 6. – P. 629-635.
8. Dicken B.J., Bigam D.L., Cass C., Mackey J.R., Joy A.A., Hamilton S.M. Gastric Adenocarcinoma // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241, N 1. – P. 27-39.
9. Kim J.P., Lee J.H., Kim S.J., Yu H.J., Yang H.K. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer // Gastric. Cancer. – 1998. – Vol. 1, N 2. – P. 125-133.
10. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L., Messina G., Secreto G., Romelli B., Fumagalli G., Rovelli F., Colciago M., Brera G. Immune and endocrine mechanisms of advanced cancer-related hypercortisolemia // *In Vivo*. – 2007. – Vol. 21, N 4. – P. 647-50.
11. Milasiene V., Stratilaitovas E., Norkiene V. The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients // Medicina (Kaunas). – 2007. – Vol. 43, N 7. – P. 548 - 554.
12. Osada J., Kamocki Z., Pietruczuk M., Dabrowska M., Kedra B. An assessment of peripheral blood lymphocytes populations and subpopulation in patients with stomach cancer // Pol. Merkur. Lekarski. – 2006. – Vol. 20, N 115. – P. 26-31.
13. Wang Y.X., Su W.L., Zhu W.X. Correlation of the changes of T lymphocyte phenotype to tumor stage and operative pattern of gastric cancer // Ai. Zheng. – 2004. – Vol. 23, N 9. – P. 1065-1068.
14. Yokota T., Ishiyama S., Saito T., Teshima S., Narushima Y., Murata K., Iwamoto K., Yashima R., Yamauchi H., Kikuchi S. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 380-384.

поступила в редакцию 08.07.2009

отправлена на доработку 21.08.2009

принята к печати 04.09.2009