

7. Звягинцев Д. Г., Борисов Б. И., Бобкова Т. С. Вестн. МГУ, сер. биол. и почвовед., 5, 77—85, 1971.
8. Наплекова Н. И., Абрамова Н. Р. Изв. Сибирск. отд. АН СССР, серия биол., 3(15), 21—27, 1976.
9. Рубан Г. И., Реутова З. А. Микология и фитопатология, 10, 190—195, 1976.
10. Рудакова А. К. Автореф. канд. дисс., М., 1969.
11. Стандартизация в области защиты материалов и изделий от биоповреждений. М., 1972.
12. Татевосян Н. А., Астахова Л. А., Белоконов Н. Ф. Пластические массы, 11, 46—48, 1972.
13. Ende G. Vanden. Biosystems, 6, 1, 64, 1974.
14. Hollo J., Kollar-Volgyest M. Biochem. and exp. Biol., 11, 2, 163—173, 1974—75.
15. Klausmeier R. E., Olson J. L. Proc. 3rd Int. Biodegrad. Symp., Kingston K. I. 1975, 815—816, London, 1976.
16. Lamana M. R. Proc. 3rd Int. Biodegrad. Symp., Kingston R. I., 1975, 11—23, London, 1976.
17. Toepfer C. T., Kanz E. Lbl. Bacteriol. Parasitenk. Infektionskrnk. Hyg. Abt. I. Orig., 197.
18. Wendy H., Morrel S. H. J. Appl. Chem., 18, 7, 189—194, 1968.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXV, № 7, 1982

УДК 51.001.57—017.1

## ВЛИЯНИЕ ГРУППИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА УРОВНИ АНТИТЕЛ ПРИ МАТЕМАТИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА

А. А. ОРДУХАНЯН, Е. В. МАНВЕЛЯН

Проводится детальный анализ зависимости уровня антител от различных факторов, а также количественное определение зависимости вклада анализируемых факторов в описание динамики относительного уровня антител в крови.

*Ключевые слова:* анатоксин, титр антител, ревакцинация, предикторы.

В предыдущей работе [1] обсуждалась модель Готтлиба [4] для описания долгосрочного иммунитета к дифтерии и столбняку. В частности, проанализированы предположения, принятые авторами при построении модели, и отмечены ее основные недостатки. Как отмечалось, Готтлиб не приводит данных о зависимости титров антител от пола, группы крови, кратности и т. д. Для проверки существенности влияния таких факторов, как пол, группа крови, сезон ревакцинации, доза антигена на уровень титра антител, был проведен следующий анализ.

Исходный банк данных по вакцинации разбивался на классы, согласно исследуемым факторам. Далее исследовалась статистическая значимость по всевозможным парам классов такого разбиения как в многомерном пространстве всего множества титров, так и для каждого из титров в отдельности. По известным статистикам [2, 3] проверялись гипотезы о равенстве средних величин как в предположении равенства дисперсий, так и без этого предположения, кроме того, проверялась гипотеза о равен-

стве дисперсий. Для проверки гипотезы о равенстве средних по осям использовался  $t$  критерий, а для гипотезы о равенстве дисперсий— $F$  критерий. В многомерном пространстве рассчитывались  $D^2$  Махаланобиса,  $T^2$ —Хотеллинга и значение  $F$  с соответствующими степенями свободы. Достоверности везде указаны для двусторонних гипотез. Статистически значимая зависимость уровней титров от группирующих факторов свидетельствовала о существенности влияния исследуемого фактора на динамику изменения титров антител в крови.

Исследование зависимости уровня титров от пола не выявило статистически значимого различия в многомерном пространстве значений титров по дифтерии и столбняку. Однако статистически значимо отличаются средние по уровню титра дифтерии через 2 года после ревакцинации (98%-ная достоверность), а разброс статистически достоверно (на уровне 96%) различается и для довакцинального титра по дифтерии. Титры по столбняку в целом тоже чувствительны к разнице полов, хотя со временем эта разница теряет статистическую значимость. Так, статистически достоверно (на уровнях, указанных в скобках) различаются средние довакцинального титра SPRE (85%); S 015 (93%); S 06 (83%) и дисперсии—SPRE (100%); S 015 (90%); S 2 (100%) и S 3 (100%). Обозначения применяемых значений см. в [1].

При исследовании различий по группам крови анализировались изменения средних для всевозможных пар классов согласно четырем группам крови. Анализ, как и в случае полов, не выявил статистически значимого разделения по группам крови в многомерном пространстве титров по дифтерии и столбняку. Однако, как и в предыдущем случае, имеются статистически значимые различия в средних по отдельным осям: для I и IV групп крови—D 2 (98%); S 015 (97%); S 3 (91%), для II и III групп—D 2 (96%) и для III и IV—D 2 (100%); S 015 (97%); S 3 (94%). Статистически значимо различается также дисперсия по многим осям.

Далее исследовалась значимость разбиения согласно применяемым сериям анатоксинов, которые были сгруппированы в две дозы—контрольную—6, 7, 8, содержащую 30 Lf дифтерийного анатоксина и 10 ЕС столбнячного анатоксина в 0,5-ти мл, и опытную, содержащую 5 Lf дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксина. Как и следовало ожидать, в многомерном пространстве титров имеется достоверная разница, которая сохраняется для всех осей, кроме SPRE и DPRE. Анализ различий по средним показывает, что значимость со временем снижается, например, для столбняка расчет дает следующие значения: S 1 (88%), S 2 (48%), S 3 (56%).

Анализ разделения по сезонам вакцинации показал его очень высокую статистическую значимость как в многомерном пространстве, так и практически по всем осям относительных титров дифтерии и столбняка. Данные по динамике изменения уровня титров для различных сезонов ревакцинации представлены в табл. 1.

Показано, что в общем случае при построении математической модели иммунного ответа необходимо учитывать обсужденные параметры. Другой вопрос—насколько информативны группирующие факторы—

## Динамика изменения уровня титров

Параметры	Средние величины			Значимость различия средних		
	весна	осень	зима	весна осень	весна зима	осень зима
DPRE	-0,35	-0,30	-0,49	0,078	0,008	0,00
D 015	0,64	0,78	0,59	0,003	0,48	0,01
D 06	0,38	0,51	0,12	0,00	0,00	0,00
D 1	0,07	0,04	0,03	0,396	0,39	0,72
D 2	-0,12	-0,15	-0,20	0,381	0,10	0,23
D 3	-0,18	-0,23	-0,24	0,028	0,16	0,92
D 4	-0,14	-0,001	0	0,00	0,00	0,72
SPRE	-0,18	-0,28	-0,39	0,02	0,00	0,05
S 015	0,90	0,87	0,76	0,50	0,01	0,04
S 06	0,41	0,49	0,04	0,02	0,10	0,00
S 1	0,22	0,21	0,15	0,82	0,15	0,18
S 2	0,11	0,29	0,07	0,38	0,32	0,28
S 3	0,02	-0,03	-0,23	0,71	0,00	0,20
S 4	-0,06	-0,002	0	0,00	0,00	0,51

может быть разрешен применением одного из методов поиска информативных признаков, например, пошагового алгоритма.

Разобьем анализируемое множество параметров на две группы: прогнозируемые и предикторы. Очевидно, в первой группе окажутся параметры D 015—D 3 и S 015—S 3, для прогноза которых, собственно, и строится модель. Во вторую группу, кроме группирующих факторов, попадут также SPRE и DPRE, являющиеся, как будет показано далее, внутренними характеристиками организма. Исследовались дети с полным набором данных. Первый вопрос, который обычно требует разрешения в подобного рода моделях,—насколько мультиколлинированы используемые предикторы. В табл. 2 даны квадраты коэффициентов

Таблица 2

## Коэффициенты мультиколлинированности

Факторы	R <sup>2</sup>	F	P <	Факторы	R <sup>2</sup>	F	P <
SEX	0,09	2,24	0,026	SEASON	0,10	2,28	0,024
BLOOD	0,03	0,66	0,729	DPRE	0,08	1,99	0,050
TAI	0,04	0,94	0,486	SPRE	0,03	0,73	0,662
KPAT	0,10	2,31	0,023	SCHOOL	0,06	1,44	0,185
SERIA	0,04	0,93	0,490				

множественной корреляции каждого предиктора со всеми остальными, которые и являются мерой мультиколлинированности. Там же приведены F критерии и соответствующие уровни значимости. Табличные значения:  $F_{8,173, 0,05} = 1,99$ , а  $F_{8,173, 0,01} = 2,61$ . Анализ таблицы показывает, что в определенном приближении используемое множество предикторов можно считать независимым. Далее рассчитываются по МНК уравнения регрессии для прогнозируемых параметров. Как сле-

дует из анализа значимости регрессионных коэффициентов. во многих случаях сезон вакцинации весьма существен для иммунного ответа, что полностью совпадает с результатами предыдущего анализа по статистически значимому разделению согласно сезону ревакцинации.

Проанализировав зависимость уровня титров с удалением линейного эффекта их зависимости от предикторов, выявили четкое снижение связи относительных уровней титров со временем, а также в соответствии с результатами [1] значимую связь между уровнями титров дифтерии и столбняка.

Таким образом, в настоящей работе показана необходимость учета такого рода факторов, как пол, группа крови, сезон вакцинации и т. д. при построении математической модели иммунного ответа организма при ревакцинации против дифтерии и столбняка. Показана применимость анализируемых факторов в качестве предикторов для предсказания относительного уровня титров по дифтерии и столбняку.

НИИ эпидемиологии, вирусологии и мед. паразитологии  
им. А. Б. Алексаяна МЗ Армянской ССР

Поступило 16.XII 1981 г.

ՈՐԳԱՆԻԶՄԻ ԻՄՈՒՆ ԳՍՏԱՍԽԱՆԻ ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԱՎՈՐՄԱՆ  
ԺԱՄԱՆԱԿ ԽՐԲԱՎՈՐՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐԻ  
ՄԱԿԱՐԳԱԿԻ ՎՐԱ

Ա. Ա. ՕՐԴՈՒԽԱՆՅԱՆ, Ե. Վ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ

Աշխատանքը նվիրված է տարբեր տեսակի գործոններից հակամարմինների մակարդակի կախվածության մանրամասն վերլուծությանը, ինչպես նաև վերլուծության ենթարկվող գործոնների քանակական որոշման ներդրման նշանակությանը՝ կապված դինամիկայում արյան մեջ հակամարմինների համեմատական մակարդակի հետ:

INFLUENCE OF FACTORS ON ANTIBODY LEVELS  
IN MATHEMATICAL MODELLING OF IMMUNE RESPONSE  
AFTER REIMMUNIZATION TO DIPHTHERIA AND TETANUS

A. A. ORDUKHANIAN, E. V. MANVELIAN

The present publication is devoted to a minute analysis of antibody level dependence upon different factors, as well as to qualitative determination of significance of contribution of the factors analysed to description dynamics of antibody relative level in blood.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Օրդухանյան А. А., Манвелян Е. В. Биолог. ж. Армении, 34, 11, 1981.
2. Anderson T. W. An introduction to multivariate statistical Analysis, N. Y., 1958.
3. Dixon W. J., Massey F. S. An Introduction to statistical Analysis, 3rd ed. N. Y., 1969.
4. Gottlieb S. et all. Amer. J. Epidem. copyr, 85, 2, 207-219, 1967.