

3. Паносян Г. А., Тамразян Е. Е., Биолог. ж. Армении, 24, 12, 27, 1971.
4. Рубин Б. А., Ладыгина М. Е. Энзимология и биология дыхания растений. 70, М., 1966.
5. Сафонов В. И., Сафонова М. П. Физиол. раст., 16, 2, 1969.
6. Тираццуня С. Г., Вардапетян Р. Р., Паносян Г. А. Биолог. ж. Армении, 33, 11, 1980.
7. Benito C., Peter de la Veda M. Theor. and Appl. Genet., 55, 2, 77, 1979.
8. Filner P., Wray J. L., Varner G. E. Science, NY, 165, 358, 1968.
9. Hock B. Planta (Berl), 110, 329, 1973.
10. Horvath M. M. Acta Bot. Acad. Sci. hung, 77, 32, 3, 1976.
11. Johnston F. B., Stern H. Nature (Lond), 179, 160, 1957.
12. Kern H. Biologia Plantarum (Praha), 17, 4, 309, 1975.
13. Newton K. J., Schwartz D. Genetics (USA), 95, 2, 425, 1980.
14. Singh R., Singh D. Biochem. Physiol. Pflanzen., 166, 5, 233, 1974.
15. Yang-Ning Sun BVA, 384, 2, 293, 1975.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 7, 1983

УДК 51.001.57—017.1

## ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ К ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКУ

А. А. ОРДУХАНЫН, Е. В. МАНВЕЛЯН

В работе обосновывается статистическая значимость линейной аппроксимации для построения математической модели, описывающей антитоксический иммунитет к дифтерии и столбняку после ревакцинации.

*Ключевые слова:* иммунитет, антитоксин, титр, математическая модель.

Модель Готтлиба на сегодняшний день является наиболее общим подходом в моделировании долгосрочного иммунитета против дифтерии и столбняка [4]. Однако, как нами было показано [1, 2], модель не лишена недостатков, которые значительно снижают ее ценность.

В наиболее общем виде модель формулируется следующим образом: иммунный ответ организма, характеризующийся, согласно Готтлибу, отношением  $\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}}$ , есть некая функция внутренних характеристик организма (пол, группа крови и т. д.) и внешних (доза антигена, сезон вакцинации и т. д.). Одной из основных характеристик модели Готтлиба является величина скачка уровня антител после ревакцинации  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}}$ . Считается, что  $\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}} \sim \lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}}$ , причем пропорциональность иллюстрируется лишь графически. Далее предполагается, что  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}}$ , есть весьма сложная функция от  $\lg \text{Pre}$ , которую авторы не обосновывают статистически.

Предположим, что действительно  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}} = f(\lg \text{Pre})$ , но в отличие

от Готтлиба постараемся аппроксимировать неизвестную функцию полиномом, степень которого можно определить из статистической обработки банка по вакцинации, описанного нами ранее [1]. Для этого применяется модель полиномиальной регрессии [3].

$$\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}} = a_0 + a_1 \lg \text{Pre} + a_2 (\lg \text{Pre})^2 + \dots$$

Расчеты производятся с использованием ортогональных полиномов по методу Форсайта [5]. Анализируются полиномы до 5-й степени включительно. Для исключения влияния дозы антигена анализ проводится раздельно для контрольной и уменьшенной доз, а в случае столбняка также и для всего банка данных. В табл. 1 приведены регрессионные коэффициенты (в скобках даны соответствующие  $t$ -критерии), остаточные суммы квадратов, соответствующие степени свободы и  $F$ -критерий для проверки значимости. Значимость на соответствующем уровне означает необходимость для аппроксимации использования следующей степени. Анализ  $F$ -критерия показал, что для статистически значимой аппроксимации достаточно полинома 1-й степени, как для контрольной, так и для уменьшенной доз. Все вычисленные кривые практически совпадают с прямой 1-й степени. Лишь для экстремально малых или больших значений допрививочных титров DPRE и SPRE наблюдались некоторые отклонения от линейности, которые более существенны для столбняка.

При анализе данных, полученных при ревакцинации столбнячным анатоксином, квадратичный член оказался более существенным, чем при ревакцинации дифтерийным. Однако и здесь для общности модели мы решили ограничиться лишь линейным приближением, тем более что множественный коэффициент корреляции при добавлении квадратичного члена растет незначительно (от 0,70 до 0,71 для обеих доз и от 0,71 до 0,73 для уменьшенной дозы). Таким образом, вместо используемой в модели Готтлиба функции  $10^{a_0+a_1 \lg \text{PRE}+a_2(\lg \text{PRE})^2}$  для построения своей модели мы используем статистически значимую линейную аппроксимацию.

Рассмотрим теперь вопрос о зависимости  $\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}}$  от  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}}$ . Поскольку, в соответствии с вышесказанным,  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}}$  есть линейная функция от  $\lg \text{Pre}$ , задача сводится к нахождению зависимости  $\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}}$  от  $\lg \text{Pre}$ . В табл. 2 приведены рассчитанные регрессионные уравнения и соответствующие статистические характеристики для всего банка и для уменьшенных доз отдельно. Как видно из таблицы, зависимость  $\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}}$  от  $\lg \text{Pre}$  достаточно близка к линейной.

Сравним коэффициенты корреляции соответствующих уравнений по дифтерии (уравнения 1—5 и 6—10 из табл. 2). Из таблицы видно, что коэффициенты корреляции соответствующих уравнений по дифтерии, так же как и остальные коэффициенты по дифтерии, меньше нуля, т. е. в среднем с увеличением DPRE относительный титр по дифтерии

Результаты полиномиального сглаживания

Таблица 1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
СТОЛБНЯК	Обе дозы	0,78 (35)	-0,85 (23)					0,297	776	0	113
		0,76 (34)	-0,74 (15)	0,14 (3,5)				0,293	775	1	4,6
		0,75 (30)	-0,75 (14)	0,19 (2,9)	0,03 (0,9)	0,07		0,293	774	2	2,1
		0,75 (30)	-0,65 (9,4)	0,24 (3,4)	0,11 (1,6)	0,07 (2,3)		0,291	773	3	2,7
	0,76 (27)	-0,65 (9,3)	0,21 (1,6)	0,12 (1,6)	0,05 (0,7)	0,005 (0,197)	0,291	772	4	0,04	
	5 EC	0,72 (24)	-0,89 (18)					0,297	404	0	770,4
		0,69 (22)	-0,74 (11)	0,18 (3,5)				0,288	403	1	5,4
		0,66 (19)	-0,78 (12)	0,32 (3,9)	0,69 (2,1)			0,286	402	2	3,0
		0,66 (19)	-0,64 (6,9)						401	3	2,3
	0,67 (18)	-0,65 (6,9)	0,33 (1,9)	-0,08 (0,8)	0,04 (0,4)	0,01 (0,4)	0,284	400	4	0,123	
	10 EC	0,85 (27)	-0,81 (15)					0,291	370	0	48,8
		0,84 (25)	-0,75 (11)	0,08 (1,2)				0,290	369	1	2,9
0,87 (23)		-0,70 (-9)	0,06 (0,6)	0,11 (1,5)			0,289	368	2	3,4	
0,87 (23)		-0,58 (-5)	0,02 (0,2)	0,32 (2,0)	0,13 (1,5)		0,289	367	3	3,9	
0,82 (19)	-0,55 (-5)	0,53 (2)	-0,19 (-1)	-0,01 (2,6)	0,22 (2,4)	0,285	366	4	5,6		
ДИФТЕРИЯ	5 Lf	1,01 (23)	-0,57 (-7)					0,389	361	0	10,9
		0,98 (20)	-0,47 (-3)	0,25 (1,5)				0,387	360	1	1,7
		0,97 (18)	-0,48 (-3)	0,25 (1,3)	0,03 (0,01)			0,388	359	2	1,5
		0,93 (16)	-0,34 (1,8)	0,96 (2)	-0,18 (0,5)	0,97 (1,7)		0,386	358	3	2,2
	0,96 (15)	-0,10 (0,4)	0,66 (1,3)	1,59 (1,4)	0,70 (1,2)	1,36 (1,3)	0,386	357	4	1,6	
	30 Lf	0,68 (19)	-0,75 (12)					0,323	409	0	28,3
		0,69 (19)	-0,68 (-7)	0,06 (1,1)				0,322	408	1	1,1
		0,66 (16)	-0,62 (-6)	0,33 (2,0)	0,10 (1,7)			0,322	407	2	1,1
		0,65 (15)	-0,66 (-6)	0,37 (2,1)	0,21 (1,1)	0,03 (0,6)		0,322	406	3	0,2
		0,65 (15)	-0,66 (3,8)	0,38 (1,8)	0,21 (0,6)	0,03 (0,1)	0,001 (0,03)	0,323	405	4	0,0009

Примечания: 0—5—коэффициенты  $a_i$  уравнений  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}} = \sum_{i=0}^s a_i (\lg \text{Pre})^i$ ; в скобках даны  $t$  критерии соответствующих коэффициентов;

6—9—остаточные суммы квадратов степеней свободы, степени полинома и значение  $F$  критериев соответственно.

Регрессионные уравнения связи относительных титров с довакцинальным уровнем

Доза	Titer	N	a	b	n	R	$\overline{\text{Titer}}$	$\sigma$
5ЛГ и 30ЛГ обе дозы	Д015	1	-0,710	0,193	867	-0,426	1,013	0,685
	Д06	2	-0,823	0,462	867	-0,573	0,120	0,598
	Д 1	3	-0,818	0,107	867	-0,645	0,361	0,522
	Д 2	4	-0,847	0,096	867	-0,680	0,167	0,513
	Д 3	5	-0,886	-0,175	867	-0,704	0,100	0,518
5ЛГ	Д015	6	-0,755	0,680	411	-0,501	0,945	0,656
	Д06	7	-0,852	0,410	402	-0,623	0,718	0,589
	Д 1	8	-0,861	0,084	372	-0,700	0,396	0,544
	Д 2	9	-0,904	-0,187	357	-0,779	0,159	0,573
	Д 3	10	-0,027	-0,232	354	-0,795	0,114	0,588
5БЕ и 10БЕ обе дозы	С015	11	-0,850	0,784	867	-0,635	0,946	0,725
	С06	12	-0,884	0,431	867	-0,726	0,654	0,645
	С 1	13	-0,837	0,243	867	-0,727	0,444	0,609
	С 2	14	-0,743	0,253	867	-0,137	0,426	0,866
	С 3	15	-0,763	0,020	867	-0,191	0,198	0,212
5БЕ	С015	16	-0,885	0,716	406	-0,663	0,962	0,726
	С06	17	-0,879	0,411	399	-0,751	0,664	0,636
	С 1	18	-0,887	0,244	371	-0,781	0,512	0,633
	С 2	19	-0,817	0,113	425	-0,759	0,321	0,595
	С 3	20	-0,834	0,078	425	-0,769	0,135	0,599

Примечание: а—коэффициент при  $\lg \text{Pre}$ ; b—интерсепт; N—номер уравнения; n—число детей; R—коэффициент корреляции;  $\overline{\text{Titer}}$ —среднее значение;  $\sigma$ —квадратичное отклонение;  $\overline{\text{Titer}}$ —логарифм отношения титра антитоксина в определенный момент времени к довакцинальному титру.

уменьшается. Кроме того, коэффициент корреляции растет с увеличением времени определения титра после вакцинации. Следовательно, DPRE есть внутренняя характеристика, тогда как вакцинацию можно рассматривать как возмущения, которые со временем уменьшаются. Это правомерно и в отношении столбняка (уравнение 11—13 и 16—18). Далее, сравнение регрессионных уравнений 1—5 с уравнениями 6—10 показывает, что зависимость Д06—Д3 от DPRE при варьировании дозы антигена в сыворотке изменяется незначительно в применяемых пределах. Однако это изменение статистически значимо, как и следовало ожидать. Это верно и в отношении столбняка. Таким образом, показана возможность построения линейной модели иммунного ответа организма на ревакцинацию против дифтерии, которая формулируется следующим образом:

$$\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}} = \sum a_i x_i + a_0,$$

где  $X_i$ —некоторое подмножество информативных параметров, из рассматриваемых в ранее опубликованной работе [1].

$a_i$ —коэффициенты, характеризующие вклады соответствующих параметров в описание относительного титра. Следовательно, нет необходимости в применении сложных функциональных зависимостей, используемых при построении модели Готтлиба. Статистически значима лишь линейная аппроксимация зависимости  $\lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}}$  от  $\lg \text{Pre}$  как для диф-

терии, так и для столбняка. Вопрос о выборе информативного множества параметров для описания иммунного ответа будет рассматриваться в следующей работе.

Институт эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии,

МЗ Армянской ССР

Поступило 10.1 1983 г.

## ԴԻՖԹԵՐԻԱՅԻ ԵՎ ՊՐԿԱԽՏԻ ԴԵՄ ԿՐԿՆԱՊԱՏՎԱՍՏՈՒՄԻՑ ՀԵՏՈ ԻՄՈՒՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՄՈԴԵԼԻ ԿԱՌՈՒՅՈՒՄԸ

Ա. Ա. ՕՐԴՈՒԽԱՆՅԱՆ, Ե. Վ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ

Հոդվածում հիմնավորված է գծային ապրոքսիմացիայի վիճակագրական նշանակությունը կրկնապատվաստումից հետո դիֆթերիայի և պրկախտի հանդեպ իմունիտետը բնութագրող մաթեմատիկական մոդելի կառուցման համար:

## CONSTRUCTION OF THE IMMUNE RESPONSE MATHEMATICAL MODEL AFTER REVACCINATION TO DIPHTHERIA AND TETANUS

A. A. ORDUKHANIAN, E. V. MANVELIAN

The aim of report has been to prove the statistical significance of the linear approximation for the mathematical model construction, relating to the diphtheria and tetanus antitoxic immunity after revaccination.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ордуханян А. А., Манвелян Е. В. Биолог. ж. Армении, 34, 11, 1176—1181, 1981.
2. Ордуханян А. А., Манвелян Е. В. Биолог. ж. Армении, 35, 7, 525—528, 1982.
3. Dixon W. J., Massey F. S. An Introduction to statistical Analysis, 3-td ed. N. Y., 1969.
4. Gottlieb S. et all. Amer. J. Epidem. Copyr, 85, 2, 207—219, 1967.
5. Forsythe G. F. J. Soc. Ind. Appl. Math., 5, 74—88, 1957.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 7, 1983

УДК 611—018.1.7.6

## ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ЦИТОГРАММЫ АДЕНОГИПОФИЗА ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРОЗЕРИНА И ЭФЕДРИНА

А. А. МЕЖЛУМЯН, Б. Д. ГУСОВА

Изучалось влияние антихолинэстеразного вещества прозерина и симпатомиметика эфедрина на гистоструктуру передней части гипофиза.

Показано, что ежедневное двукратное введение прозерина приводит к увеличению количества базофильных и дегенеративных клеток; одновременно наблюдается уменьшение ацидофильных клеток.

При введении эфедрина происходит уменьшение количества хромофобных и увеличение базофильных и ацидофильных аденоцитов.

Ключевые слова: гипофиз, аденогипофиз, гипоталамус, стимуляция.