

УДК 57.087.1: 616-097

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОРРЕЛЯЦИОННОМ АНАЛИЗЕ ПРЕОБРАЗОВАННЫХ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ ДИНАМИЧЕСКОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Феофанова Т.В.,¹ Серова Т.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, tatianafeofanova@yandex.ru

² ФГБУ «НИИВС им. И.И.Мечникова» РАМН, Москва, tas1953@mail.ru

Предложены преобразования данных динамического наблюдения за группой объектов с последующим использованием их результатов при расчете парных корреляций. Новый подход апробирован на данных иммунологического исследования «до – после», в котором изучали изменения показателей иммунитета в группе больных в ходе вакцинотерапии. Показано, что данный подход позволяет получить дополнительную информацию об изменениях в иммунной сети.

Ключевые слова: Корреляционный анализ, исследование «до – после», преобразование данных, иммунологические показатели.

Введение

Одним из методов выявления изменений в группе объектов в ходе динамического наблюдения «до–после» является корреляционный анализ. Традиционный порядок вычислений состоит в расчете корреляционных связей (КС) между показателями в моменты времени «до» и «после» с последующим их сравнением. [1]. Как правило, число выявленных статистически значимых КС невелико по сравнению с теми, которые оказываются статистически незначимыми. Среди последних особый интерес представляют случаи одновременного отсутствия значимых КС и «до» и «после». Ранее нами было предложено преобразование исходных данных, отражающее изменения параметров иммунитета в исследовании «до-после» в виде абсолютной динамической характеристики (D) [2, 3]. Было показано, что корреляционный анализ преобразованных таким образом данных привел к получению дополнительных статистически значимых КС для тех показателей, которые не коррелировали между собой в исследованиях «до» и «после». В настоящем исследовании представлены результаты применения другого преобразования исходных

данных – относительной динамической характеристики (RD).

Материалы и методы

У больных (11 человек, 18-50 лет) с хроническими бактериальными инфекциями, проходивших назально-оральное лечение бактериальной вакциной ВП-4, дважды (до и через 0,5-1,5 месяца после последнего приема препарата) оценивали в сыворотке крови параметры 17 показателей системного иммунитета: значения лейкоцитов, лимфоцитов (Лф), CD-субпопуляций лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) и уровень общих иммуноглобулинов G, A, M, а также 14 показателей местного иммунитета: уровень специфических антител к антигенам *S.aureus* (Ат S.a) и *Kl.pneumoniae* (Ат Kl.pn.) G, A и M изотипов в трех видах биоматериала (БМ): сыворотке крови, слюне и назальном секрете. Абсолютную динамическую характеристику D для каждого показателя иммунного статуса (ПИС) рассчитывали по формуле: $DППИ = ПИС_2 - ПИС_1$, где ПИС₁ – значение показателя в первом обследовании «до», ПИС₂ – во втором – «после» [2,3]. Относительную динамическую характеристику (RD) рассчитыва-

ли по формуле:
 $RDPII = 100 DIII / ПИС_1$. Показатель RDПИС измерялся в %. Величину коэффициента корреляции (R) определяли методом Спирмена с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты

Выявлено 27 статистически значимых корреляционных связей (КС) для показателей RDПИС. Из них для 11 КС (40,7 %) с $p < 0,05$ значимые корреляции «до», «после», и для ДПИС отсутствовали. Эти результаты вошли в таблицы 1 и 2. В таблице 1 находится список 11 пар показателей, пары пронумерованы.

Для этих пар показателей в таблице 2 приведены в соответствующих строках значения коэффициента корреляции (R), уровня значимости (p) и размера выборки (n), рассчитанные для исходных и преобразованных данных.

Ранее были получены 24 значимые КС для показателей ДПИС. При этом для

10 КС между показателями ДПИС (41,7 %) статистически значимых КС не было ни «до», ни «после» курса вакцинотерапии [2].

Обсуждение

Иммунная сеть, изученная в исследовании по применению вакцины ВП-4, была достаточно сложна не только из-за включения в нее большого числа показателей. Эта сложность, во – первых, была связана с пространственной неоднородностью системы – наличием трех разных БМ, в которых определялись эти показатели (сыворотка крови, слюна, назальный секрет), а, во-вторых, с их функциональной неоднородностью, т.е. с принадлежностью к разным уровням иммунной сети – системному или местному иммунитету. По этим причинам особый интерес представлял поиск возможных связей между ПИС в разных БМ и между ПИС с разными функциями.

Покажем на примере показателя IgA Ат КI.рп., слюна, что дало применение преобразованных показателей по сравнению с исходными значениями при корреляционном анализе результатов данного динамического исследования. Результаты расчетов приведены в таблице 3.

Цифры во второй строке таблицы – это номера столбцов, в первом столбце – строк. Во втором столбце таблицы – сведения о том, каким образом рассчитывали КС, в столбце 3 – названия коррелирующих показателей, в столбцах 4-6 значения R, p, n.

Пары показателей для значимых КС между RDПИС

№	Пары показателей
1	CD3 ⁺ , %, сыв. – CD16 ⁺ , абс., сыв.
2	IgG Ат КI.рп., сыв. – IgM Ат КI.рп., сыв.
3	CD16 ⁺ , %, сыв. – CD16 ⁺ , абс., сыв.
4	CD3 ⁺ , %, сыв. – CD19 ⁺ , абс., сыв.
5	CD4 ⁺ , абс., сыв. – CD19 ⁺ , абс., сыв.
6	IgA Ат КI.рп., сыв. – IgA Ат S.a., слюна
7	IgM Ат КI.рп., сыв. – IgA Ат S.a., слюна
8	IgM Ат КI.рп., сыв. – IgA Ат КI.рп., слюна
9	IgA Ат КI.рп., слюна – IgG Ат S.a., наз. секр.
10	IgG Ат S.a., наз. секр. – IgG общий сыв.
11	IgG Ат S.a., сыв. – IgG Ат КI.рп., сыв.

Таблица 1

Параметры корреляций для показателей из таблицы 1 для четырех случаев расчета КС («до», «после», для ДПИС и RDПИС)

№	Корреляции «ДО»			Корреляции «ПОСЛЕ»			Корреляции ДПИС			Корреляции RDПИС		
	n	R	p	n	R	p	n	R	p	n	R	p
1	8	-0,41	0,31	8	0,07	0,87	7	-0,53	0,22	7	-0,93	0,0025
2	6	-0,12	0,83	6	-0,14	0,79	6	0,43	0,40	6	0,94	0,0048
3	8	0,58	0,13	8	0,51	0,20	7	0,57	0,18	7	0,86	0,0137
4	8	-0,27	0,53	8	0,02	0,96	7	-0,73	0,06	7	-0,82	0,0234
5	8	0,69	0,06	8	0,40	0,32	7	0,75	0,06	7	0,82	0,0234
6	5	0,50	0,39	5	0,50	0,39	5	-0,30	0,62	5	-0,90	0,0374
7	5	-0,40	0,50	5	-0,20	0,75	5	-0,30	0,62	5	-0,90	0,0374
8	5	-0,62	0,27	5	-0,20	0,75	5	0,10	0,87	5	0,90	0,0374
9	5	0,40	0,50	5	0,70	0,19	5	-0,70	0,19	5	-0,90	0,0374
10	5	0,50	0,39	5	-0,30	0,62	5	-0,20	0,75	5	-0,90	0,0374
11	6	0,03	0,96	6	-0,09	0,87	6	0,77	0,07	6	0,83	0,0416

Таблица 2

Таблица 3

Значимые корреляции для показателя IgA Ат Kl.pn., слюна

№	ПИС	Пары показателей	n	R	p
1	2	3	4	5	6
2	«ДО»	IgA Ат Kl.pn., слюна – IgA Ат S.a., слюна	7	0,76	0,046
3	«ПОСЛЕ»	IgA Ат Kl.pn., слюна – IgA Ат S.a., слюна	7	0,89	0,007
4	ДПИС	DIgA Ат Kl.pn., слюна – DIgA Ат S.a., слюна	7	0,88	0,008
5	ДПИС	DIgA Ат Kl.pn., слюна – DCD19 ⁺ , %, сыв.	5	0,90	0,037
6	RDПИС	RDIgA Ат Kl.pn., слюна – RDIgM Ат Kl.pn., сыв.	5	0,90	0,037
7	RDПИС	RDIgA Ат Kl.pn., слюна – RDIgA Ат S.a., наз. секрет	5	-0,90	0,037

Из табл. 3 видно, что, в общей сложности, выявлено 6 КС показателя IgA Ат Kl.pn., слюна с четырьмя ПИС, три из которых были показателями местного иммунитета, а один – показателем системного иммунитета. При этом три КС были одинаковы (строки 2-4) и существовали в первом («до») и во втором («после») обследовании, а также при расчете корреляций с помощью показателей ДПИС. Другими словами, если бы мы ограничились расчетом только традиционных КС «до» и «после», то мы бы выявили только одну связь между показателями только местного иммунитета – уровнями специфических антител только А изотипа к антигенам двух бактериальных агентов – S.aureus и Kl.pneumoniae только в одном БМ – слюне. Эта связь оставалась неизменной на протяжении всего исследования. Значимых различий между величинами R «до» и «после» не было (p = 0,56). Биологический смысл результатов, находящихся в строке 4, состоял в том, что в слюне в ходе исследования абсолютные изменения показателей IgA Ат Kl.pn. и IgA Ат S.a «вели» себя так же, как и их начальные (конечные) значения.

В строках 5-7 находятся результаты расчета КС, полученные при использовании показателей ДПИС (строка 5) и показателей RDПИС (строки 6-7). Из анализа результатов строки 5 следует, что при использовании для расчета КС показателей ДПИС была выявлена связь между показателем местного иммунитета (DIgA Ат Kl.pn.), определяемым в одном БМ (слюне) и показателем системного иммунитета (CD19⁺, %), определяе-

мого в другом БМ (сыворотке).

Диаграмма рассеяния для этого случая приведена на рис.1 (внизу справа) вместе с двумя распределениями (для показателя DIgA Ат Kl.pn., слюна внизу слева, для показателя DCD19⁺, %, сыв.верху справа). На диаграмме рассеяния по горизонтали отложены значения показателя DCD19⁺, %, сыв., по вертикали – значения показателя DIgA Ат Kl.pn., слюна. На распределении внизу слева по горизонтали отложены значения показателя DIgA Ат Kl.pn., слюна, вверху справа – значения показателя DCD19⁺, %, сыв., по вертикальным осям в обоих случаях – число объектов с определенными значениями соответствующих показателей.

При использовании показателей RDПИС для расчета КС выявлена, (см. строку 7), статистическая связь между одинаковыми изотипами (А) с разной специфичностью (Kl.pn., S.a) в разных БМ (слюна, назальный секрет) и (см. строку 6) статистическая связь между разными изотипами (А и М) одной и той же специфичности (Kl.pn.) в разных БМ (слюна и сыворотка). Таким образом, интересовавшие нас в первую очередь статистические связи ПИС найдены только при анализе преобразованных данных ДПИС и RDПИС.

При использовании показателей RDПИС для расчета КС выявлена, (см. строку 7), статистическая связь между одинаковыми изотипами (А) с разной специфичностью (Kl.pn., S.a) в разных БМ (слюна, назальный секрет) и (см. строку 6) статистическая связь между разными изотипами (А и М) одной и той же специфичности (Kl.pn.) в разных БМ (слюна и сыворотка). Таким образом, интересовавшие нас в первую очередь статистические связи ПИС найдены только при анализе преобразованных данных ДПИС и RDПИС.

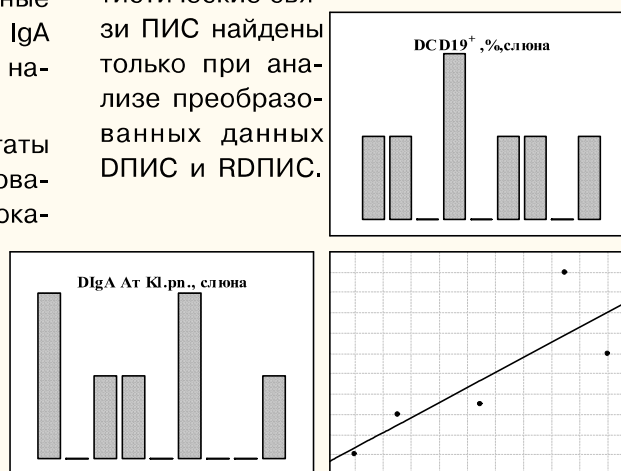


Рис.1. Диаграмма рассеяния для DIgA Ат Kl.pn., слюна и DCD19⁺, %, сыв.

Выводы

1. Корреляционный анализ преобразованных исходных данных позволил получить для пространственно и функционально неоднородной системы иммунитета дополнительную информацию о связях между показателями, которую нельзя было обнаружить традиционным способом.
2. Предложенный подход может быть использован при изучении механизмов иммунного ответа в условиях динамического наблюдения.

Литература

1. Фефанова Т. В., Серова Т. А., Бишева И. В., Краснопрошина Л. И. Анализ корреляционных связей бактериальных антител в сыворотке, слюне и назальном секрете детей при использовании терапевтической вакцины иммуновак ВП-4. XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов. Москва, 2014. С. 177.
2. Фефанова Т.В., Серова Т.А. Новый подход к корреляционному анализу параметров иммунитета в исследовании «до» – «после». Медицинская иммунология, 2015, Т.17. С.291.
3. Фефанова Т. В., Серова Т. А., Бишева И. В., Фошина Е. П., Сходова С. А. Новый подход к использованию корреляционного анализа при изучении динамики иммунологических показателей. Российский иммунологический журнал том 9(18) номер 2(1) июнь 2015. С.167-169.

References

1. Feofanova T.V., Serova T.A., Bisheva I.V., Krasnoproshina L.I. The analysis of the correlation of bacterial antibodies in serum, saliva and nasal secret of the children after the use of therapeutic vaccines immunobac of VP-4. Abstracts of the XXI Russian national Congress "Man and medicine", Moscow, 2014, p.177.
2. Feofanova T.V., Serova T.A. The new approach to correlation analysis of parameters of immunity in the study "before" and "after". Medical Immunology (Russia), vol. 17, p.291.
3. Feofanova T.V., Serova T.A., Bisheva I.V., Foshina E.P., Skhodova S.A. The new approach to the use of correlation analysis in the study of the dynamics of the immunological parameters. Russian Journal of Immunology,

vol. 9(18), № 2(1), June 2015, pp.167-169.

Резюме

ВИКОРИСТАННЯ В КОРЕЛЯЦІЙНОМУ АНАЛІЗІ ПРИВЕДЕНИХ У ВІДПОВІДНІСТЬ ПОЧАТКОВИХ ДАНИХ ДИНАМІЧНОГО ІМУНОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Фефанова Т.В., Серова Т.А.

Запропоновані перетворення даних динамічного спостереження за групою об'єктів з наступним використанням їх результатів при розрахунку парних кореляцій. Новий підхід апробовано на даних імунологічного дослідження «до – після», в якому вивчали зміни показників імунітету у групі хворих в ході вакцинотерапії. Показано, що даний підхід дозволяє отримати додаткову інформацію про зміни в імунній мережі.

Ключові слова. Кореляційний аналіз, дослідження «до – після», перетворення даних, імунологічні показники.

Summary

USAGE THE TRANSFORMED DATA OF THE IMMUNOLOGICAL STUDIES "BEFORE AND AFTER" IN THE CORRELATION ANALYSIS

Feofanova T.V., Serova T.A.

The conversions of the data dynamic monitoring of a group of objects with the subsequent use of its results for the calculation of pair correlations were suggested. This new approach was tested on data from immunological studies "before – after", where the changes in indicators of immunity in the group of patients during vaccinotherapy were studied. It is shown that this approach allows to obtain additional information about changes in the immune network.

Key words. Correlation analysis, study "before and after", data conversion, immunological parameters.

Вперше поступила в редакцію 11.05.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования