

*О.Е. Карякина***ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
В ОБРАБОТКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова Российской Академии Наук, г. Архангельск, Российская Федерация

*O.E. Karyakina***POSSIBILITY OF MULTIDIMENSIONAL ANALYSIS IN THE PROCESSING
OF ORIGINAL IMMUNOLOGICAL RESEARCH ON THE ALLERGIC PATIENTS**

Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences,
Arkhangelsk, Russian Federation

Резюме. Цель настоящей работы — выявление наиболее важных предикторов аллергического процесса с помощью многомерного статистического анализа в обработке результатов иммунологических обследований у пациентов с аллергией. **Материалы и методы.** В ходе исследования были проанализированы результаты обследования иммунного статуса 116 жителей г. Архангельска, проходивших лечение в медицинской компании «Биокор» и страдающих аллергией. Возраст пациентов составил от 22 до 73 лет, среди них мужчин — 30,2% (35 человек), женщин — 69,8% (81 человек). Для каждого пациента были рассчитаны величины отклонений по группам иммунологических показателей, на основании которых определена итоговая сумма баллов отклонений для дальнейшей оценки степени активности иммунного реагирования. Классификацию обследуемых на группы со сходными изменениями в совокупности рассматриваемых иммунологических показателей выполняли с использованием кластерного анализа по методу k-средних. Выявление наиболее важных предикторов в развитии аллергических процессов осуществляли с использованием технологии нейросетевого моделирования. **Результаты.** Результаты кластеризации свидетельствуют о том, что состояние иммунного статуса пациентов с аллергическими заболеваниями можно охарактеризовать 3 вариантами. У пациентов первого и второго кластера было отмечено преобладание одного из типов гиперэргических реакций — антителозависимых и клеточно-опосредованных реакций соответственно. К третьему кластеру были отнесены пациенты, у которых уровни содержания изучаемых показателей иммунного статуса имеют немногочисленные умеренные отклонения от диапазона нормальных значений. **Выводы.** Установлено, что наиболее значимыми показателями в инициации иммунных реакций и формировании адекватного иммунного ответа на распознавание потенциально чужеродно-

Abstract. Purpose of the study. The aim of the work is to identify the most important predictors of the allergic process using multivariate statistical analysis in allergic patients. **Materials and methods.** During the study results of the examination of the immune status were studied in 116 residents with allergic status which were observed in the medical company «Biokor». The age of the patients was from 22 to 73 years, among them 35 men (30,2%) and 81 women (69,8%). The values of deviations by groups of immunological indices were calculated for each patient. Then the total sum of the deviation points is determined for further evaluation of the degree of activity of the immune response. The distribution of the subjects to groups with similar changes in the set of considered immunological indicators was carried out with the cluster analysis by the method of k-averages. The identification of the most important indicators affecting the development of allergic processes was carried out using the technology of neural network modeling. **Results.** The state of the immune status of patients with allergic diseases can be characterized by 3 options. In patients of the first and second cluster, one of the types of hyperergic reactions of antibody-dependent and cell-mediated reactions predominates, respectively. The patients of the first cluster were dominated by the antibody-dependent hyperergic type of reactions in patients of the second cluster, cell-mediated reactions predominate. The third cluster included patients whose levels of the studied immune status indicators have a few moderate deviations from the range of normal values. **Conclusion.** It has been established that the most significant indicators in the initiation of immune reactions and the formation of an adequate immune response to the recognition of a potentially foreign antigen in a cell-mediated type of allergy are the levels of the molecules of the main histocompatibility complex of class II and activated T lymphocytes with the receptor for transferrin (CD71+).

го антигена при клеточно-опосредованном типе аллергии являются уровни содержания молекул Главного комплекса гистосовместимости класса II и активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+).

Ключевые слова: аллергия, атопия, кластерный анализ, нейронные сети

Keywords: allergy, atopy, cluster analysis, neural networks

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Карякина Ольга Евгеньевна
novogil@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Olga E. Karyakina
novogil@mail.ru

Дата поступления 09.04.2018

Received 09.04.2018

Образец цитирования:

Карякина О.Е. Возможности многомерного статистического анализа в обработке результатов иммунологических обследований у пациентов с аллергией. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №2, с. 256–263, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-256-263

For citation:

Karyakina O.E. Possibility of Multidimensional Analysis in the Processing of Original Immunological Research on the Allergic Patients. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 256–263. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-256-263 (In Russ)

Введение

Последние десятилетия характеризуются повсеместным неуклонным ростом распространенности, нарастанием тяжести течения аллергических заболеваний, в патогенез которых вовлечены клетки иммунной системы, регуляторные молекулы (цитокины и хемокины) и соответствующие рецепторы. В развитых странах регистрируется рост количества больных, страдающих атопией, отмечается утяжеление клинических проявлений, появление новых форм заболевания. Поскольку ожидать снижения заболеваемости аллергическими болезнями не приходится, проблема совершенствования методов лечения и профилактики атопии является весьма актуальной [1].

Аллергические заболевания представляют группу широко распространенных патологий многофакторной природы, развитие которых обусловлено сложным взаимодействием генетических и средовых факторов. Основой патогенеза аллергических болезней является воспаление, обусловленное взаимодействием лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов, тучных клеток и базофилов. Паттерны воспаления могут быть различными для разных болезней, однако имеется ряд общих характеристик: аллергическое воспаление характеризуется экспрессией CD4⁺ Т-хелперов типа 2 (Th2) и связанной с ней IgE-зависимой активацией тучных клеток и инфильтрацией тканей эозинофилами. В ряде случаев в аллергической реакции участвуют нейтрофилы, Th1-

лимфоциты и цитотоксические лимфоциты CD8⁺ [2].

Аллергия является аномальным вариантом иммунной реактивности организма. Аллергическим реакциям свойственны следующие признаки: повреждение (более или менее выраженное по интенсивности и масштабу) наряду с чужеродными, собственных структур организма; неадекватность реакции на антиген, которая по выраженности, как правило, является гиперэргической; развитие в организме лихорадочной, воспалительной, гемоваскулопатической реакции; снижение адаптивных возможностей и резистентности организма в целом, что нередко способствует возникновению других форм патологии [3].

Таким образом, под аллергическими реакциями понимают атипичные реакции повышенного типа, при этом различают собственно аллергию и гиперэргию. Под аллергией при этом в основном понимают гиперэргические реакции за счет увеличения содержания иммуноглобулинов реактивного типа Е, которое происходит потому, что другие Fab-фрагменты реагируют только на внешние признаки антигена, а IgE более специфичны по отношению к антигенам, вовлекая в реакцию эозинофилы, базофилы. Поскольку гранулы базофилов и эозинофилов содержат не только катехоламины, но и гистамин, серотонин, то происходит запуск нейромедиаторной реакции. Разрушение клеток эозинофилами и базофилами выражено в наибольшей степени, что демонстрирует возможности резервной реакции.

Исходя из этого целью настоящей работы являлось выявление наиболее важных предикторов аллергического процесса с помощью многомерного статистического анализа в обработке результатов иммунологических обследований у пациентов с аллергией.

Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы результаты обследования иммунного статуса 116 жителей г. Архангельска, проходивших лечение в медицинской компании «Биокор» и страдающих аллергией. Возраст пациентов составил от 22 до 73 лет, среди них мужчин — 30,2% (35 человек), женщин — 69,8% (81 человек). Комплекс исследований включал определение содержания в периферической крови лимфоцитов фенотипов CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD71⁺, HLADR II с помощью непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием препаратов лимфоци-

тов типа «высушенной капли» (реактивы НПЦ «Мед-БиоСпектр», г. Москва). Были изучены лейкограмма, фагоцитарное число и фагоцитарный показатель. Содержание цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-2 (IL-2), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G, E определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода. Учет результатов проводили на спектрофотометре серии «Multiscan» (Labsystems, Финляндия). Для каждого количественного показателя были рассчитаны параметры описательной статистики. Проверка законов распределения значений количественных показателей выполнялась с использованием статистического критерия χ^2 -Пирсона. Для каждой записи в исходной базе данных было произведено ранжирование рассматриваемых иммунологических показателей в соответствии со степенью отклонения их значений от границ нормы (табл. 1).

Таблица 1
Ранжирование иммунологических показателей (в баллах)

Table 1
Ranging of immunological index (in numbers)

Показатель/Index	0 баллов/0 num.	+1 балл/ +1 num.	+2 балла/ +2 num.	+3 балла/ +3 num.
CD3+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	1-1,5	0,65-1,00 1,5-1,85	0,30-0,65 1,85-2,20	<0,30 >2,20
CD4+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	0,4-0,8	0,2-0,4 0,0-1,0	<0,2 >1,0	-
CD5+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	1,0-2,0	0,65-1,00 2,00-2,35	0,30-0,65 2,35-2,70	<0,30 >2,70
CD8+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	0,2-0,4	0,1-0,2 0,4-0,5	<0,1 >0,5	-
CD10+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	0,1-0,5	<0,10 0,50-0,65	0,65-0,80	>0,80
CD16+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	0,1-0,5	<0,10 0,50-0,63	0,63-0,76	>0,76
CD71+, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	0,3-0,5	0,15-0,30 0,50-0,65	<0,15 0,65-0,80	>0,8
HLADR II, ×10 ⁹ кл/л/cells per liter	0,2-0,5	0,1-0,2 0,5-0,6	<0,1 0,6-0,7	>0,7
Нейтрофилы, абс. ×10 ⁹ кл/л/ Neutrophils, abs. ×10 ⁹ cells per liter	2,5-3,5	1,0-2,5 3,5-5,0	<1,0 5,0-6,5	>6,5
Эозинофилы, абс. ×10 ⁹ кл/л/ Eosinophils, abs. ×10 ⁹ cells per liter	1-5	<1 5-7	7-9	>9
Фагоцитарное число/ Phagocytic number	3-9	<3 9-12	12-15	>15
% активных фагоцитов/ Phagocytic index	40-70	33-40 70-77	26-33 77-84	<26 >84
ФНО- α , мкг/мл/TNF- α / μ g/ml	30-50	<30 50-150	150-300	>300
IL-1, пг/мл/pg/ml	30-50	<30 50-150	150-300	>300
IL-2, пг/мл/pg/ml	10-50	<10 50-100	100-150	>150
IgM, г/л/g/l	0,7-1,8	0,35-0,70 1,8-2,2	0,35 2,2-2,55	>2,55
IgG, г/л/g/l	7-20	3-7 20-23	<3 23-26	>26
IgA, г/л/g/l	1,2-5,4	0,6-1,2 5,4-6,0	<0,6 6,0-6,4	>6,0
IgE, МЕ/мл/ME/ml	20-80	12-20 80-160	<12 160-240	>240

Далее для каждого пациента были рассчитаны величины отклонений по группам показателей, на основании которых определена итоговая сумма баллов отклонений для дальнейшей оценки степени активности иммунного реагирования. Для выполнения классификации обследуемых на группы со сходными изменениями по ряду рассматриваемых показателей использовали кластерный анализ по методу k-средних.

Выявление наиболее важных предикторов в развитии аллергических процессов осуществляли с использованием технологии нейросетевого моделирования, в процессе которого все исходное множество наблюдений было разделено случайным образом на обучающее (80 человек) и тестовое (36 человек) подмножества. На обучающем подмножестве происходило непосредственное применение искусственной нейронной сети, соответственно все наблюдения из этого множества многократно учувствовали в процедуре изменения весовых коэффициентов обучаемой сети. Тестовое множество не участвовало в обучении, и было использовано после завершения обучения для расчета производительности полученной нейросетевой модели.

Математический и статистический анализ результатов исследования проводился на компьютере IBM/AT-Pentium 4 с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» (США) и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Критический уровень значимости (p) в данной работе принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Следует отметить, что инфекционно-аллергические реакции развиваются на основе неэффективного воспалительного процесса с последовательным вовлечением в регуляцию защиты механизмов врожденного иммунитета, клеточно-опосредованных реакций и антителообразования. Поскольку развитие инфекционной аллергии последовательно индуцируется неэффективностью защитных иммунных реакций, нами были использованы возможности кластерного анализа для определения различной степени выраженности иммунных реакций. Результаты кластерного анализа и средние уровни отклонений в сформированных кластерах у пациентов с аллергическими заболеваниями представлены в табл. 2.

Таким образом, приведенные в табл.2 результаты свидетельствуют о том, что состояние иммунного статуса пациентов с аллергическими заболеваниями можно охарактеризовать 3 вариантами. Суммарная степень отклонения иммунологических показателей от нормального диапазона значений в третьем кластере является наименее выраженной в сравнении с двумя другими кластерами ($p < 0,001$) (рис. 1). К указанной группе были отнесены пациенты, у которых уровни содержания изучаемых показателей иммунного

статуса имеют немногочисленные умеренные отклонения от диапазона нормальных значений.

Таблица 2
Средние уровни отклонений в сформированных кластерах по группам иммунологических показателей, в баллах ($M \pm m$)

Table 2
Mean deviation in clusters of immunological indexes, in numbers ($M \pm m$)

Группа иммунологических показателей/Group of indicators of immunity	Кластер №1/ Cluster No.1 (n = 32)	Кластер №2/ Cluster No.2 (n = 28)	Кластер №3/ Cluster No.3 (n = 56)
Зрелые Т-лимфоциты/ Mature T-lymphocytes	5,75±0,20	8,75±0,32***	5,46±0,15
Цитокины/ Cytokines	2,34±0,18	2,14±0,27	1,77±0,11*
Фагоцитоз/ Phagocytosis	2,34±0,18	2,21±0,19	1,46±0,15**
Иммуноглобулины/ Immunoglobulins	5,13±0,23***	3,71±0,25***	2,70±0,14***
Гранулоциты/ Granulocytes	2,19±0,28***	0,93±0,13	0,98±0,11
Итоговая величина отклонения/ Result deviation	17,75±0,39	17,75±0,46	12,38±0,27***

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по отношению к другим кластерам.

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — the significance of differences relative to the other clusters.

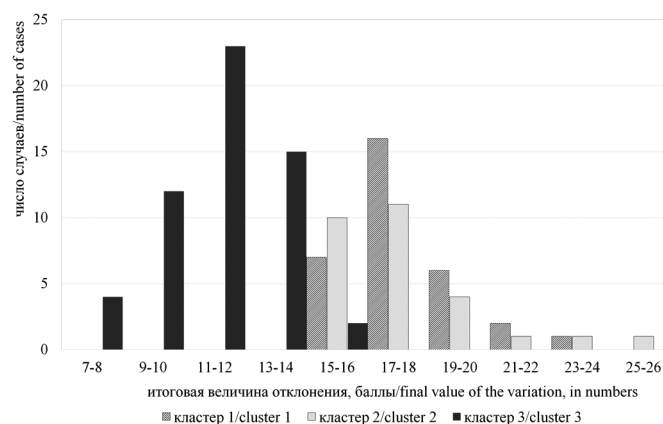


Рис. 1. Распределение итоговой величины отклонения иммунологических показателей в сформированных кластерах у пациентов с аллергическими заболеваниями

Figure 1. Distribution of result deviations of immunological indexes allergic patients in clusters

Результирующая величина отклонений в значениях показателей иммунного статуса между первым и вто-

рым кластером значимо не различалась и составила в среднем 17,75 баллов, обнаруживая при этом значимые различия в степени отклонений по группам показателей. Так, в первом кластере достоверно выше величины отклонений в уровнях содержания иммуноглобулинов ($5,13 \pm 0,23$) ($p < 0,001$), а также абсолютно содержания гранулоцитов — эозинофилов и нейтрофилов ($2,19 \pm 0,28$) ($p < 0,001$). Во втором кластере достоверно более высокими оказались отклонения в уровнях содержания зрелых, в т.ч. дифференцированных Т-лимфоцитов ($8,75 \pm 0,32$) ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с аллергическими заболеваниями отмечена преимущественно инфекционная аллергия как результат того, что организм не может справиться с инфекционным агентом и прибегает к гиперэргической реакции. Полученные различия между первым и вторым кластером можно объяснить преобладанием одного из двух типов гиперэргических реакций клеточного или антителозависимого, что определяется свойствами возбудителя в каждом конкретном случае. Так, возбудители, неспособные к внутриклеточному паразитированию, как правило, могут быть эффективно нейтрализованы с помощью антител, при этом их размножение ограничивается незначительно. В этой ситуации в организме развиваются антите-

лозависимые реакции в основном со стороны реактивов IgE. Слабая реакция со стороны IgA может быть объяснена тем, что у жителей Севера распространены изолированные дефициты секреторных антител.

В тех случаях, когда этиологический фактор инфекционной аллергии способен размножаться внутриклеточно или иметь дополнительные способы защиты, наиболее эффективной защитой становятся клеточно-опосредованные реакции с участием $CD8^+$, $CD16^+$, а также внешнего фагоцитоза со стороны гранулоцитов.

Средние уровни иммунологических показателей в сформированных кластерах представлены в табл. 3.

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что у пациентов в первом кластере имеет место достоверно более высокая активность содержания гранулоцитов и иммуноглобулинов классов М, G, E по сравнению с другими группами. При аллергических заболеваниях с преимущественным преобладанием антителозависимых иммунных реакций наиболее выраженное увеличение отмечено со стороны абсолютно содержания эозинофилов ($0,39 \pm 0,08$) $\times 10^9$ кл/л и концентрации иммуноглобулинов класса E ($234,56 \pm 37,94$) МЕ/мл ($p < 0,001$), уровни которых в 2,2 раза выше по сравнению с таковыми в группе пациентов с преобладанием клеточно-опосредованных реакций.

Таблица 3
Средние уровни иммунологических показателей в сформированных кластерах ($M \pm m$)
Table 3
Average levels of immunological indexes in clusters ($M \pm m$)

Показатель (диапазон нормальных значений)/ Index (normal values)	Кластер №1/ Cluster No.1 (n = 32)	Кластер №2/ Cluster No.2 (n = 28)	Кластер №3/ Cluster No.3 (n = 56)
$CD3^+$ (1,0-2,0)	$1,00 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,09$	$1,07 \pm 0,04$
$CD4^+$ (0,4-0,8)	$0,61 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,02$
$CD5^+$ (1,0-2,0)	$1,08 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,08$	$1,19 \pm 0,04$
$CD8^+$ (0,2-0,6)	$0,47 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,01$
$CD10^+$ (0,05-0,6)	$0,37 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,02^{***}$	$0,35 \pm 0,01$
$CD16^+$ (0,03-0,5)	$0,40 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,02$
$CD71^+$ (0,5-1,0)	$0,32 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,05^{***}$	$0,37 \pm 0,02$
HLADR II (0,5-0,9)	$0,60 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,02^{***}$	$0,57 \pm 0,01$
ФНО- α /TNF- α (<50)	$43,65 \pm 4,64$	$38,73 \pm 9,20$	$37,83 \pm 3,48$
IL-1 (<50)	$86,82 \pm 9,72$	$85,97 \pm 8,32$	$50,29 \pm 2,57^{**}$
IL-2 (0,8-50)	$52,38 \pm 4,28^*$	$37,44 \pm 5,86$	$40,49 \pm 2,33$
% активных фагоцитов/Phagocytic index (>50)	$38,43 \pm 1,63$	$38,42 \pm 0,98$	$40,21 \pm 0,58$
Фагоцитарное число/Phagocytic number (4-9)	$11,79 \pm 0,52$	$12,25 \pm 0,66$	$10,53 \pm 0,34^*$
Нейтрофилы, абс. $\times 10^9$ кл/л/ Neutrophils, abs. $\times 10^9$ cells per liter (2,0-6,0)	$4,71 \pm 0,33^{**}$	$3,63 \pm 0,22$	$3,71 \pm 0,18$
Эозинофилы, абс. $\times 10^9$ кл/л/ Eosinophils, abs. $\times 10^9$ cells per liter (0,02-0,3)	$0,39 \pm 0,08^{***}$	$0,18 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$
IgM (0,7-1,8)	$1,94 \pm 0,03^*$	$1,79 \pm 0,07$	$1,81 \pm 0,04$
IgG (7-24)	$21,04 \pm 0,41^{**}$	$19,25 \pm 0,53$	$18,49 \pm 0,27$
IgA (1,2-5,4)	$1,08 \pm 0,24$	$0,79 \pm 0,16$	$1,11 \pm 0,16$
IgE (1-100)	$234,56 \pm 37,94^{***}$	$109,25 \pm 17,36$	$87,17 \pm 14,20$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по отношению к другим кластерам.
Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — the significance of differences relative to the other clusters.

Несмотря на установленное с помощью кластерного анализа превышение величины отклонений в совокупности показателей зрелых Т-лимфоцитов во втором кластере, средние значения большинства из них существенно не отличались, за исклю-

чением уровней содержания клеток, экспрессирующих CD10⁺ (0,49±0,02)×10⁹ кл/л, Т-клеток с рецептором к трансферрину (0,49±0,05)×10⁹ кл/л, HLADR II (0,66±0,02)×10⁹ кл/л (p<0,001).

Таблица 4
Частота регистрации иммунных дисбалансов в сформированных кластерах пациентов с аллергическими заболеваниями, в %

Table 4
Frequency of occurrence of immune imbalance on allergic patients in clusters, in %

Показатель (направленность изменений)/ Index (direction of deviation)	Кластер №1/Cluster No.1 (n = 32)			Кластер №2/Cluster No.2 (n = 28)			Кластер №3/Cluster No.3 (n = 56)		
	Степень отклонения, баллы/Deviation level, num.								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
CD3 ⁺ (↓)	43,8	3,13	-	17,9	28,6	-	48,2	-	-
CD4 ⁺ (↑)	6,25	-	-	22,2	-	-	25,0	-	-
CD5 ⁺ (↓)	34,4	3,13	-	35,7	7,14	-	35,7	-	-
CD8 ⁺ (↑)	-	100	-	-	100	-	-	100	-
CD10 ⁺ (↑)	18,8	-	-	50,0	-	-	3,64	-	-
CD16 ⁺ (↑)	21,9	3,13	-	18,5	25,9	-	23,2	3,57	-
CD71 ⁺ (↓)	56,3	-	-	50,0	-	-	37,5	-	-
HLADR II (↑)	-	15,6	18,8	-	15,4	53,9	-	16,1	5,36
ФНО-α/TNF-α (↓)	34,4	-	-	73,1	-	-	42,9	-	-
IL-1 (↑)	59,4	18,8	-	57,7	-	-	51,8	-	-
IL-2 (↑)	54,8	-	-	16,0	-	-	33,9	-	-
% активных фагоцитов/Phagocytic index (↓)	65,6	9,38	-	67,9	3,57	-	41,1	3,57	-
Фагоцитарное число/Phagocytic number (↑)	56,3	28,1	9,38	60,7	10,7	21,4	44,6	16,1	7,14
Нейтрофилы, абс./Neutrophils, abs. (↑)	18,8	28,1	21,9	46,4	10,7	-	41,1	5,36	-
Эозинофилы, абс./Eosinophils, abs. (↑)	9,38	-	18,8	7,14	-	-	-	-	-
IgM (↑)	87,5	6,25	-	78,6	-	-	66,1	1,79	-
IgG (↑)	59,4	21,9	-	28,6	10,7	-	21,4	-	-
IgA (↓)	31,3	56,3	-	46,4	46,4	-	50,0	33,9	-
IgE (↑)	28,1	9,38	37,5	39,3	14,3	7,14	42,9	3,57	-

В табл. 4 приведены значения частоты регистрации иммунных дисбалансов в сформированных кластерах с учетом основной направленности изменения анализируемых иммунологических показателей.

Было выявлено статистически достоверное выраженное снижение содержания CD3⁺ у пациентов второго кластера, которое встречается в 28,6% случаев по сравнению с первым (3,13%, p=0,007). Частота встречаемости повышенных уровней CD10⁺ (50,0% случаев) достоверно выше в сравнении с первым (18,8%, p=0,014) и третьим кластерами (3,64%, p<0,001).

Выраженные отклонения также обнаружены с достоверно более высокой частотой встречаемости во втором кластере для натуральных киллеров CD16⁺ (25,9% случаев) (p=0,01). Крайние степени отклонения содержания HLADR II установлены в 53,9% случаев в группе пациентов с преобладанием клеточно-опосредованных реакций при аллергии (кластер 2), что значительно отличается от таковых уровней в первом (18,8%, p=0,006) и третьем (5,36%, p<0,001) кластерах.

В условиях преобладания антителозависимых иммунных реакций (кластер 1) достоверно чаще регистрируются повышенные и высокие уровни отклонений IgG в 59,4% и 21,9% случаев соответственно (p=0,002). Величины отклонений содержания IgE в первом кластере в 37,5% случаев характеризуются крайней степенью отклонения, что значимо превышает аналогичный показатель во втором кластере (7,14%, p=0,007). У пациентов первого кластера наблюдались также крайние степени отклонений абсолютного содержания нейтрофилов и эозинофилов в 21,9% и 18,8% случаев соответственно по сравнению со вторым и третьим кластером, где столько выраженные отклонения зарегистрированы не были (p<0,001). При оценке частоты встречаемости повышенных уровней отклонений в группе показателей первого кластера наиболее значимые величины отмечены также для IL-2 в 54,8% случаев, что достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями во втором (16,0%, p=0,003) и третьем (33,9%, p=0,05) кластерах.

Для установления вклада индивидуальных переменных в результирующую сумму отклонений с учетом сложности, многообразия направленности изменений показателей иммунного статуса, а также их кооперативного взаимодействия, была использована технология нейросетевого моделирования. Наибольший интерес представляло определение наиболее информативных показателей в совокупности зрелых Т-лимфоцитов, степень отклонения которых от диапазона нормальных значений, играет решающее значение в процессе иммунного реагирования.

Для решения поставленной задачи было использовано в каждом случае 100 эпох с тестированием нейронных сетей различных типов (линейная, вероятностная, радиально-базисная, многослойный перцептрон). В качестве входных переменных были выбраны следующие переменные CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD71⁺, HLADR II, в качестве результирующей — суммарная степень отклонения уровней значений в совокупности зрелых Т-лимфоцитов в двух градациях: ≤6 баллов, >6 баллов. Архитектура полученной модели искусственной нейронной сети двухслойного перцептрона (MLP 8:22-5-8-1:1) представлена на рис. 2, точность классификации с помощью полученной модели составила 96,9%.

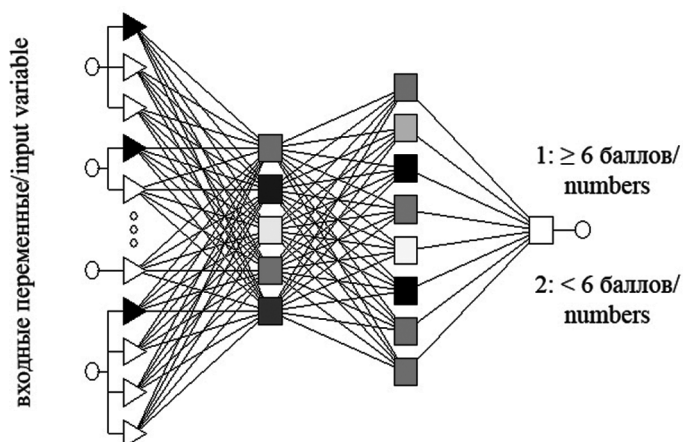


Рис. 2. Архитектура модели искусственной нейронной сети прогнозирования степени отклонения показателей в группе зрелых Т-клеток у пациентов с аллергическими заболеваниями

Figure 2. Architecture to forecasting neural network model of deviation levels in mature T-cells groups on allergic patients

Важнейшим следствием полученной модели стала возможность выполнения процедуры анализа чувствительности, с помощью которого анализируемые показатели были ранжированы по степени значимости их вклада в результаты отклонения следующим образом: HLADR II, CD71⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD10⁺, CD8⁺.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что

основное значение в инициации иммунных реакций и формировании адекватного иммунного ответа имеет распознавание потенциально чужеродного антигена, именно поэтому показатель HLADR II класса главного комплекса гистосовместимости определен как наиболее значимый. Вторую по значимости роль играет содержание активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺), экспрессия которого является признаком активизации лимфоцитов и их пролиферации под влиянием цитокина IL-2, который данные клетки усиленно синтезируют сразу после появления мембранного рецептора. Следует отметить, что дефицит содержания CD71⁺ ассоциируется с состоянием оксигенации, степенью выраженности тканевой гипоксии и необходимостью дополнительного поступления железа.

В последующем иммунная реакция ограничивается импульсом со стороны только зрелых Т-лимфоцитов. Действительно, известно, что в любом иммунном ответе первичная лимфопролиферация значительно превышает таковую на дальнейших этапах, когда реакции принимают оптимальный уровень. Поскольку остальные рассматриваемые кластеры дифференцировки Т-лимфоцитов расположены после 3 вышеописанных, это может означать, что зрелые и дифференцированные Т-клетки участвуют в иммунном реагировании, но для инициации реакции играют меньшую роль.

Заключение

Анализ полученных результатов обследования пациентов с аллергическими заболеваниями позволил выделить 3 группы: преимущественно с преобладанием антителозависимых или клеточно-опосредованных реакций, а также группу с умеренными уровнями отклонений показателей от диапазона нормальных значений. Так, у пациентов с преобладанием антителозависимых иммунных реакций зарегистрирована более высокая активность содержания гранулоцитов и иммуноглобулинов классов М, G, E по сравнению с другими группами, при этом уровни содержания эозинофилов и иммуноглобулинов класса E в 2,2 раза выше по сравнению с группой пациентов с преобладанием клеточно-опосредованных реакций. Выявлено, что наиболее значимыми показателями в инициации иммунных реакций и формировании адекватного иммунного ответа на распознавание потенциально чужеродного антигена являются уровни содержания молекул Главного комплекса гистосовместимости класса II и активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺).

ЛИТЕРАТУРА

1. Даудова А.Д., Григорьева И.Н. Использование пробиотиков при аллергических болезнях // Естественные науки. №1. – 2014. – С. 54-59.
2. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Патогенетика аллергических болезней. – Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения РАН, 2015. – 149 с.
3. Литвицкий П.Ф. Иммунопатологические синдромы // Вопросы соврем. педиатрии. - №4. – 2007. – С. 66-73.

REFERENCES

1. Daudova A.D., Grigoreva I.N. Probiotic use in allergic disease. *Estestvennye nauki = Natural Sciences*. No.1. 2014, pp. 54-59. (In Russ.).
2. Frejdin M.B., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Pathogenetics of allergic diseases. – Novosibirsk: Izdate l'stvoSibirskogootdelenija RAN, 2015. 149 p. (In Russ.).
3. Litvickij P.F. Immunopathological syndromes. *Questions of modern pediatrics*. No. 4. 2007, pp. 66-73. (In Russ.).

Автор

Карякина Ольга Евгеньевна
ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики РАН
Кандидат биологических наук, доцент, младший научный сотрудник
163000 Российская Федерация, г. Архангельск, набережная Северной Двины, 23
novogil@mail.ru

Author

Olga E. Karyakina
Federal Center for Integrated Arctic Research, Russian Academy of Sciences
Cand. Sci. (Bio.), Docent, Junior Research Assistant
163000 Russian Federation, Arkhangelsk, Northern Dvina embankment, 23
novogil@mail.ru