

doi 10.18699/vjgb-25-109

Идентификация и анализ сетевой структуры связей между компонентами иммунной системы у детей

Д.С. Гребенников  ^{1, 2, 3}, А.П. Топтыгина⁴, Г.А. Бочаров  ^{1, 2, 3} 

¹ Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук (ИВМ РАН), Москва, Россия

² Отделение Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

 g.bocharov@inm.ras.ru

Аннотация. Идентификация связей между различными функциональными компонентами иммунной системы представляет собой чрезвычайно актуальную задачу современной иммунологии. Это необходимо для понимания механизмов динамики и исхода инфекционных и онкологических заболеваний при реализации системно-биологического подхода. Параметры, характеризующие иммунный статус человека, отличаются большой разнородностью пространства состояний при малой мощности выборки. Для изучения сетевой топологии иммунной системы нами использованы ранее опубликованные оригинальные данные измерений показателей иммунного статуса у 19 здоровых индивидуумов – детей, 9 мальчиков и 10 девочек, в возрасте от одного до двух лет: популяций иммунных клеток (42 субпопуляции), полученных с помощью проточной цитометрии; уровней цитокинов (13 типов), полученных методами мультиплексного анализа; уровня антител (4 типа), определенных с помощью иммуноферментного анализа. Для корректного (статистически значимого) определения корреляционных связей между измеряемыми переменными и построения графа сетевой топологии может быть использован подход, который учитывает малый размер множества данных. В нашей работе был реализован и исследован подход, в основе которого лежит регуляризованный алгоритм скорректированных разреженных частных корреляций (DSPC) оценивания разреженных частных корреляций и идентификации сетевой структуры взаимосвязей в иммунной системе по данным иммунного статуса здоровых детей, включающего набор показателей субпопуляций клеток иммунной системы, уровня цитокинов и антител. Для разных уровней статистической значимости были построены тепловые карты частных корреляций, выполнена визуализация сетей частных корреляций в виде графов и проведен анализ их топологических характеристик. Получено, что при ограниченной выборке измерений выбор порога для уровня статистической значимости имеет принципиальное значение для формирования матрицы частных корреляций. Окончательная верификация иммунологически корректной структуры связей требует как увеличения размера выборки, так и сопряжения с априорными механизмами представлениями и моделями функционирования компонент иммунной системы. Результаты могут быть использованы для выбора мишени терапии и формирования комбинированных воздействий.

Ключевые слова: иммунная система; иммунный статус; корреляционный анализ; частные корреляции; сетевая топология; графы; алгоритм DSPC

Для цитирования: Гребенников Д.С., Топтыгина А.П., Бочаров Г.А. Идентификация и анализ сетевой структуры связей между компонентами иммунной системы у детей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1041-1050. doi 10.18699/vjgb-25-109

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 23-11-00116 (построение сетей корреляций и анализ топологии графов связей) и, частично, Отделения Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН (Соглашение с Минобрнауки России № 075-15-2025-347) (базовый статистический анализ данных).

Identification and analysis of the connection network structure between the components of the immune system in children

D.S. Grebennikov  ^{1, 2, 3}, A.P. Toptygina⁴, G.A. Bocharov  ^{1, 2, 3} 

¹ Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences (INM RAS), Moscow, Russia

² Moscow Center of Fundamental and Applied Mathematics at INM RAS, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

 g.bocharov@inm.ras.ru

Abstract. Identification of the connections between the various functional components of the immune system is a crucial task in modern immunology. It is key to implementing the systems biology approach to understand the mechanisms of dynamic changes and outcomes of infectious and oncological diseases. The data characterizing an individual's immune status typically have a high-dimensional state space and a small sample size. To study the network topology of the immune system, we utilized previously published original data from Toptygina et al. (2023), which included measurements of the immune status in 19 healthy individuals (children, 9 boys and 10 girls, aged 1 to 2 years), i.e., the immune cells (42 subpopulations) obtained by flow cytometry; cytokine levels (13 types) obtained by multiplex analysis; and antibody levels (4 types) determined by using enzyme immunoassay. To correctly identify statistically significant correlations between the measured variables and construct the respective network graph, it is necessary to use an approach that takes into account the small size of the dataset. In this study, we implemented and analyzed an approach based on the regularized debiased sparse partial correlation (DSPC) algorithm to evaluate sparse partial correlations and identify the network structure of relationships in the immune system of healthy individuals (children) based on immune status data, which includes a set of indicators for subpopulations of immune cells, cytokine levels, and antibodies. For different levels of statistical significance, heatmaps of the partial correlations were constructed. The graph visualization of the DSPC networks was performed, and their topological characteristics were analyzed. It is found that with a limited measurements sample, the choice of a statistical significance threshold critically affects the structure of the partial correlations matrix. The final verification of the immunologically correct structure of the correlation-based network requires both an increase in the sample size and consideration of a priori mechanistic views and models of the functioning of the immune system components. The results of this analysis can be used to select the therapy targets and design combination therapies.

Key words: immune system; immune status; correlation analysis; partial correlations; network topology; graphs; DSPC algorithm

For citation: Grebennikov D.S., Toptygina A.P., Bocharov G.A. Identification and analysis of the connection network structure between the components of the immune system in children. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):1041-1050. doi 10.18699/vjgb-25-109

Введение

Иммунная система человека, основная функция которой состоит в контроле антигенного гомеостаза внутренней среды организма, представляет собой систему с распределенными параметрами, отражающими пространственную организацию, фенотипическую и клonalную структуру составляющих ее клеточных популяций. Клетки иммунной системы непрерывно взаимодействуют друг с другом, и баланс процессов усиления или ослабления их активности лежит в основе развития продуктивных или abortивных реакций (Ng et al., 2013). Идентификация структуры сетей клеточных взаимосвязей необходима для понимания механизмов динамики и исхода инфекционных и онкологических заболеваний при реализации системно-биологического подхода. Примером изучения сети связей (сетевой топологии) между популяциями клеточных компонент иммунной системы является идентификация социальной архитектуры взаимодействий иммунных клеток на основе данных количественной протеомики (Rieckmann et al., 2017). Формирование сетевой топологии связано с построением графа, вершинам которого соответствуют специфические популяции клеток иммунной системы, а ребрам – связи разнообразной природы между соответствующими вершинами.

К настоящему времени разработано большое число (около 100 документированных) методов анализа структурной организации межклеточных взаимодействий по данным разнообразной природы, включая пространственную и клеточную транскриптомику, экспрессию лиганд-рецепторов, а также внутриклеточных сигнальных компонент (Armingol et al., 2024). Результатом их применения будет оценка индексов связи или коммуникации между клетками, по которым могут строиться графы сети связей.

Для оценки выраженности межклеточных связей могут быть использованы как биофизические и биохимические принципы, так и методы статистического анализа данных в сопряжении с машинным обучением.

Построению количественного интерактома иммунных клеток на основе рецепторных белков, экспрессируемых на их поверхности, посвящена работа (Shilts et al., 2022), в которой реализованы графы набора физических взаимосвязей между клетками иммунной системы в основных органах человека с использованием технологий мультиплексного иммунного и транскриптомного анализа, генетических баз данных и биохимических методов скрининга взаимодействий между клетками. Визуализация данных транскриптомного анализа в виде графа, отражающего ко-экспрессию генов, является интегративной частью современной системной вакцинологии (Cortese et al., 2025).

Целью данной работы была реализация нового подхода к идентификации сетевой структуры взаимосвязей в иммунной системе здорового человека по результатам корреляционного анализа опубликованных ранее данных иммунного статуса детей в возрасте от одного до двух лет, включающего набор показателей субпопуляций клеток иммунной системы, уровня цитокинов и антител (Toptygina et al., 2023). В задачи исследования входит корреляционный анализ данных иммунного статуса детей для построения тепловых карт частных корреляций, визуализация сетей частных корреляций в виде графов и анализ топологических характеристик.

Настоящая работа состоит из трех разделов. В разделе «Материалы и методы» описаны особенности исходных данных, методы корреляционного анализа данных, подход к формированию на их основе сетевой структуры взаимосвязей и задачи исследования топологических свойств

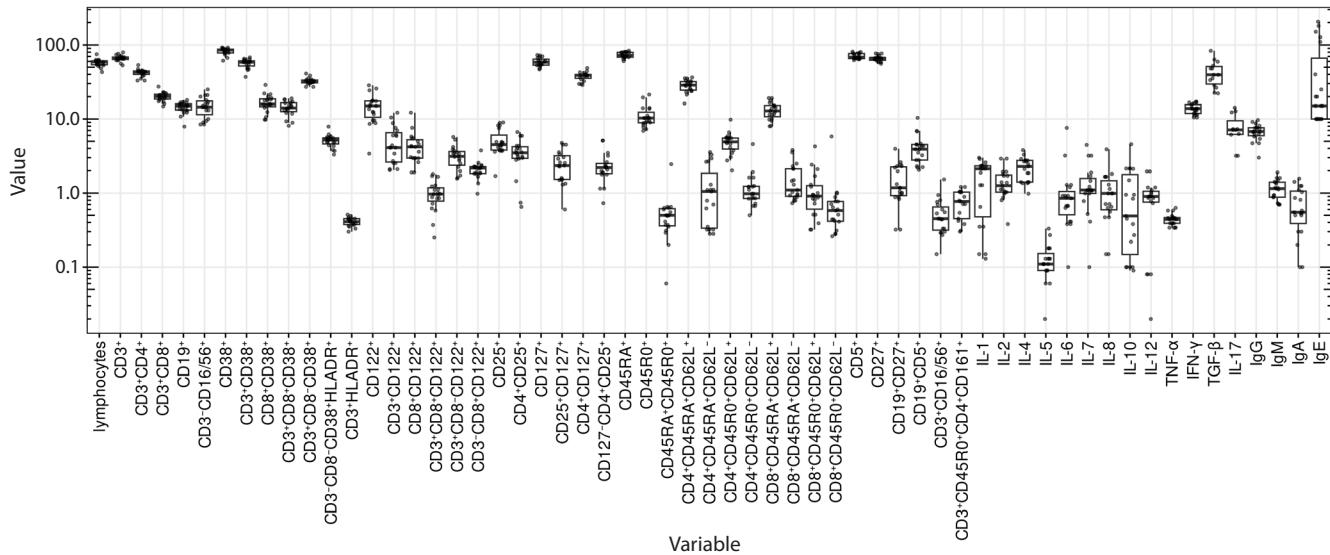


Рис. 1. Данные показателей иммунного статуса у здоровых индивидуумов – детей в возрасте от одного до двух лет (адаптировано из: Toptygina et al., 2023).

Представлены отдельные измерения, медианные значения выборки и 25–75 % квартили. По оси абсцисс – названия показателей иммунного статуса. По оси ординат – доля клеток (%) и уровень цитокинов (пг/мл), иммуноглобулины A, M, G (г/л), IgE (МЕ/мл).

соответствующих графов. Выполнен анализ главных компонент. В разделе «Результаты» приведены результаты построения сетей при различных параметрах статистической значимости корреляций, иммунологическая интерпретация соответствующих сетевых топологий, проведен анализ устойчивости результатов. Обсуждение результатов работы представлено в разделе «Обсуждение».

Материалы и методы

Данные иммунного статуса. Для изучения сетевой топологии иммунной системы нами использованы ранее опубликованные оригинальные данные (Toptygina et al., 2023). Они представляют собой массив измерений показателей иммунного статуса у 19 здоровых индивидуумов – детей в возрасте от одного до двух лет: популяций иммунных клеток (42 субпопуляции), полученных с помощью проточной цитометрии; уровней цитокинов (13 типов), полученных методами мультиплексного анализа; уровня антител (4 типа), определенных с помощью иммуноферментного анализа. Данные представлены в виде отдельных измерений, медианных значений, 25 и 75 % квартилей (рис. 1). Поведение показателей не согласуется ни с нормальным, ни с лог-нормальным законом.

Данные, характеризующие иммунный статус детей, отличаются большой размерностью пространства состояний (59) при малой мощности выборки (19 пациентов), что характерно для системно-биологических исследований (Basu et al., 2017). Когда размер выборки большой, для определения взаимосвязей может быть использован подход на основе частных корреляций. В противном случае для корректного (статистически значимого) определения корреляционных связей между измеряемыми переменными и построения графа сетевой топологии может быть использован подход, который учитывает малый размер

множества данных. Следует отметить, что все дети относились к одной возрастной группе, от одного года до двух лет, которую в медицинской практике не принято фрагментировать далее. По причине малочисленности группы (19 человек) дополнительное разбиение по полу (10 девочек и 9 мальчиков) снизило бы мощность выборки ниже критического уровня необходимого для применения алгоритма анализа.

Анализ главных компонент. Анализ главных компонент выполнен с помощью функции `prcomp` на языке R, для визуализации использован R-пакет `factoextra` (версия 1.0.7). Для анализа главных компонент данные были предварительно стандартизированы, а переменные TGF- β , IL-17 и CD3 $^+$ CD45R0 $^+$ CD4 $^+$ CD161 $^+$ были исключены из анализа из-за отсутствия некоторых измерений. Проведенный анализ главных компонент не выявил возможности объяснения дисперсии данных малым числом главных компонент (рис. 2, а), а исходные переменные не образуют отдельных кластеров по корреляциям с первыми двумя главными компонентами (см. рис. 2, б).

Методы анализа частных корреляций и построения сетей связей. Альтернативу классическому методу оценивания частных корреляций представляет подход с применением методов регуляризации для оценивания матрицы частных корреляций (Epskamp, Fried, 2018). В основе принципа регуляризации лежит предположение о том, что число связей в конструируемой модели сети существенно меньше, чем число наблюдаемых переменных, т. е. реальная сеть является разреженной. Следовательно, в качестве регуляризирующей поправки, позволяющей обнулить несущественные корреляционные связи между переменными (числами ребер в графе), используется метод LASSO (Epskamp, Fried, 2018). Для анализа наших данных мы использовали реализацию этого подхода в алгорит-

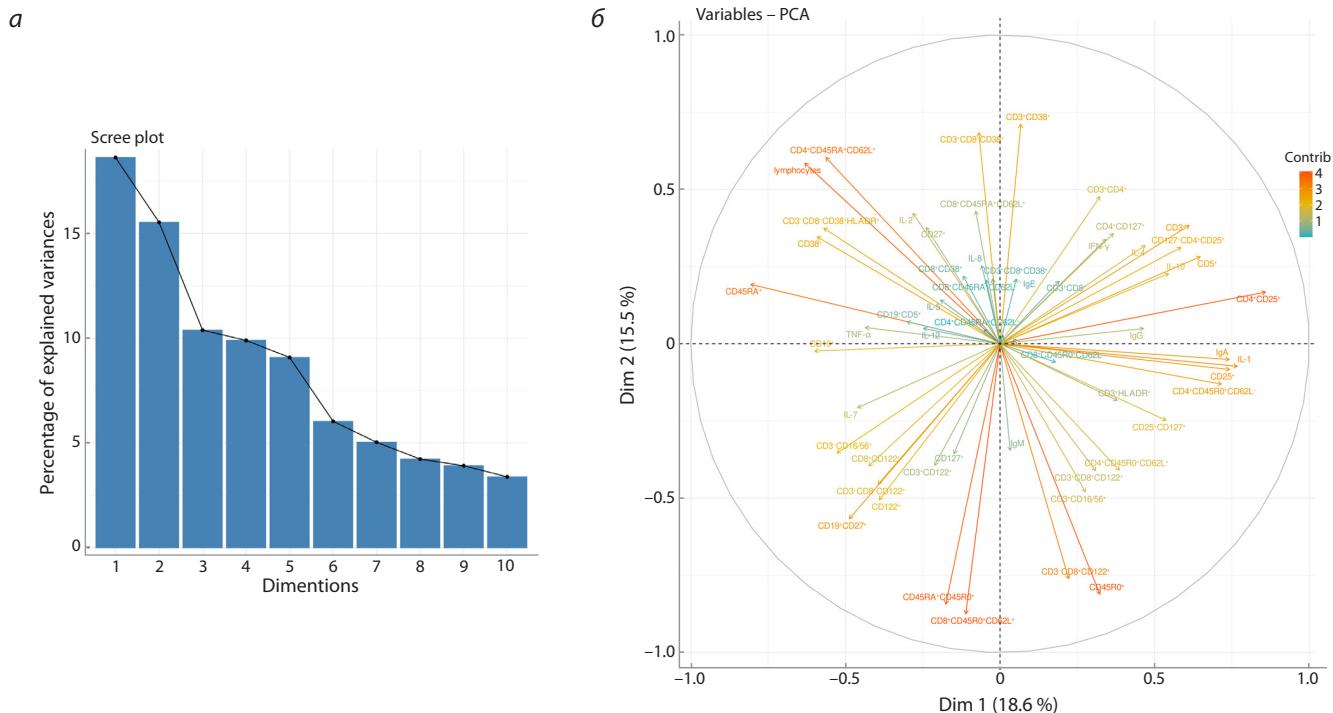


Рис. 2. Анализ главных компонент: *а* – доля объясненной дисперсии; *б* – график первых двух главных компонент.

ме расчета разреженной матрицы скорректированных частных корреляций DSPC (Basu et al., 2017), в котором проводится дополнительная коррекция оценок элементов обратной матрицы к выборочной матрице ковариаций, т. е. элементов матрицы частных корреляционных связей. Оценки элементов матрицы корреляций представлялись в виде тепловых карт и визуализировались в виде взвешенных сетей, где вершины (узлы) – переменные иммунного статуса, а ребра изображают корреляции между ними. Результаты оценивания корреляционных связей существенно зависят от параметров алгоритма: 1) величины коэффициента λ при слагаемом для регуляризации в виде ℓ_1 нормы обратной ковариационной матрицы; 2) выбора уровня статистической значимости предсказанной корреляционной связи p . Ниже мы изучим влияние значения p на сетевую топологию связей в иммунной системе.

Для расчета разреженных частных корреляций методом DSPC было использовано Java-приложение CorrelationCalculator (версия 1.0.1) авторов алгоритма (Basu et al., 2017). Исходные данные были предварительно нормированы: логарифмически преобразованы и стандартизированы. Графическое представление статистически значимых корреляций (при $p < 0.01; 0.05; 0.1; 0.15$) в виде тепловых карт и графов сетей корреляционных связей выполнено с использованием R-пакетов igraph (версия 1.6.0) и ggplot2 (версия 3.5.2). Расчет топологических характеристик графов сетей корреляционных связей выполнен с помощью R-пакета igraph (версия 1.6.0).

Результаты

Ниже мы изучим влияние p -значения на сетевую топологию связей в иммунной системе. Будут рассмотрены общепринятые уровни значимости 0.01, 0.05, 0.1, 0.15.

Тепловая карта и граф связей для $p = 0.01$

Тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса для здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.01$ представлена на рис. 3, а. Соответствующий граф сети имеет 23 вершины и 12 ребер, или связей (см. рис. 3, б). Связность в сети, по сути, отсутствует. На рис. 3, в дано распределение показателей иммунного ответа по числу выявленных связей между ними. Вершина, имеющая максимальное число (всего две) корреляционных связей, представляет популяцию CD4 Т-клеток (CD3⁺CD4⁺).

Тепловая карта и граф связей для $p = 0.05$

Тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса для здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.05$ представлена на рис. 4, а. Соответствующий граф сети имеет 53 вершины и 44 ребра, или связи (см. рис. 4, б). Связность отдельных компонент сети усиливается, но в целом отсутствует. На рис. 4, в дано распределение показателей иммунного ответа по числу выявленных связей между ними. Вершины, имеющие наибольшее число корреляционных связей (свообразные хабы), – это цитокины провоспалительного типа IL-8, IL-12, а также Т-клетки памяти центральные ($CD4^+CD45RA^+CD62L^+$, $CD8^+CD45R0^+CD62L^+$), Th17 ($CD3^+CD45R0^+CD4^+CD161^+$) и активированные NK-клетки ($CD3^-CD8^+CD122^+$). Максимальное число связей увеличивается до трех.

Тепловая карта и граф связей для $p = 0.1$

Тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса для здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.1$ представлена на рис. 5, а.

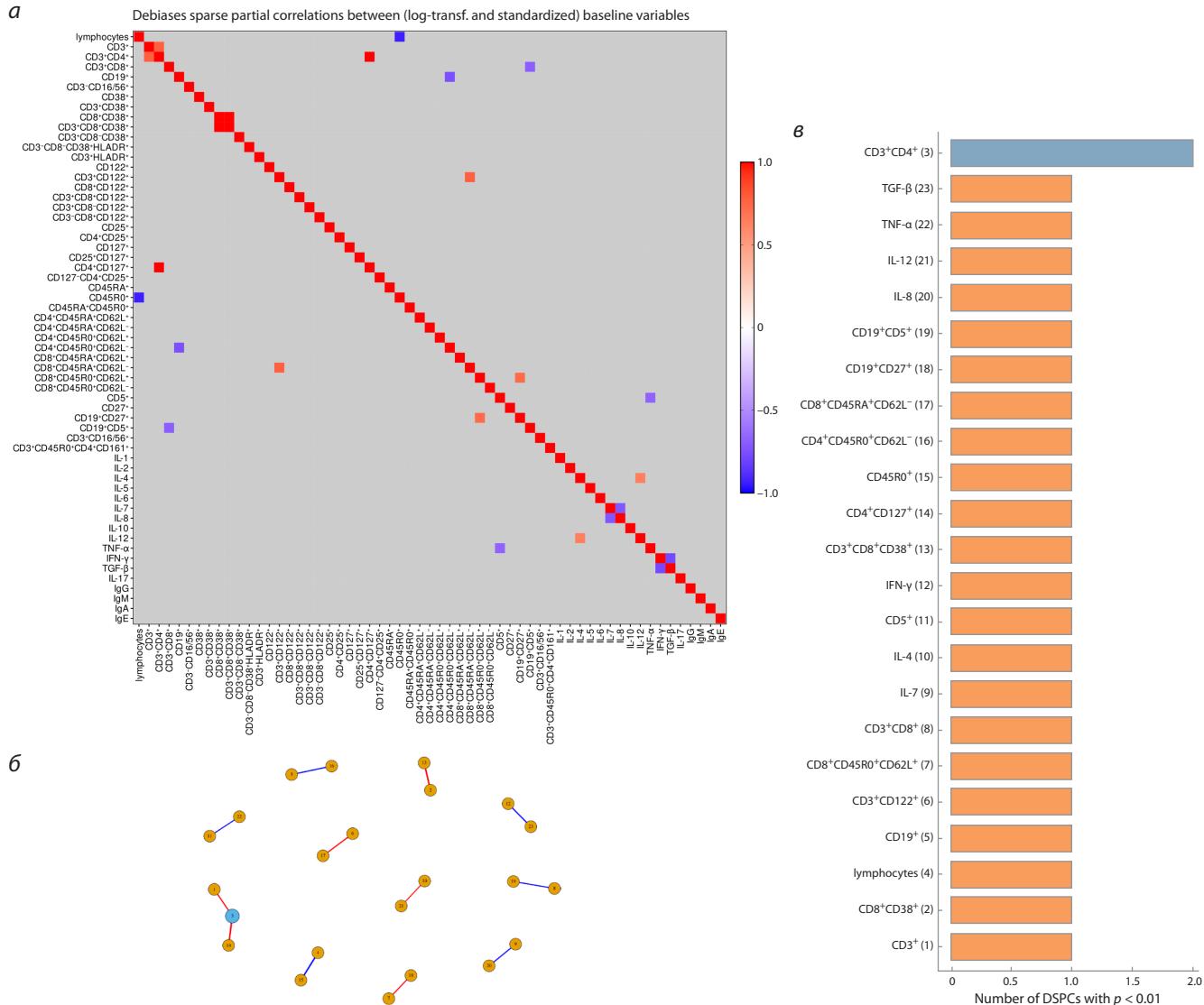


Рис. 3. Термальная карта и граф сети связей иммунологических параметров у здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.01$:
 а – термальная карта корреляций между показателями иммунного статуса; б – граф сети связей при $p = 0.01$; в – характеристики сложности сети связей. Здесь и на рис. 4–6: Номера вершин соответствуют параметрам иммунного статуса, показанным на в. По оси ординат – названия показателей иммунного статуса. По оси абсцисс показаны степени вершин графа. Положительные корреляции (красные линии), отрицательные корреляции (синие линии), толщина ребер пропорциональна абсолютным значениям коэффициентов корреляций DSPC. Цвет вершин соответствует индексу вершины, т. е. числу корреляционных связей.

Соответствующий граф сети имеет 59 вершин и 69 ребер, или связей (см. рис. 5, б). На рис. 5, в дано распределение показателей иммунного ответа по числу выявленных связей между ними. Вершины, имеющие максимальное число корреляционных связей (в данном случае четыре), – это цитокины IL-4, IL-12, активирующие клеточный и гуморальный иммунитет, а также терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти ($CD4^+CD45RA^+CD62L^-$, $CD8^+CD45RA^+CD62L^-$) и Th17 ($CD3^+CD45R0^+CD4^+CD161^+$).

Тепловая карта и граф связей для $p = 0.15$

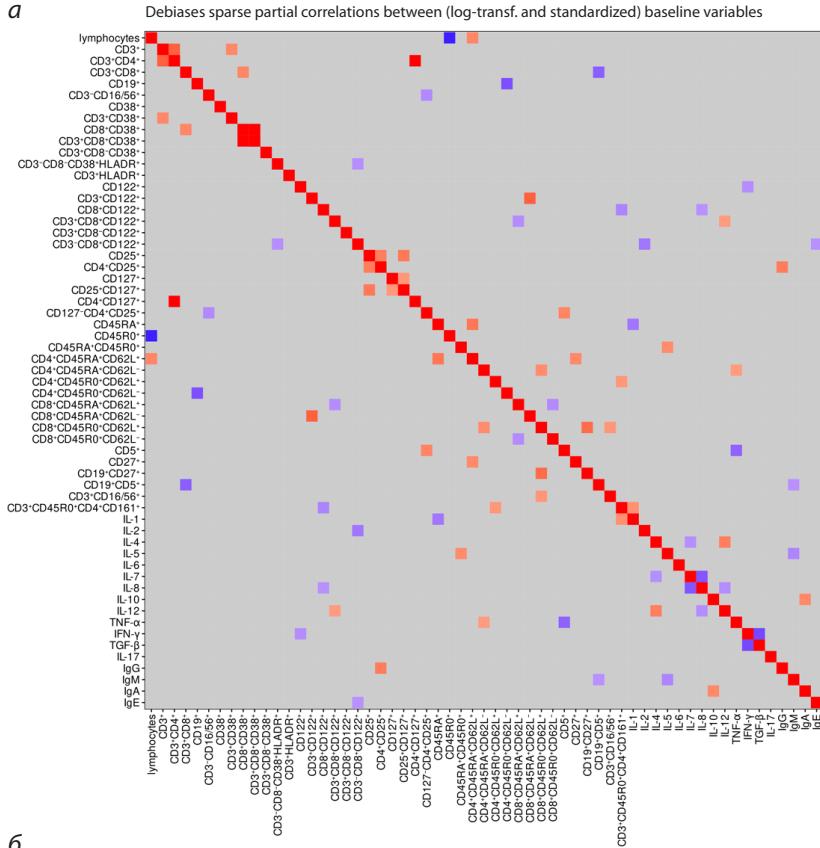
Тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса для здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.15$ представлена на рис. 6, а. Соответствующий граф сети имеет 59 вершин и 106 ребер.

или связей (см. рис. 6, б). На рис. 6, в дано распределение показателей иммунного ответа по числу выявленных связей между ними. Вершины, имеющие максимальное число корреляционных связей, т. е. хабы сети, – это иммуноглобулины IgM, NK-клетки, активированные цитотоксические Т-клетки, регуляторные Т-клетки, наивные и Т-клетки памяти, плазмоциты ($CD3^-CD8^-CD38^+HLADR^+$), активированные Т-клетки ($CD3^+CD8^-CD38^+$, $CD8^+CD122^+$) и дважды положительные активированные клетки ($CD45RA^+CD45R0^+$), отражающие переход из наивных в клетки памяти. Максимальное число связей равно шести.

Анализ устойчивости оценок корреляционных связей

Для оценки устойчивости полученных коэффициентов корреляции DSPC по отношению к размеру выборки была проведена процедура генерации 10 разных подвыборок по

а



б

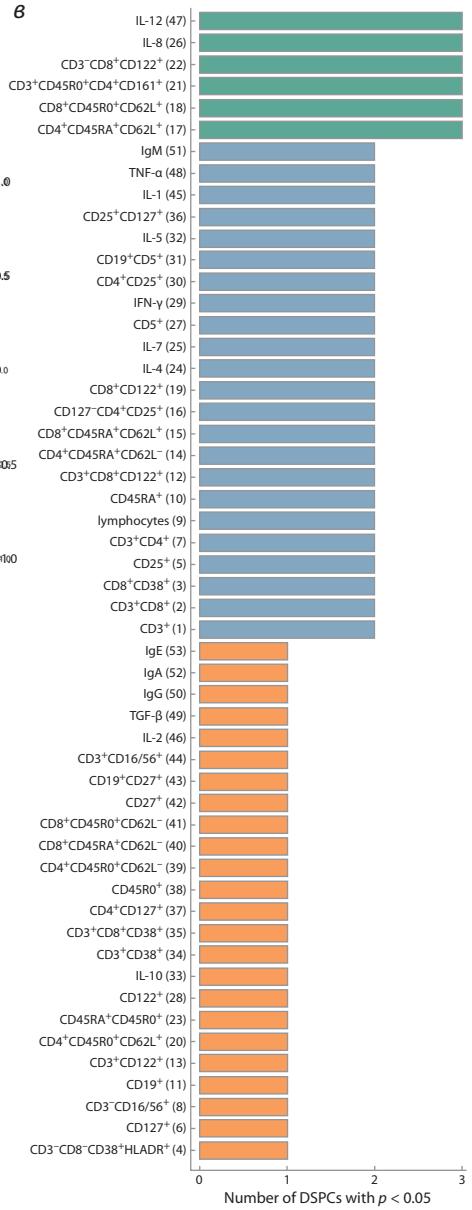


Рис. 4. Тепловая карта и график сети связей иммунологических параметров у здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.05$:
а – тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса; б – график сети связей при $p = 0.05$; в – характеристики сложности сети связей.

схеме vfold10, что в большинстве случаев соответствует выбору 17 из 19 измерений. В качестве меры устойчивости выбран коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению) коэффициентов DSPC, оцененных на сгенерированных подвыборках. Коэффициенты вариации проиллюстрированы на рис. 7 для четырех порогов статистической значимости в виде тепловых карт. Их значения не превышают по модулю величины 0.1.

Сравнительный анализ топологических свойств графов корреляционных связей между показателями иммунного статуса

В таблице приведены результаты расчета топологических характеристик построенных графов сетей корреляционных связей между показателями иммунного статуса для различных порогов статистической значимости. Рассмо-

трены базовые характеристики: диаметр графа; радиус графа; обхват графа (girth) – длина наименьшего цикла, содержащегося в графе; средняя длина пути; энергия графа; спектральный радиус; плотность графа; коэффициент кластеризации; среднее по графу разнообразие вершин, определяемое через энтропию, рассчитываемую по весам инцидентных ребер – абсолютным значениям коэффициентов корреляций DSPC; количество разрезающих вершин и ребер и число несвязанных подграфов (см. таблицу).

Число вершин, ребер и максимальных степеней вершин растет с увеличением порога статистической значимости. При этом диаметр графа, радиус, обхват и средняя длина пути проявляют немонотонную зависимость, сначала возрастают, а затем снижаясь, что свидетельствует о трансформации свойств в сторону семейства «малый мир». Энергия графа и спектральный радиус монотонно возрастают с

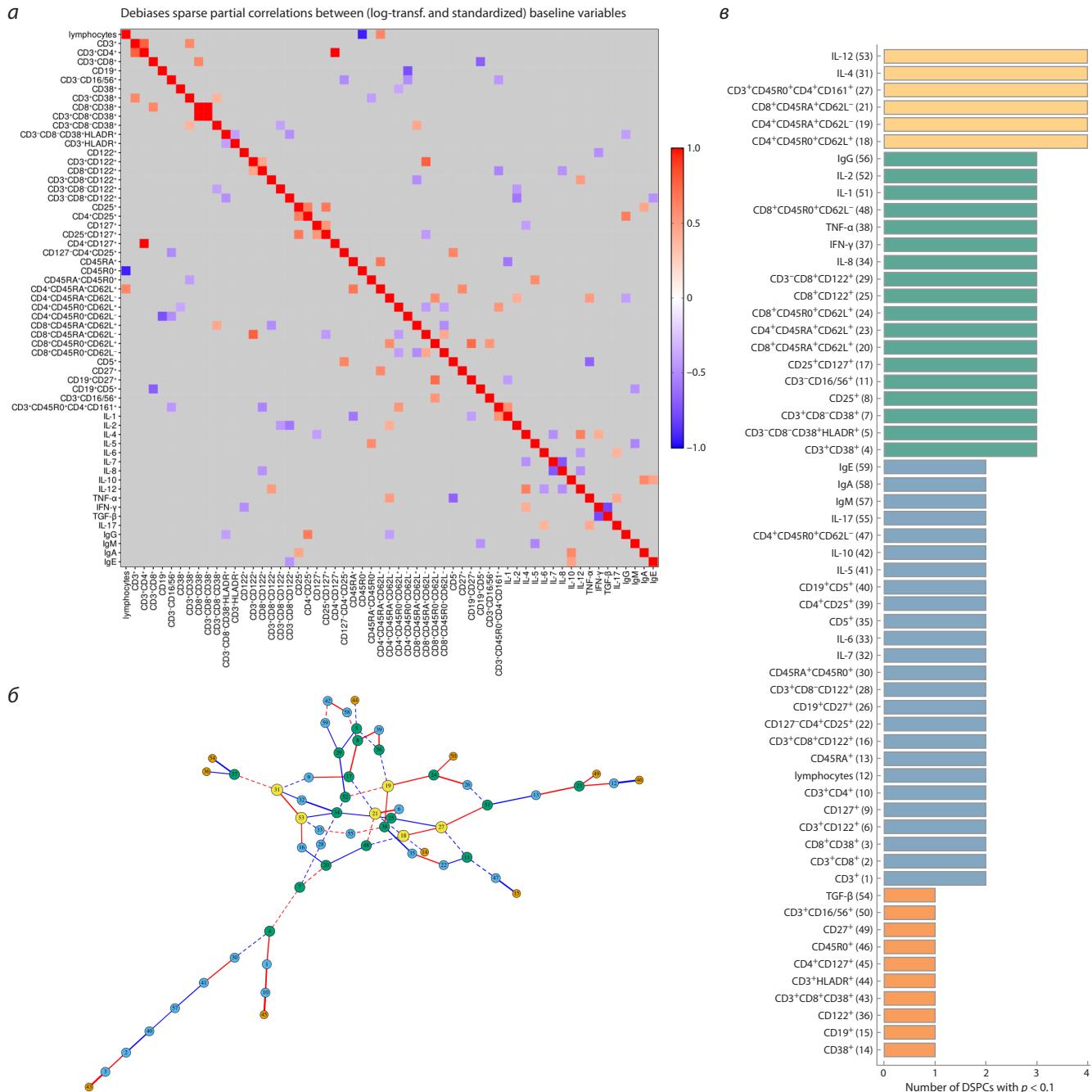


Рис. 5. Тепловая карта и график сети связей иммунологических параметров у здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.1$:
а – тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса; б – график сети связей при $p = 0.1$; в – характеристики сложности сети связей. Сплошные линии ребер соответствуют корреляциям с уровнем значимости $p < 0.05$, штриховые – $p < 0.1$.

увеличением порога p . Коэффициент кластеризации также увеличивается, т. е. узлы графа имеют тенденцию группироваться. Интересно, что число разрезающих вершин и ребер уменьшается при $p = 0.15$, что может свидетельствовать об увеличении робастности графа связей. Ожидаемо снижается количество несвязанных подграфов.

Обсуждение

Идентификация структур связей между различными функциональными компонентами иммунной системы представляет собой чрезвычайно актуальную задачу со-

временной иммунологии. Это связано с беспрецедентно высоким уровнем числа измеряемых характеристик, при относительно небольшом объеме выборки, отражающих ситуацию в области биоматематики больших данных, называемую «проклятием размерности». Для анализа взаимосвязей между показателями иммунного статуса нами реализован и исследован подход, в основе которого лежит регуляризированный метод оценивания разреженных частных корреляций, минимизирующий число ложных корреляций, реализованный в алгоритме DSPC (Basu et al., 2017). Результаты применения алгоритма могут за-

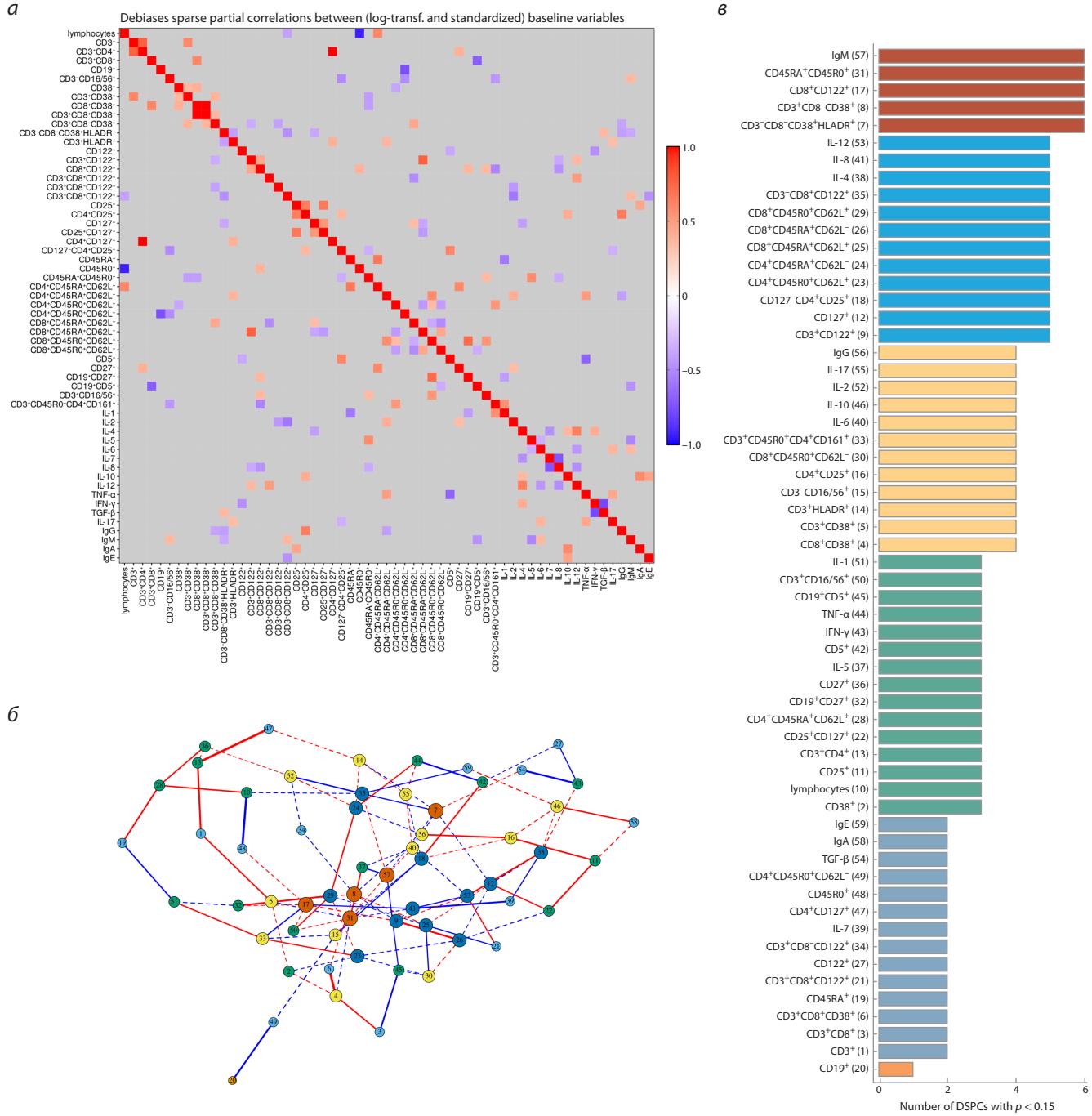


Рис. 6. Тепловая карта и граф сети связей иммунологических параметров у здоровых детей при пороге статистической значимости $p = 0.15$:
 a – тепловая карта корреляций между показателями иммунного статуса; b – граф сети связей при $p = 0.15$; v – характеристики сложности сети связей. Сплошные линии ребер соответствуют корреляциям с уровнем значимости $p < 0.05$, штриховые – $p < 0.15$.

висеть от размера выборки, заполнения пропущенных данных, характера истинной структуры сети и других аспектов. В нашей работе продемонстрировано, что при ограниченном размере выборки измерений априорное задание уровня статистической значимости имеет принципиальное значение для формирования матрицы частных корреляций. Повышение порога статистической значимости увеличивает сложность сетевой топологии, формируемой в рамках подхода на основе машинного обучения. Окончательная верификация иммунологически коррект-

ной структуры связей требует как увеличения размера выборки, так и сопряжения с априорными механизмными представлениями и моделями функционирования компонент иммунной системы, т. е. участия клинических иммунологов (Qiao et al., 2025). Важным шагом в этом направлении стала разработка инструмента построения и анализа сети взаимодействий в иммунной системе ImmunoGlobe (Atallah et al., 2020) на основе феноменологической информации из фундаментального учебника «Janeway's Immunobiology» (Murphy, Weaver, 2017).

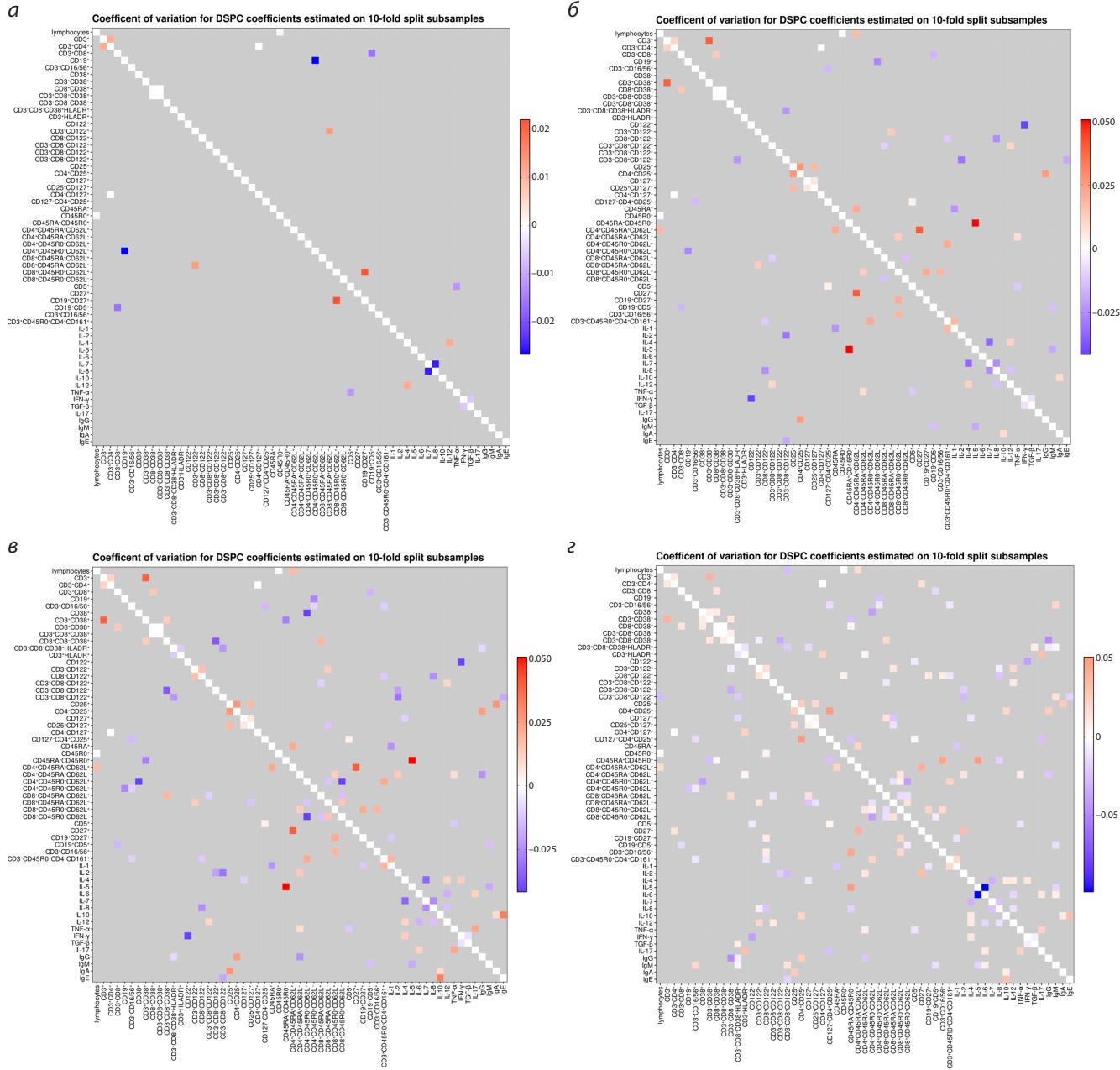


Рис. 7. Матрица оценок коэффициентов вариации для четырех уровней значимости: $p < 0.01$ (а); $p < 0.05$ (б); $p < 0.1$ (в); $p < 0.15$ (г).

Цель данной работы – реализация и внедрение нового метода построения взаимосвязей между клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы. Задача обнаружения сетевых взаимосвязей между элементами иммунного статуса является центральной в рамках системно-иммунологического подхода, однако соответствующий аналитический инструментарий остается неразвитым. Все существующие к настоящему времени верифицированные представления об иммунных сетях ограничены схемами не более чем с тремя–четырьмя компонентами: антиген-презентирование, линии дифференцировки, пара- и ауто-кринные взаимодействия. По этой причине однозначный выбор и верификация одной из представленных сетей не представляется возможным. Если придерживаться общепринятого порогового уровня значимости ($p = 0.05$), то

следует отдать предпочтение сети, полученной в разделе «Тепловая карта и граф связей для $p = 0.05$ ». Выявление сетевой структуры взаимосвязей между компонентами клеточного и гуморального иммунитета – необходимый элемент для перехода от статического описания иммунного статуса к описанию системной динамики поддержания иммунного гомеостаза.

Заключение

Развитие комбинированной терапии хронических заболеваний для воздействия на несколько компонент иммунной системы предполагает определение топологии и силы структурных связей в системе. В нашей работе впервые показано, что для решения подобной задачи в типичной ситуации большого числа измеряемых параметров иммун-

Характеристики сетевой топологии связей в иммунной системе для различных уровней значимости оценивания частных корреляций

Топологические характеристики	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.1$	$p \leq 0.15$
Число вершин, n	23	53	59	59
Число ребер, m	12	44	69	106
Максимальная степень, Δ_G	2	3	4	6
Диаметр, D	2	11	17	7
Радиус, r	1	1	9	4
Охват, g	0	4	3	3
Средняя длина пути, l_G	1.08	3.6	6.0	3.3
Энергия, E_n	22.8	58.7	77.5	94.6
Спектральный радиус, ρ	1.4	2.3	3.0	4.3
Плотность графа, ρ_d	0.05	0.03	0.04	0.06
Коэффициент кластеризации, C	0	0	0.026	0.055
Среднее разнообразие вершин, D_{DSPC}	0.04	0.54	0.82	0.96
Число разрезающих вершин, n_{cut}	1	27	21	2
Число разрезающих ребер, m_{cut}	12	40	24	2
Число несвязанных подграфов	11	10	1	1

ного статуса и небольшой выборки пациентов можно применять методы машинного обучения, позволяющие получать скорректированные оценки разреженных частных корреляций. Трансляция результатов в биомедицинскую практику для решения задач персонализированного лечения и профилактики иммунозависимых патологических процессов предполагает активное участие клиницистов для определения мишней терапии и количественного прогнозирования ее эффективности.

Список литературы / References

- Armingol E., Baghdassarian H.M., Lewis N.E. The diversification of methods for studying cell-cell interactions and communication. *Nat Rev Genet.* 2024;25(6):381-400. doi [10.1038/s41576-023-00685-8](https://doi.org/10.1038/s41576-023-00685-8)
- Atallah M.B., Tandon V., Hiam K.J., Boyce H., Hori M., Atallah W., Spitzer M.H., Engleman E., Mallick P. ImmunoGlobe: enabling systems immunology with a manually curated intercellular immune interaction network. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(1):346. doi [10.1186/s12859-020-03702-3](https://doi.org/10.1186/s12859-020-03702-3)
- Basu S., Duren W., Evans C.R., Burant C.F., Michailidis G., Karnovsky A. Sparse network modeling and metscape-based visualization methods for the analysis of large-scale metabolomics data. *Bioinformatics.* 2017;33(10):1545-1553. doi [10.1093/bioinformatics/btx012](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx012)
- Cortese M., Hagan T., Roushelin N., Wu S.Y., Xie X., Kazmin D., Wimmers F., ... Subramaniam S., Mulligan M.J., Khurana S., Golding H., Pulendran B. System vaccinology analysis of predictors and mechanisms of antibody response durability to multiple vaccines in humans. *Nat Immunol.* 2025;26(1):116-130. doi [10.1038/s41590-024-02036-z](https://doi.org/10.1038/s41590-024-02036-z)
- Epskamp S., Fried E.I. A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychol Methods.* 2018;23(4):617-634. doi [10.1037/met000167](https://doi.org/10.1037/met000167)
- Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, 2017. ISBN 978-0-8153-4505-3 Available: https://inmunologos.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/08/janeways-immunobiology-9th-ed_booksmedicos.org_.pdf
- Ng C.T., Snell L.M., Brooks D.G., Oldstone M.B. Networking at the level of host immunity: immune cell interactions during persistent viral infections. *Cell Host Microbe.* 2013;13(6):652-664. doi [10.1016/j.chom.2013.05.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.014)
- Qiao L., Khalilimyebodi A., Linden-Santangeli N.J., Rangamani P. The evolution of systems biology and systems medicine: From mechanistic models to uncertainty quantification. *Annu Rev Biomed Eng.* 2025;27(1):425-447. doi [10.1146/annurev-bioeng-102723-065309](https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-102723-065309)
- Reickmann J.C., Geiger R., Hornburg D., Wolf T., Kveller K., Jarrossay D., Sallusto F., Shen-Orr S.S., Lanzavecchia A., Mann M., Meissner F. Social network architecture of human immune cells unveiled by quantitative proteomics. *Nat Immunol.* 2017;18(5):583-593. doi [10.1038/ni.3693](https://doi.org/10.1038/ni.3693)
- Shilts J., Severin Y., Galaway F., Müller-Sienerth N., Chong Z.S., Pritchard S., Teichmann S., Vento-Tormo R., Snijder B., Wright G.J. A physical wiring diagram for the human immune system. *Nature.* 2022;608(7922):397-404. doi [10.1038/s41586-022-05028-x](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05028-x). Erratum in: *Nature.* 2024;635(8037):E1. doi [10.1038/s41586-024-07928-6](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07928-6)
- Toptygina A., Grebennikov D., Bocharov G. Prediction of specific antibody- and cell-mediated responses using baseline immune status parameters of individuals received measles-mumps-rubella vaccine. *Viruses.* 2023;15(2):524. doi [10.3390/v15020524](https://doi.org/10.3390/v15020524)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 30.07.2025. После доработки 15.09.2025. Принята к публикации 19.09.2025.