МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М. В. Ломоносова

Факультет вычислительной математики и кибернетики

Кафедра вычислительных технологий и моделирования

Дипломная работа

Математическое моделирование механизмов патогенеза туберкулезной инфекции легких

Выполнил:
Сытин Евгений Антонович,
503 группа

Научный руководитель:
к.ф.-м.н. С.Г. Руднев

Москва 2009

Содержание

1 Введение **3**

2 IrGene 1.0 — общее описание интерфейса и программы для анализа популяционно-генетических данных в иммунологии **5**

3 Расчет величин относительного риска развития туберкулеза **8**

4 Генетический индекс восприимчивости и заболеваемость туберкулезом **11**

5 Блочная модель патогенеза туберкулеза **14**

6 О моделировании влияния генетического полиморфизма на восприимчивость к туберкулезу **18**

7 Обсуждение и выводы **19**

8 Приложение: листинг программы IrGene 1.0 **19**

8.1 Интерфейс программы, реализация основных методов (Form1.cs, Form1.Designer.cs) 19

8.2 Интерфейс построения диаграмм (Form2.cs, Form2.Designer.cs) 39

8.3 Интерфейс “О программе” (About.cs, About.Designer.cs) 42

8.4 Интерфейс выбора одиночного гена (FormCheckSingle.cs, FormCheckSingle.Designer.cs) 43

8.5 Интерфейс множественного выбора (FormCheckMulti.cs, FormCheckMulti.Designer.cs) 44

8.6 Интерфейс “Помощь” (FormHelp.cs, FormHelp.Designer.cs) 46

8.7 Точка входа в программу (Program.cs) 47

Список литературы **48**

1 Введение

Туберкулез в России и других странах мира является общественно значимой проблемой. По данным ВОЗ, почти треть населения Земли инфицирована микобактериями туберкулеза, причем подавляющее большинство инфицированных имеет латентную, неактивную форму инфекции, из которой ежегодно около 9 млн переходят в фазу активности. В 2007 году смертность от туберкулеза составила 1,3 млн человек и, кроме того, зарегистрировано 456 тыс случаев гибели среди вновь выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [19]. Россия входит в число 20 стран, несущих наибольшее бремя туберкулеза. Развитие болезни определяется сочетанием свойств системы защиты организма, микобактерий и средовыми факторами. В последние годы в России и за рубежом активно развивается направление исследований, связанное с построением и исследованием моделей патогенеза и эпидемиологии туберкулеза [15, 16, 18, 22, 23, 26, 33]. Предлагаемая работа посвящена разработке методов оценки влияния генетических факторов на туберкулезный процесс.

В коротком плече 6-й хромосомы человека локализован главный комплекс тканевой совместимости — HLA (от англ. *human leukocyte antigens*) — генетический локус, содержащий более 4 тыс пар оснований (рис. 1). HLA является центральным генетическим аппаратом для функционирования иммунной системы и, кроме того, различия по данному участку генома обуславливают наиболее резкую несовместимость тканей при пересадках (отсюда происходит название локуса). В системе HLA выделяют две основные области — HLA-1 и HLA-2 [5, 13].

Рис. 1: Главный комплекс гистосовместимости человека

На уровне популяции, главный комплекс тканевой совместимости обладает выраженным полиморфизмом, благодаря которому обеспечивается антигенная индивидуальность организмов. HLA содержит около 20 аллельных генов. Аллельное разнообразие главного комплекса тканевой совместимости постоянно уточняется. По состоянию на 2009 г., выделено более 2700 различных аллелей генов HLA, т. е. в среднем 135 аллелей на один аллельный ген [21]. Считается, что вероятность HLA-идентичности для двух произвольно выбранных людей составляет не более 10^{-6} [11].

Продукты главного комплекса тканевой совместимости, имеющие признаки антигенной специфичности (т. е. HLA-антигены), образуют HLA-фенотип. Ранние исследования системы HLA базировались, главным образом, на изучении полиморфизмов HLA-I с использованием серологического (клеточно-опосредованного) типирования. Открытие в середине

Таблица 1: Некоторые HLA-II маркеры восприимчивости и устойчивости к туберкулезу

Аллели и аллельные группы		Размер выборки		Страна	Ссылка
Чувствительные	Устойчивые	Больные	Здоровые		
DRB1*1501	—	72	36	Индия	[30]
DRB1*1501; DQB1*0601	DPB1*04	126	87	Индия	[27]
DRB1*07; DQA1*0101	DQA1*0301; DQA1*0501	40	100	Иран	[14]
DRB1*15	DRB1*11	74	90	Китай	[32]
DRB1*16	DRB1*13	31	58	Польша	[17]
DRB1*13(6); DRB1*14(6)	—	60	96	Россия, Тыва	[6]
DRB1*04	DRB1*11	147	209	Сирия	[20]

1980-х полимеразной цепной реакции позволило перейти от характеристики структуры HLA по экспрессируемым продуктам генов к непосредственному анализу строения локуса методами ДНК-типирования.

Выявлены ассоциации инфекционных и других заболеваний с наличием того или иного HLA-антигена [1], что обусловлено различными механизмами участия HLA-антигенов в иммунном ответе. Указанные ассоциации не являются детерминированными и носят статистический характер. Согласно одной из гипотез, формирование разнообразия HLA-фенотипов в процессе эволюции явилось механизмом повышения видовой устойчивости против инфекционных агентов [4].

Наличие или отсутствие наследственной предрасположенности к заболеваниям можно оценить по величине относительного риска, которая показывает, во сколько раз чаще при наличии данного генотипического признака встречается заболевание по сравнению с отсутствием признака [34]. Относительный риск развития заболеваний у носителей некоторых аллелей генов HLA может возрастать в 1,7–90 раз [5]. Частотные распределения аллелей и соответствующие им величины относительного риска могут варьировать на межэтническом и внутриэтническом уровнях, а также в зависимости от географической локализации исследуемой группы [11].

Исследованиям полиморфизма генов HLA при туберкулезе легких посвящено значительное число работ. Наиболее интересна область HLA-D, кодирующая антигены II класса, в особенности ген HLA-DRB1. Вероятно, антигены HLA-D в большей степени, чем другие, определяют направленность адаптивного иммунитета при туберкулезной инфекции и участвуют в специфическом распознавании доминантного иммунного эпитопа, представлении его Т-лимфоцитам. В Индии и Китае — странах, несущих наибольшее бремя туберкулеза — маркером восприимчивости к туберкулезу явилась аллельная группа DRB1*15 [30, 27, 32], а к протективным относились аллельные группы DPB1*04 [27] и DRB1*11 [32]. В Сирии, Иране и Польше как маркеры восприимчивости определялись DRB1*04 [20], DRB1*07 [14] и DRB1*16 [17] соответственно. В исследовании представителей русского этноса республики Тыва (Россия) выделены маркеры восприимчивости DRB1*13 и DRB1*14 [6]. Интересно, что в цитированной выше работе польских авторов

аллельная группа DRB1*13 ассоциировалась с резистентностью к туберкулезу [17]. Приведенные данные суммированы в табл. 1. В целом, с восприимчивостью к туберкулезу чаще ассоциируются аллельные группы, соответствующие серологическим специфичностям DR2 и DR6, а с резистентностью — DR5.

Соматические клетки человека являются диплоидными, т. е. содержат два экземпляра каждого гена — по одному на “материнской” и “отцовской” хромосомах. Наборы генов HLA из каждой хромосомы кодоминантны, т. е. одинаково влияют на HLA-фенотип. Совпадение аллельных вариантов некоторого гена принято называть гомозиготностью по данному гену. Наличие гомозиготности по генам HLA может быть ассоциировано с повышенной восприимчивостью к заболеваниям [4]. В современных работах по иммуногенетике рассматривается понятие функциональной гомозиготности и установлены связи наследственной предрасположенности к заболеваниям с присутствием в генотипе т. н. маркерных аллелей — сочетаний определенных (возможно, различных) аллелей одного гена [1].

Задачами исследования являются

- характеристика связей полиморфизмов главного комплекса гистосовместимости на восприимчивость к туберкулезу,
- описание влияния наследственных факторов на заболеваемость туберкулезом в России,
- изучение механизмов действия генетических факторов на динамику туберкулезной инфекции.

Для удобства анализа популяционного полиморфизма системы HLA и попарных межгрупповых сравнений частотных распределений генотипических признаков предлагается программа-оболочка IrGene 1.0 (от англ. *immune response gene* — ген иммунного ответа). В следующем разделе приводится описание возможностей и интерфейса программы с результатами ее применения для решения одной прикладной задачи.

2 IrGene 1.0 — общее описание интерфейса и программы для анализа популяционно-генетических данных в иммунологии

Программа IrGene 1.0 написана на языке *C#* в среде разработки Microsoft Visual Studio 2005 и доступна в интернет по адресу http://immunol.inm.ras.ru/old/IrGene. Для ее нормального функционирования под Windows XP необходимо установить Framework.net 2 и MS Excel 2007. Исполняемый модуль программы имеет название irgene.exe. Внешний вид программы-оболочки показан на рис. 2.

Выбор данных HLA-типирования для сравнительного анализа осуществляется при помощи кнопок “Выбрать” с явным указанием интересующих файлов данных, которые хра-

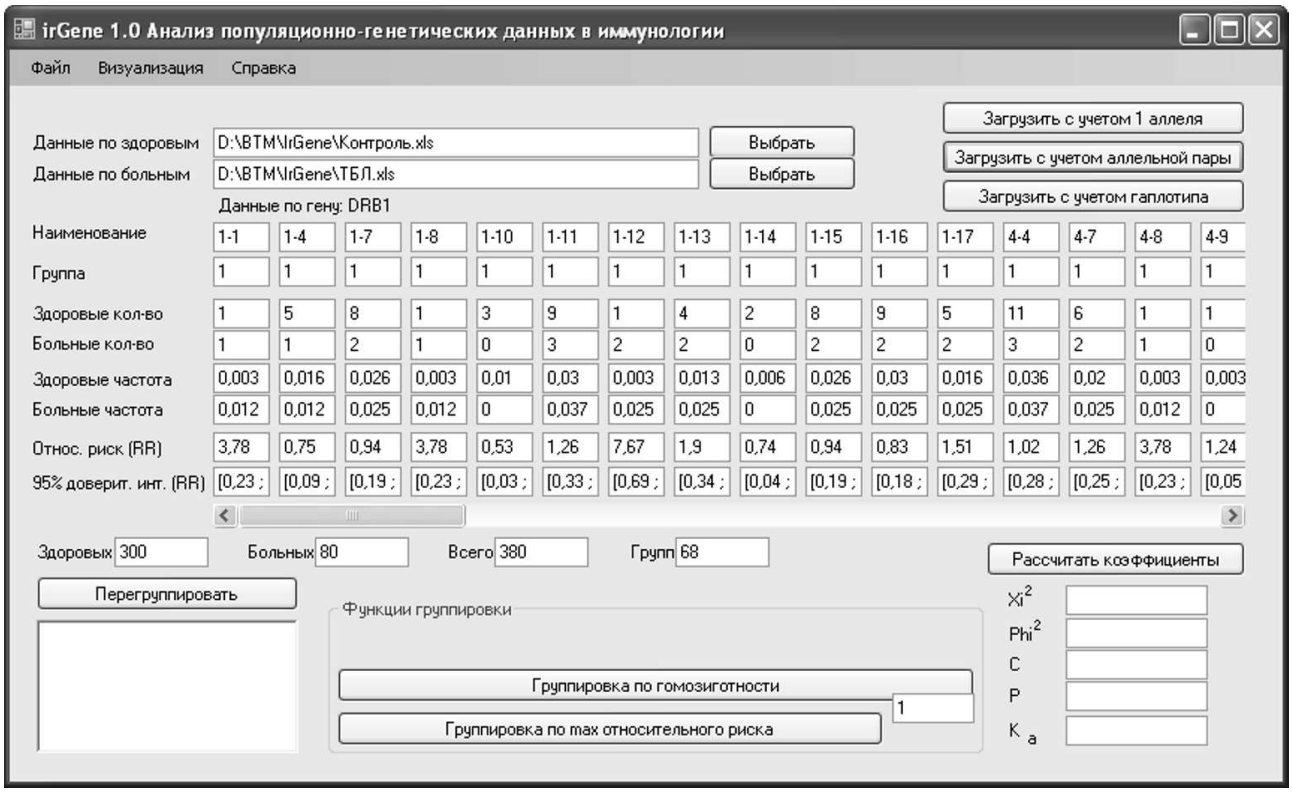

Рис. 2: Внешний вид программы-оболочки IrGene 1.0

нятся в одной из директорий пользователя в виде таблиц Excel (табл. 2). Исходно предполагалось, что программа будет использована для анализа различий полиморфизмов HLA в группах здоровых и больных людей. Поэтому данные условно обозначены как “Данные по здоровым” и “Данные по больным”. Заголовок таблиц содержит названия генов системы HLA, доступных для анализа. В остальных строках перечислены всевозможные генотипы (относительно рассматриваемой группы генов) с указанием количества индивидов, имеющих данный генотип.

После указания данных имеется возможность загрузки таблицы сопряженности признаков для аллелей, аллельных пар или гаплотипов — выбором одной из кнопок в правом верхнем углу окна пользователя (рис. 2). В появившемся списке необходимо выбрать на-

Таблица 2: Структура данных

Ген 1		...	Ген k		Кол-во
Аллель 1	Аллель 2		Аллель 1	Аллель 2	
1	1	...	1	1	$n_{11\ldots11}$
1	1	...	1	2	$n_{11\ldots12}$
...	...	...	...	...	...
m_1	m_1	...	m_k	m_k	$n_{m_1m_1\ldots m_km_k}$

Таблица 3: Четырехпольная таблица сопряженности (2×2)

	Специфичность 1	Специфичность 2	Всего
Здоровые	a	b	$a+b$
Больные	c	d	$c+d$
Итого	$a+c$	$b+d$	$n=a+b+c+d$

звания одного или нескольких интересующих генов.

Таблица сопряженности содержит две строки и не менее двух столбцов, формируется в терминах абсолютных значений и частот, и для нее рассчитываются параметры относительного риска. Результаты отображаются в окне пользователя, предусмотрена возможность экспорта в формат Excel (пункты меню “Файл” и “Сохранить результат”). Графическая визуализация данных возможна через пункты меню “Визуализация” и “Построить диаграмму”. В случае если получаемая таблица сопряженности шире размеров окна, то возможность ее просмотра реализуется при помощи поля прокрутки. Ниже поля прокрутки в окне пользователя приводятся данные, характеризующие размеры выборки (поля “Здоровых”, “Больных”, “Всего”) и количество столбцов в таблице сопряженности (поле “Групп”) (рис. 2).

Значимость различий между частотными распределениями признаков устанавливается в программе с использованием статистики χ^2 и величины относительного риска (OP). Величина OP, равная ad/bc, где a, b, c и d — элементы соответствующей четырехпольной таблицы сопряженности (табл. 3), показывает, насколько чаще при наличии данной специфичности встречается заболевание по сравнению с ее отсутствием [34]. Границы 95%-ного доверительного интервала (CI) для относительного риска рассчитываются по формуле 95%CI для $\ln(\text{OP}) = \ln(\text{OP}) \pm 1{,}96 \times (1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{1/2}$. Если одно из полей таблицы сопряженности равно нулю, то для расчета относительного риска используется поправка Холдейна: $\text{OP} = (a+0{,}5)(d+0{,}5)/(b+0{,}5)(c+0{,}5)$.

Маркерные специфичности, ассоциированные со значимым увеличением или снижением относительного риска, отмечаются в окне пользователя “подкрашиванием” границ доверительного интервала красным или зеленым цветом соответственно.

В программе предусмотрена возможность автоматической группировки аллелей, аллельных пар и гаплотипов путем генерации таблицы сопряженности 2×2 объединением произвольно выбранного количества специфичностей, имеющих наибольшую величину относительного риска. В случае анализа аллельных пар имеется возможность группировки по гомозиготности. Существует способ ручной группировки — явным указанием номера группы (в полях “Группа”) для каждой специфичности и нажатием кнопки “Перегруппировать”.

Кнопка “Рассчитать коэффициенты” в правом нижнем углу окна пользователя позво-

Таблица 4: Шкала Чеддока — качественная характеристика силы связи между признаками

Коэф-т ассоциации (k_a)	0,1–0,3	0,3–0,5	0,5–0,7	0,7–0,9	0,9–0,99
Качеств. характеристика силы связи	Слабая	Умеренная	Заметная	Высокая	Весьма высокая

ляет оценить величину χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность [35]:

$$\chi^2 = \sum \frac{(|R_{\text{набл}} - R_{\text{ож}}| - \frac{1}{2})^2}{R_{\text{ож}}},$$

где $R_{\text{набл}}$ и $R_{\text{ож}}$ — наблюдаемое и ожидаемое значения в графе таблицы сопряженности, суммирование берется по всем графам за исключением “Итого” и “Всего”. Также определяются показатель взаимной сопряженности $\varphi^2 = \chi^2/n$ — для исключения влияния количества наблюдений на величину связи между признаками [3], коэффициент взаимной сопряженности Чупрова $C = \sqrt{\varphi^2/\sqrt{(k-1)(s-1)}}$ — для исключения влияния числа степеней свободы k и s, уровень значимости p для критерия χ^2 и коэффициент ассоциации Юла, характеризующий силу связи между признаками: $k_a = (ad - bc)/(ad + bc)$. Для качественной характеристики силы связи по величине коэффициента ассоциации применяется шкала Чеддока (табл. 4). Информационное поле в левом нижнем углу служит для уточнения содержимого других полей окна пользователя.

Если значение одного из полей таблицы меньше 5, то вместо критерия χ^2 в программе используется точный двусторонний критерий Фишера (на данный момент — только для четырехпольных таблиц сопряженности).

3 Расчет величин относительного риска развития туберкулеза

В работе [8] с использованием программы IrGene 1.0 по данным ДНК-типирования низкого разрешения описаны HLA DRB1-маркеры наследственной предрасположенности к развитию туберкулеза легких (ТБЛ). Исследование образцов периферической крови, полученных от 300 здоровых доноров крови из г. Москвы [2] и от 80 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова, проводилось в отделе иммуногенетики Института иммунологии ФМБА России. Геномную ДНК выделяли методом высаливания по стандартной процедуре [25]. HLA генотипирование образцов ДНК проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции [10]. Для типирования гена DRB1 главного комплекса тканевой совместимости класса II использовали наборы праймеров HLA-ДНК-Тех (НПФ “ДНК-Технология”, Россия).

В табл. 5 приведены частотные распределения аллельных групп гена DRB1 у больных туберкулезом легких и в группе здоровых индивидов. Контрольную группу составили

Таблица 5: Частоты аллелей гена DRB1 в обследованных группах

DRB1-специфичность	Контроль	Больные ТБЛ A+B+C+D	Больные ТБЛ, русские			Больные ТБЛ, сев.-кавк.		
			A	B	A+B	C	D	C+D
01	0,095	**0,118**	**0,162**	0,107	**0,147**	0,090	-	0,069
03(17)	0,075	0,106	0,108	0,107	0,107	0,090	**0,142**	**0,103**
04	0,115	**0,131**	**0,121**	0,107	**0,117**	**0,159**	**0,142**	**0,155**
07	**0,143**	0,093	0,081	**0,142**	0,098	**0,113**	-	0,086
08	0,018	0,037	0,040	0,071	0,049	0,022	-	0,017
09	0,006	-	-	-	-	-	-	-
10	0,013	0,012	0,013	-	0,009	0,022	-	0,017
11(5)	**0,141**	0,075	0,094	0,035	0,078	0,068	0,071	0,069
12(5)	0,028	0,031	0,054	-	0,039	0,022	-	0,017
13(6)	**0,141**	**0,206**	**0,121**	**0,285**	**0,166**	**0,272**	**0,285**	**0,275**
14(6)	0,023	0,006	0,013	-	0,009	-	-	-
15(2)	**0,131**	**0,137**	**0,121**	0,107	**0,117**	**0,113**	**0,357**	**0,172**
16(2)	0,066	0,043	0,067	0,035	0,058	0,022	-	0,017

практически здоровые лица, русские ($n = 300$); группы больных туберкулезом легких: A — русские, проведенная терапия эффективна ($n = 37$); B — русские, малоэффективная терапия ($n = 14$); C — северокавказская группа, эффективная терапия ($n = 22$); D — северокавказская группа, малоэффективная терапия ($n = 7$). Жирным шрифтом выделены наиболее часто встречающиеся специфичности. Выделенные поля соответствуют значимым различиям по сравнению с контрольной группой.

В контрольной группе преобладали специфичности, относящиеся к аллельным группам 7, 11, 13 и 15. У больных ТБЛ частота встречаемости специфичностей 1, 3, 4, 8 и 13 была в среднем выше, чем в контрольной группе, что указывает на возможную ассоциацию с восприимчивостью к ТБЛ. Вместе с тем, в каждой из рассматриваемых групп больных аллельная группа DRB1*11 встречается реже, чем в группе здоровых людей, что указывает на возможную связь с повышенной устойчивостью к ТБЛ.

Расчет доверительных интервалов для величин относительного риска (OP) при сравнении контрольной группы ($n = 300$) и общей выборки больных ТБЛ (A+B+C+D, $n = 80$) выявил значимое увеличение частоты встречаемости аллельной группы DRB1*13 (OP=1,57, 95%CI=[1,01; 2,46]) и значимое снижение — DRB1*11 (OP=0,49, 95%CI=[0,26; 0,92]) у больных ТБЛ (табл. 6).

При внутриэтническом сравнении с группой контроля значимо повышенной частота встречаемости аллельной группы DRB1*13 оказалась только у больных ТБЛ русских с малоэффективным лечением (B, $n = 14$). Сопоставление с контрольной группой общей выборки больных ТБЛ русских (A+B, $n = 51$) и группы больных ТБЛ русских с проведенной эффективной терапией (A, $n = 37$) не выявило значимых различий полиморфизмов аллельных групп (табл. 5, 6).

При анализе частотных распределений DRB1-генотипов четыре пары аллельных групп

Таблица 6: Величины относительного риска и границы доверительных интервалов для частотных распределений аллельных групп гена DRB1 в группах больных ТБЛ здоровых людей

DRB1-специфичность	Величина относительного риска и границы 95%-ного доверительного интервала		
	Контроль – Больные ТБЛ, общая выборка (A+B+C+D)	Контроль – Больные ТБЛ Русские (A+B)	Контроль – Больные ТБЛ, северокавказская популяция (C+D)
01	1,28 (0,74-2,23)	1,64 (0,89-3,03)	0,71 (0,25-2,02)
03(17)	1,47 (0,81-2,64)	1,49 (0,74-2,99)	1,42 (0,58-3,49)
04	1,16 (0,69-1,96)	1,03 (0,53-1,97)	1,41 (0,67-3,00)
07	0,62 (0,35-1,10)	0,65 (0,33-1,30)	0,56 (0,22-1,45)
08	2,09 (0,76-5,73)	2,76 (0,94-8,12)	0,94 (0,12-7,41)
09	0,41 (0,02-7,71)	0,65 (0,03-12,1)	1,13 (0,06-21,3)
10	0,94 (0,20-4,46)	0,73 (0,09-5,92)	1,30 (0,16-10,6)
11(5)	0,49 (0,26-0,92)	0,52 (0,24-1,10)	0,45 (0,16-1,27)
12(5)	1,11 (0,40-3,05)	1,40 (0,46-4,25)	0,60 (0,08-4,60)
13(6)	1,57 (1,01-2,46)	1,21 (0,69-2,14)	2,31 (1,24-4,29)
14(6)	0,26 (0,03-2,02)	0,41 (0,05-3,19)	0,35 (0,02-5,87)
15(2)	1,05 (0,63-1,75)	0,88 (0,46-1,68)	1,37 (0,67-2,83)
16(2)	0,64 (0,28-1,46)	0,88 (0,36-2,12)	0,25 (0,03-1,82)

(04/15, 04/16, 11/17, 13/15) в общей выборке больных ТБЛ (A+B+C+D, n=80) по сравнению с контрольной группой встречались значимо чаще [8]. Анализ четырехпольной таблицы сопряженности, для которой эти генотипы были объединены в одну группу, показал наличие заметной силы связи ($k_a = 0{,}63$) между изучаемыми признаками по шкале Чеддока. Связь между гомозиготностью по DRB1 и восприимчивостью к туберкулезу отсутствовала.

Сопоставление групп практически здоровых ($n = 300$) и больных ТБЛ представителей русского этноса (A+B, $n = 51$) выявил значимые ассоциации четырех DRB1-генотипов (01/12, 04/15, 04/16, 11/17) с повышенной восприимчивостью к туберкулезу. Анализ четырехпольной таблицы сопряженности, в которой указанные аллельные пары были объединены в одну группу, показал наличие сильной зависимости ($k_a = 0{,}82$) восприимчивости к туберкулезу от DRB1-генотипа. Имелась умеренная ($k_a = -0{,}35$), но не достоверная (95%CI=[0,17;1,4]) отрицательная связь гомозиготности по DRB1 с восприимчивостью. Сделан вывод, что у представителей русского этноса аллельный ген DRB1, относящийся к HLA локусу класса II, активно участвует в патогенезе туберкулезного процесса.

4 Генетический индекс восприимчивости и заболеваемость туберкулезом

Россия отличается от других стран мира большой протяженностью территории и неоднородностью этнического состава. В настоящее время в России происходит постепенное накопление данных HLA-типирования различных популяций, что позволит в перспективе составить подробное представление об этнотерриториальных особенностях генетического полиморфизма системы HLA в норме и при заболеваниях.

Заболеваемость туберкулезом легких в разных регионах России может различаться в 2–6 раз [12]. Основная тенденция к увеличению заболеваемости наблюдается в направлении с запада на восток. Вместе с тем, в Южном федеральном округе заболеваемость туберкулезом в среднем выше, чем в Центральном и Северо-Западном округах. Территориальные показатели заболеваемости меняются неравномерно и могут существенно различаться для соседних регионов и областей [12]. Можно предположить, что такие различия вызваны не только климатическими, экологическими, социальными факторами и разной эффективностью учета и контроля заболеваемости, но и влиянием наследственной предрасположенности. Возникает вопрос, в какой степени различия заболеваемости и других эпидемиологических параметров туберкулезной инфекции определяются наследственным фактором?

В работе [28] по данным, характеризующим частоту встречаемости и относительный риск развития туберкулеза для различных генотипических признаков у этносов, населяющих регионы России, построен региональный индекс восприимчивости к туберкулезу и сопоставлен с данными заболеваемости.

Пусть M^i — частота заболеваемости туберкулезом в i-м регионе России. Величина M^i представляет собой взвешенную сумму парциальных частот (M_i^j):

$$M^i = \sum_{j=1}^{s_i} \alpha_j^i M_j^i, \tag{1}$$

где j — порядковый номер этноса, α_j^i — частота встречаемости j-го этноса в i-м регионе, а s_i — количество этносов, населяющих данный регион.

Парциальная частота заболеваемости определяется формулой

$$M_j^i = \sum_{k=1}^{n} \omega_{jk}^i M_{jk}^i, \tag{2}$$

где M_{jk}^i — частота заболеваемости для региона i, этноса j и генотипического признака k, n — количество рассматриваемых генотипических признаков (например, аллелей некоторого гена, генотипов или гаплотипов), а ω_{jk}^i — соответствующие частоты генотипических признаков, так что для любых i и j выполнено соотношение

$$\sum_{k=1}^{n} \omega_{jk}^i = 1. \tag{3}$$

Величина M^i_{jk} пропорциональна показателю *абсолютного* риска для k-го генотипического признака и соответствующей таблицы сопряженности для выборок здоровых людей и больных туберкулезом — представителей j-го этноса в i-м регионе:

$$M^i_{jk} = m^i_j A^i_{jk}. \tag{4}$$

Коэффициент пропорциональности m^i_j не зависит от k и обратен величине, показывающей, во сколько раз соотношение численностей рассматриваемых выборок больных ТБЛ и здоровых индивидов j-го этноса в i-м регионе больше соотношения числа больных ТБЛ и здоровых людей в данной группе.

К сожалению, формулу (4) нельзя использовать в практических вычислениях, так как параметры m^i_j неизвестны. В качестве коррелята величины M^i_{jk} рассмотрим соотношение величин *относительного* риска и частоты встречаемости генотипического признака для представителей русского этноса, проживающих в Москве:

$$S^i_{jk} = \frac{\tilde{R}_k}{\tilde{\omega}_k}. \tag{5}$$

Подставляя S^i_{jk} вместо M^i_{jk} в (2), а получившееся выражение — в (1), окончательно имеем:

$$S^i = \sum_{j=1}^{s_i} \alpha^i_j S^i_j, \tag{6}$$

где показатель S^i_j по аналогии с M^i_j удобно называть парциальным индексом восприимчивости, а параметры α^i_j характеризуют этнический состав i-го региона. Величину S^i назовем генетическим индексом восприимчивости к туберкулезу.

Для удобства сравнения генетических индексов восприимчивости, построенных для различных наборов генотипических признаков (например, для аллелей, аллельных пар или гаплотипов) имеет смысл также рассматривать величину S^i, нормированную на общее количество признаков n:

$$\hat{S}^i = \frac{S^i}{n}. \tag{7}$$

Например, в случае данных ДНК-типирования гена DRB1 низкого разрешения общее количество рассматриваемых генотипических признаков (аллельных групп) составляет 13. Подробнее об аллельном разнообразии системы HLA см. в [21].

С целью упрощения вычислений и ввиду отсутствия данных рассматривается предположение, что вариация парциальных частот заболеваемости для разных этносов связана *только* с различиями соответствующих распределений частот генотипических признаков.

В ходе расчетов в указанной работе использованы данные отдела иммуногенетики человека Института иммунологии ФМБА России о частотных распределениях гена DRB1 (параметры ω^i_{jk}) у русских москвичей ($n = 300$) и представителей титульных национальностей семи этнических республик России: бурятов ($n = 87$), тувинцев ($n = 164$), калмыков ($n = 136$), татар ($n = 87$), чувашей ($n = 78$), удмуртов ($n = 101$) и марийцев ($n = 202$) [1].

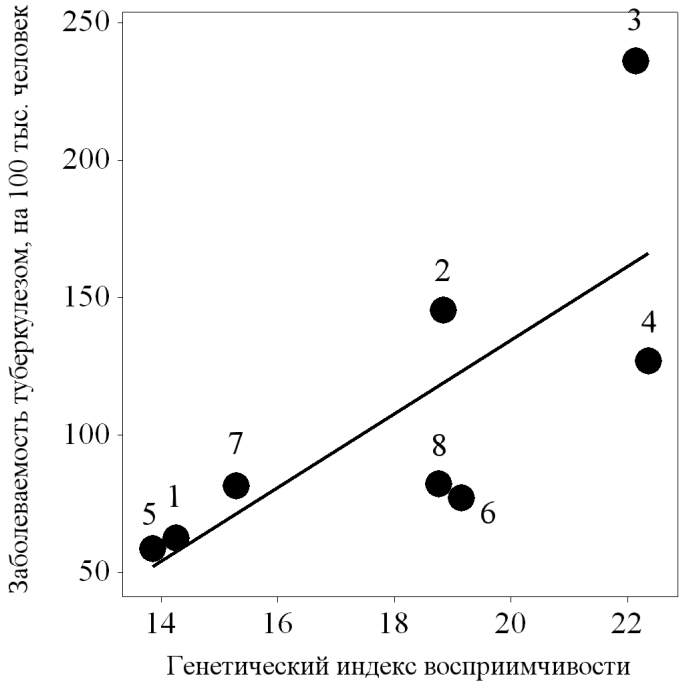

Рис. 3: Диаграмма рассеяния заболеваемости туберкулезом в 2007 году [12] и генетического индекса восприимчивости для различных регионов России: 1 — Москва, 2 — Бурятия, 3 — Тува, 4 — Калмыкия, 5 — Татарстан, 6 — Чувашия, 7 — Удмуртия, 8 — Мари Эл [28]

Результаты многомерного шкалирования на основе частот гена DRB1 показали, что указанные распределения образуют достаточно удаленные друг от друга кластеры, характеризующие популяции с различной генетической основой — европейского, азиатского и смешанного происхождения [1]. Оценки национального состава этнических республик России (параметры α_j^i) были взяты из [7].

На рис. 3 представлена диаграмма рассеяния заболеваемости туберкулезом в 2007 году и генетического индекса восприимчивости для рассматриваемых регионов России. Коэффициент корреляции данных составил 0,73, что свидетельствует о значительном вкладе генетической компоненты в заболеваемость.

Данный результат свидетельствует о существенной роли наследственной предрасположенности как фактора, определяющего различия заболеваемости туберкулезом легких в России. Для развития представленного подхода необходимо провести анализ статистических свойств предложенного индекса, а также базовых предположений и других факторов, влияющих на погрешность получаемых оценок. В частности важно установить, могут ли построенные оценки индекса быть уточнены при наличии данных о величинах относительного риска для соответствующих этносов и регионов, и какую роль играют внутриэтнические различия частотных распределений генотипических признаков для разных регионов России.

5 Блочная модель патогенеза туберкулеза

Реакции иммунной защиты при туберкулезе происходят на нескольких уровнях организации биологической системы, включая генетический, молекулярный, клеточный и тканевой.

Инфекция развивается в альвеолах легких после попадания в них микобактерий из внешней среды. Бактерии поглощаются покоящимися альвеолярными макрофагами и начинают размножаться в них, что может привести к гибели макрофага. Инфицированные дендритные клетки и макрофаги попадают с током лимфы в лимфатические узлы (ЛУ), где происходит специфический иммунный ответ. В ЛУ CD4+ Т-лимфоциты трансформируются преимущественно в клетки Th1 типа. В очаг инфекции мигрируют CD8+ Т-лимфоциты и моноциты и начинает формироваться гранулема.

Ключевым процессом иммунного ответа является презентация антигена лимфоцитам. Специализированные антигенпрезентирующие клетки (АПК) — дендритные клетки и макрофаги — захватывают болезнетворные микроорганизмы в очаге инфекции. В результате частичной деградации микроорганизмов в АПК образуются антигенные пептиды, которые затем выставляются на поверхности АПК в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса 2. Эти комплексы распознаются рецепторами Т-клеток.

На покоящихся АПК концентрация HLA класса 2 обычно низка. Под действием среды она может меняться. Например, при взаимодействии молекул IFN-γ с рецепторами макрофага концентрация антигенов HLA2 увеличивается.

Основными типами АПК являются дендритные клетки и макрофаги. Дендритные клетки захватывают антиген и мигрируют в ЛУ. Макрофаги выполняют роль АПК в очаге инфекции.

Для описания динамики туберкулезной инфекции в работе [33] была предложена блочная модель, где рассматриваются процессы в очаге инфекции (легкие) и близлежащих лимфатических узлах. Основной тип клеток, осуществляющих взаимодействие между двумя блоками — дендритные клетки. В ходе инфекции активированные макрофаги уничтожают внутриклеточные бактерии и участвуют в Th1 иммунном ответе. Незрелые дендритные клетки в больших количествах присутствуют в очаге инфекции и участвуют в захвате антигена, в результате чего фагоцитарная способность их снижается, и клетки мигрируют в ЛУ. Там они представляют антиген Т-лимфоцитам. Фенотипические и функциональные изменения Т-лимфоцитов приводят к их размножению и миграции через выносящие лимфатические каналы в кровь, и в конечном счете в очаг инфекции.

Отличием рассматриваемой модели от других моделей иммунного ответа при туберкулезной инфекции является введение уравнения для очага инфекции в легких, описывающего динамику незрелых дендритных клеток — НДК, а также четырех уравнений для лимфатических узлов (зрелые дендритные клетки — ЗДК, наивные Т-лимфоциты — Т, Th0 клетки — T_p^{LN} и цитокин IL-12 — I_{12}^{LN}).

Уравнения динамики популяции макрофагов в легких имеют вид

$$\frac{dM_R}{dt} = s_M + \alpha_4(M_A + \omega M_I) - k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9}\right) + k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + sc_8}\right) -$$
$$k_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_3 I_4 + sc_3}\right)\left(\frac{B_T}{B_T + c_8}\right) - \mu_R M_R,$$

$$\frac{dM_A}{dt} = k_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_3 I_4 + sc_3}\right)\left(\frac{B_T}{B_T + c_8}\right) - k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + sc_8}\right) - \mu_A M_A,$$

$$\frac{dM_I}{dt} = k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9}\right) - k_{17} M_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m}\right) - k_{14} M_I \left(\frac{\frac{T_1}{M_I}}{\frac{T_1}{M_I} + c_4}\right) - \mu_I M_I.$$

Динамика популяций цитокинов в легких представлена в виде

$$\frac{I_\gamma}{dt} = s_g \left(\frac{B_T}{B_T + c_{10}}\right)\left(\frac{I_{12}^L}{I_{12}^L + sc_4}\right) + \alpha_5 T_1 \left(\frac{M_A}{M_A + c_5}\right) - \mu_g I_\gamma,$$

$$\frac{dI_{12}^L}{dt} = \alpha_8 M_A + \alpha_{23} M_R - \mu_{I_{12}^L} I_{12}^L,$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \alpha_{14} M_A \left(\frac{sc_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + sc_6}\right) + \alpha_{16} T_1 + \alpha_{17} T_2 + \alpha_{18} T_P^L + \delta_7 M_I - \mu_{I_{10}} I_{10},$$

$$\frac{dI_4}{dt} = \alpha_{11} T_P^L + \alpha_{12} T_2 - \mu_{I_4} I_4.$$

Изменения численностей клеток Th_P, $Th1$ и $Th2$ описываются уравнениями

$$\frac{dT_P^L}{dt} = \xi T_P^{LN} \left(\frac{M_A}{M_A + \delta_6}\right) - k_6 I_{12}^L T_P^L \left(\frac{I_{12}^{LN}}{I_{12}^{LN} + f_1 I_4 + f_7 I_{10} + sc_1}\right)$$
$$+\alpha_2 T_P^L \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}}\right) - k_7 T_P^L \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + sc_2}\right) - \mu_{T_0} T_P^L,$$

$$\frac{dT_1}{dt} = k_6 I_{12}^L T_P^L \left(\frac{I_{12}^{LN}}{I_{12}^{LN} + f_1 I_4 + f_7 I_{10} + sc1}\right) - \mu_{T_1} T_1,$$

$$\frac{dT_2}{dt} = k_7 T_P^L \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + sc_2}\right) - \mu_{T_2} T_2.$$

Динамика популяций внутриклеточных (B_I) и внеклеточных (B_E) бактерий задается в виде

$$\frac{dB_E}{dt} = \alpha_{20} B_E - k_{15} M_A B_E - k_{18} M_R B_E + k_{14} N_1 M_I \left(\frac{\frac{T_1}{M_I}}{\frac{T_1}{M_I} + c_4}\right) + k_{17} N M_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m}\right)$$
$$-k_2 \left(\frac{N}{2}\right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9}\right) - \delta_{12} B_E IDC,$$

$$\frac{dB_I}{dt} = \alpha_{19} B_I \left(1 - \frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m}\right) - k_{17} N M_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m}\right)$$
$$+K_2 \left(\frac{N}{2}\right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9}\right) - k_{14} N_1 M_I \left(\frac{\frac{T_1}{M_I}}{\frac{T_1}{M_I} + c_4}\right).$$

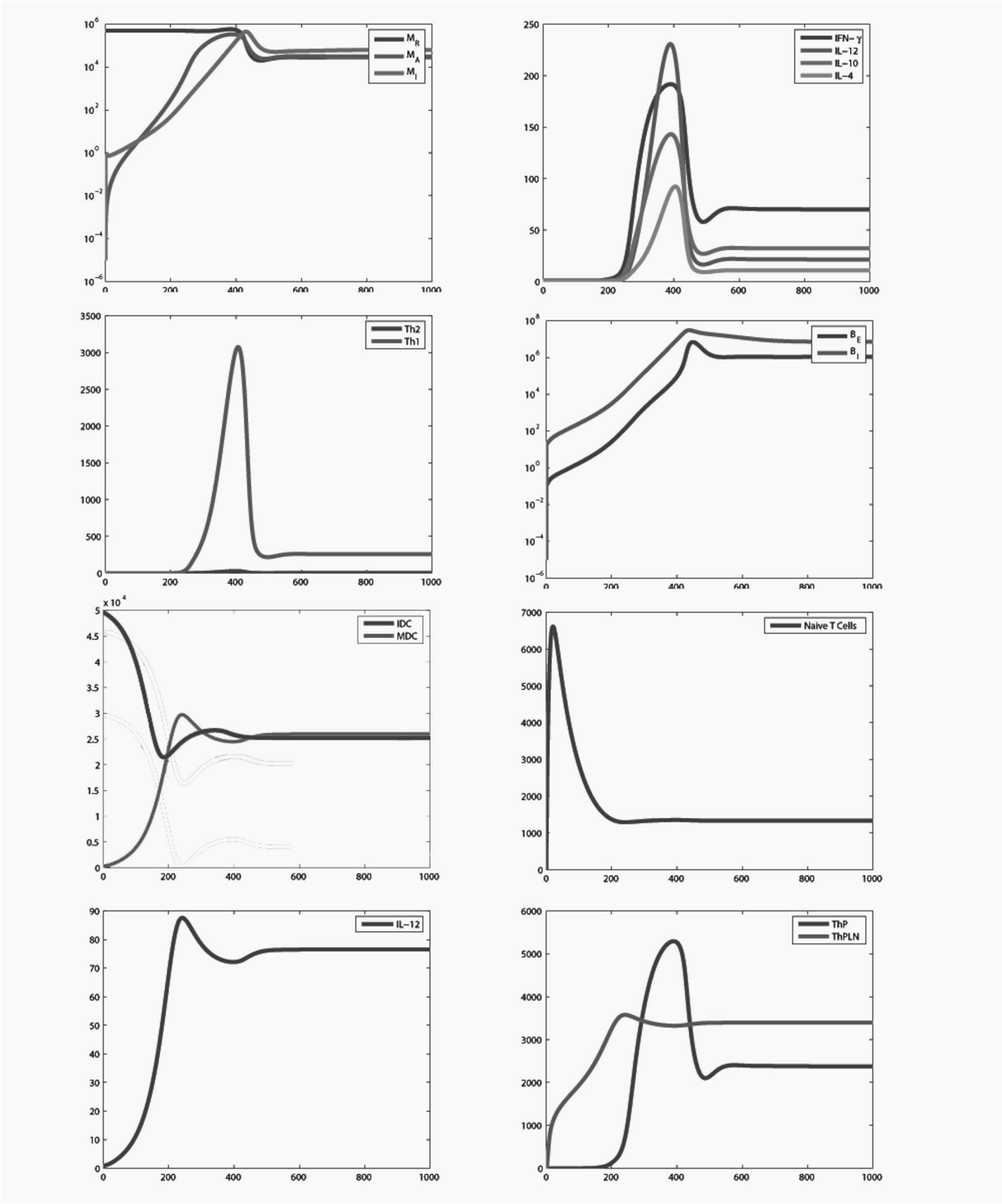

Рис. 4: Численное моделирование динамики медленно прогрессирующей формы туберкулеза

Аналогичным образом описываются процессы, происходящие в лимфатических узлах [33].

На рис. 4–5 показаны результаты численного моделирования медленно прогрессирующей и латентной формы инфекции. Также были численно реализованы сценарии реактивации и быстро прогрессирующей формы инфекции, результаты практически совпали с представленными в [33].

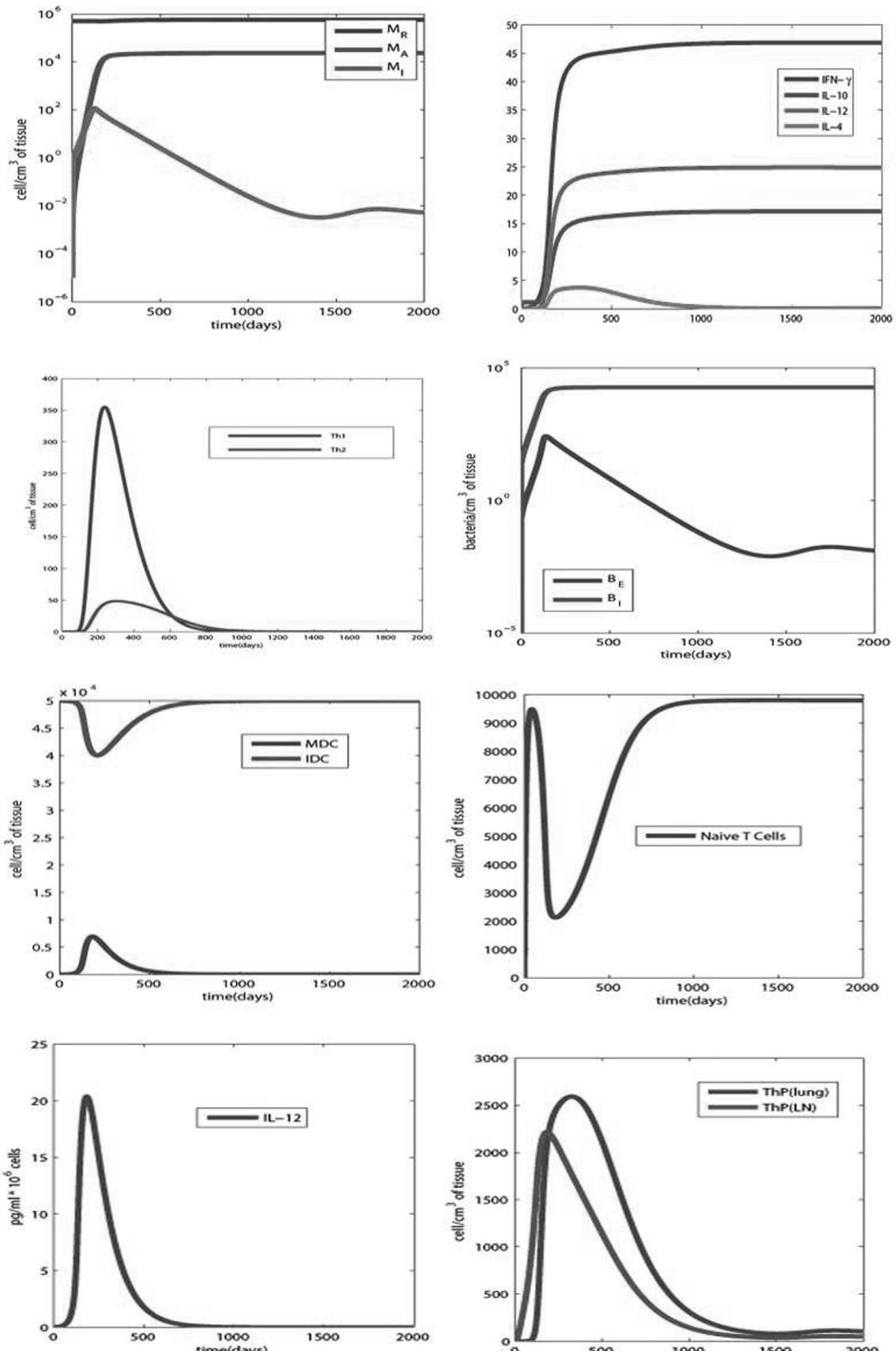

Рис. 5: Численное моделирование динамики латентной формы туберкулезной инфекции

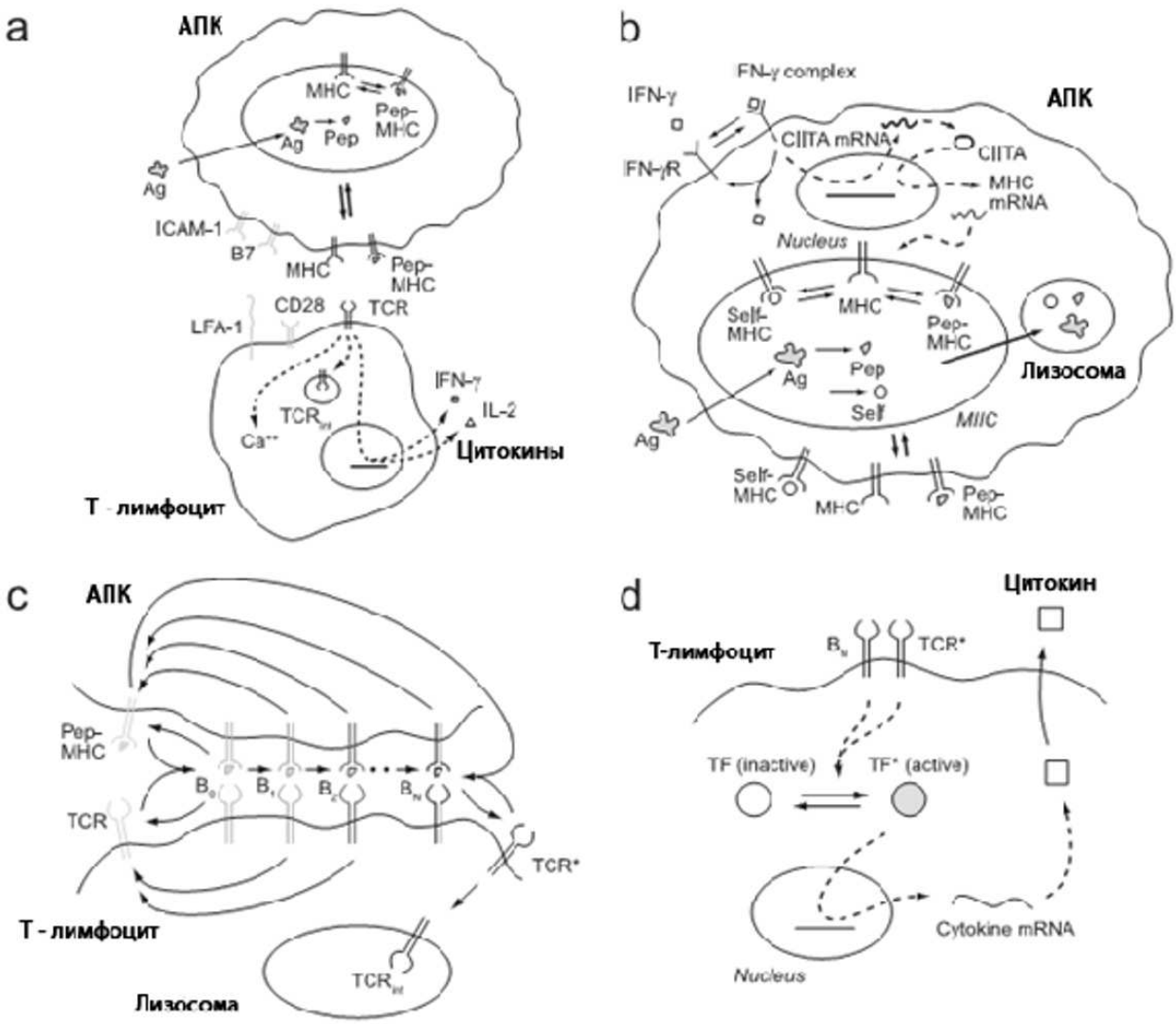

Рис. 6: Многоуровневая схема антигенпрезентации: a) начальное взаимодействие Т-лимфоцита и антиген-презентирующей клетки (АПК); b) модель АПК; c) модель Т-лимфоцита; d) модель продукции цитокинов

6 О моделировании влияния генетического полиморфизма на восприимчивость к туберкулезу

Ряд факторов, связанных с презентацией антигена, таких как интерферон-гамма (IFN-γ) и антигены главного комплекса гистосовместимости, кодируются полиморфными генами. Следовательно, полиморфизм может влиять на восприимчивость и резистентность к туберкулезу. Кроме того, могут иметь значение множественные полиморфизмы. Например, увеличение концентрации IFN-γ может компенсировать снижение аффинности или концентрации комплекса pMHC.

Для анализа роли множественных полиморфизмов в восприимчивости к туберкулезу в работе [16] предложена многоуровневая модель представления антигена, включающая

подмодели антиген-презентирующей клетки, Т-лимфоцитов и процессов, происходящих на молекулярном, клеточном и надклеточном уровнях (рис. 6).

Построенная модель имела вид задачи Коши для системы обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений. Результаты расчетов показали, в частности, что аффинность pMHC и начальное количество IFN-γ (зависящее от генетических полиморфизмов) влияют на количество молекул pMHC на поверхности АПК, степень интернализации Т-клеточного рецептора TCR и уровень производства цитокинов, а другие факторы, зависящие от полиморфизмов, не связаны с повышенной восприимчивостью к туберкулезу [16]. Кроме того, было показано, что уровень экспрессии IFN-γ может быть скомпенсирован скоростью взаимодействия антигенных пептидов с молекулами HLA.

7 Обсуждение и выводы

В исследованиях последних лет выявлены генетические основы резистентности к заболеваниям и показана ведущая роль главного комплекса тканевой совместимости как основного генетического аппарата, определяющего функционирование иммунной системы человека [5, 13]. В настоящее время в России ведется работа по формированию банка данных HLA-типирования, что в перспективе позволит составить подробное представление об этнотерриториальных особенностях генетического полиморфизма системы HLA. Предлагаемая программа IrGene 1.0 предназначена для описания и сравнительного анализа генетических полиморфизмов системы HLA на популяционном уровне. С ее использованием на основе данных ДНК-типирования низкого разрешения описаны маркеры наследственной предрасположенности к развитию туберкулеза. Показано, что аллельный ген DRB1 у представителей русского этноса является активным участником патогенеза туберкулеза. Программа отличается простым интерфейсом и представляет собой удобный инструмент обработки и анализа данных в исследованиях по проблеме “HLA и болезни”.

8 Приложение: листинг программы IrGene 1.0

8.1 Интерфейс программы, реализация основных методов (Form1.cs, Form1.Designer.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.ComponentModel; using
System.Data; using System.Drawing; using System.Text; using System.Windows.Forms;

using System.Reflection; using System.Runtime.InteropServices; using Excel =
Microsoft.Office.Interop.Excel; using System.IO; using System.Threading; using
System.Collections;

namespace RaschXi
{
    public struct DataGene
    {
        public string All1;
        public string All2;
```

```
    public int Kol;
}
public struct Gene
{
    public string Name;
    public DataGene[] DatGen;
}
public struct Raw
{
    public string Name;
    public int FirstVal;
    public int SecondVal;
    public int Group;
    public double RR;
    public double RRintL, RRintR;
    public double rateZd, rateBol;
    public System.Windows.Forms.TextBox textName;
    public System.Windows.Forms.TextBox textFirstVal;
    public System.Windows.Forms.TextBox textSecondVal;
    public System.Windows.Forms.TextBox textGroup;
    public System.Windows.Forms.TextBox textRR;
    public System.Windows.Forms.TextBox textRRint;
    public System.Windows.Forms.TextBox textRateZd;
    public System.Windows.Forms.TextBox textRateBol;
    public string Al1;
    public string Al2;
}
public partial class Form1 : Form
{
    double curRR, curRRintL, curRRintR;
    double Xi, Phi, C, Ka;
    string P="";
    Gene[] GenesZd, GenesBol;
    int NumSelGenZd, NumSelGenBol;
    bool[] CheckedGenesZd, CheckedGenesBol;
    int KolGenesZd, KolRecZd, KolGenesBol, KolRecBol;
    Raw[] Sequence, TmpSequence;
    int KolElem, Zd, Bol;
    string PathZdor, PathBoln, PathCfg;
    Excel.Application excelApp;
    Excel.Workbook excelBook;
    Excel._Worksheet excelWorksheet;
    Excel.Range excelcells;
    int CurInd;
    //Для 1 аллели
    int[,] MasAll;
    //Для аллельной пары
    int[, ,] MasAllPar;
    string[,] MasSootv;
    int MasWidth = 0, MasHeight = 0;
    bool isLoad, isGroup;
    public Form1()
    {
        InitializeComponent();
        LoadTab();
        CheckCfg();
    }
    private void CheckCfg()
    {
        PathCfg = Environment.CurrentDirectory+"\\cfg.txt";
        if (File.Exists(PathCfg))
        {
```

```
        System.IO.StreamReader OpenFile = new StreamReader(PathCfg);
        string line;
        line = OpenFile.ReadLine();
        PathZdor = line;
        line = OpenFile.ReadLine();
        PathBoln = line;
        OpenFile.Close();
    }
    else
    {
        PathZdor = "";
        PathBoln = "";
    }
    textPathZdor.Text = PathZdor;
    textPathBoln.Text = PathBoln;
}
private void LoadTab()
{
    try
    {
        excelApp = new Excel.Application();
        excelApp.Visible = false;
        string PathTab = Environment.CurrentDirectory;
        PathTab += "\\Таблица.xls";
        excelBook = excelApp.Workbooks.Open(@PathTab,
         Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
         Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
         Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
         Type.Missing, Type.Missing);
        Excel._Worksheet excelWorksheet = (Excel._Worksheet)excelBook.
        Worksheets.get_Item(1);
        Excel.Range excelcells;
        int HorInd = 1;
        while (true)
        {
            excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[2, HorInd + 1];
            if (excelcells.Value2 != null) HorInd++;
            else break;
        }
        MasWidth = HorInd;
        for (HorInd = 1; HorInd < MasWidth; HorInd++)
        {
            int VertInd = 1;
            while (true)
            {
                excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[VertInd + 1,
                HorInd + 1];
                if (excelcells.Value2 != null) VertInd++;
                else break;
            }
            if (VertInd > MasHeight) MasHeight = VertInd;
        }
        MasSootv = new string[MasHeight, MasWidth];
        for (int VertInd = 1; VertInd < MasHeight; VertInd++)
        {
            for (HorInd = 1; HorInd < MasWidth; HorInd++)
            {
                excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[VertInd + 1,
                HorInd + 1];
                MasSootv[VertInd, HorInd] = Convert.ToString(excelcells.Value2);
            }
        }
```

```
            excelApp.Quit();
            isLoad = true;
        }
        catch
        {
            P = "Файл не загружен";
            isLoad = false;
        }
    }
    private void butSelZdor_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        openFileDialogZdor.ShowDialog();
        textPathZdor.Text = openFileDialogZdor.FileName;
        if (File.Exists(PathCfg))
        {
            System.IO.StreamReader OpenFile = new StreamReader(PathCfg);
            string line;
            line = OpenFile.ReadLine();
            PathZdor = openFileDialogZdor.FileName;
            line = OpenFile.ReadLine();
            PathBoln = line;
            OpenFile.Close();
            File.Delete(PathCfg);
        }
        else
        {
            PathZdor = openFileDialogZdor.FileName;
            PathBoln = "";
        }
        System.IO.StreamWriter WriteFile = new StreamWriter(PathCfg);
        WriteFile.WriteLine(PathZdor);
        WriteFile.WriteLine(PathBoln);
        WriteFile.Close();
    }
    private void butSelBoln_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        openFileDialogBoln.ShowDialog();
        textPathBoln.Text = openFileDialogBoln.FileName;
        if (File.Exists(PathCfg))
        {
            System.IO.StreamReader OpenFile = new StreamReader(PathCfg);
            string line;
            line = OpenFile.ReadLine();
            PathZdor = line;
            line = OpenFile.ReadLine();
            PathBoln = openFileDialogBoln.FileName;
            OpenFile.Close();
            File.Delete(PathCfg);
        }
        else
        {
            PathZdor = "";
            PathBoln = openFileDialogBoln.FileName;
        }
        System.IO.StreamWriter WriteFile = new StreamWriter(PathCfg);
        WriteFile.WriteLine(PathZdor);
        WriteFile.WriteLine(PathBoln);
        WriteFile.Close();
    }
    private void MainLoad()
    {
        int VertInd, HorInd;
```

```
PathZdor = textPathZdor.Text;
PathBoln = textPathBoln.Text;
MasAll = null;
MasAllPar = null;
Sequence = null;
panel1.Controls.Clear();
try
{
    excelApp = new Excel.Application();
    excelApp.Visible = false;
    excelBook = excelApp.Workbooks.Open(@PathZdor,
     Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
     Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
     Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
     Type.Missing, Type.Missing);
    excelWorksheet = (Microsoft.Office.Interop.Excel._Worksheet)excelBook.
    Worksheets.get_Item(1);
    HorInd = 1;
    while (true)
    {
        excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[1, HorInd];
        if (excelcells.Value2 == null) break;
        HorInd += 2;
    }
    KolGenesZd = (HorInd - 3) / 2;
    GenesZd = new Gene[KolGenesZd];
    for (int i = 0; i < KolGenesZd; i++)
    {
        excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[1, 1 + i * 2];
        GenesZd[i].Name = Convert.ToString(excelcells.Value2);
    }
    VertInd = 3;
    KolRecZd = 0;
    while (true)
    {
        excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[VertInd, 1];
        if (excelcells.Value2 == null) break;
        VertInd++;
        KolRecZd++;
    }
    for (int i = 0; i < KolGenesZd; i++)
    {
        GenesZd[i].DatGen = new DataGene[KolRecZd];
        for (int j = 0; j < KolRecZd; j++)
        {
            excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[3 + j, 1 + i * 2];
            GenesZd[i].DatGen[j].All1 = Convert.ToString(excelcells.Value2);
            excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[3 + j, 2 + i * 2];
            GenesZd[i].DatGen[j].All2 = Convert.ToString(excelcells.Value2);
            excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[3 + j, 1 +
            KolGenesZd * 2];
            GenesZd[i].DatGen[j].Kol = Convert.ToInt32(excelcells.Value2);
        }
    }
    excelApp.Quit();
}
catch
{
    MessageBox.Show("Ошибка в формате файла с данными по здоровым
    индивидам");
}
try
```

```
        {
            excelApp = new Excel.Application();
            excelApp.Visible = false;
            excelBook = excelApp.Workbooks.Open(@PathBoln,
             Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
             Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
             Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing, Type.Missing,
             Type.Missing, Type.Missing);
            excelWorksheet = (Microsoft.Office.Interop.Excel._Worksheet)excelBook.
            Worksheets.get_Item(1);
            HorInd = 1;
            while (true)
            {
                excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[1, HorInd];
                if (excelcells.Value2 == null) break;
                HorInd += 2;
            }
            KolGenesBol = (HorInd - 3) / 2;
            GenesBol = new Gene[KolGenesBol];
            for (int i = 0; i < KolGenesBol; i++)
            {
                excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[1, 1 + i * 2];
                GenesBol[i].Name = Convert.ToString(excelcells.Value2);
            }
            VertInd = 3;
            KolRecBol = 0;
            while (true)
            {
                excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[VertInd, 1];
                if (excelcells.Value2 == null) break;
                VertInd++;
                KolRecBol++;
            }
            for (int i = 0; i < KolGenesBol; i++)
            {
                GenesBol[i].DatGen = new DataGene[KolRecBol];
                for (int j = 0; j < KolRecBol; j++)
                {
                    excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[3 + j, 1 + i * 2];
                    GenesBol[i].DatGen[j].All1 = Convert.ToString(excelcells.Value2);
                    excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[3 + j, 2 + i * 2];
                    GenesBol[i].DatGen[j].All2 = Convert.ToString(excelcells.Value2);
                    excelcells = (Excel.Range)excelWorksheet.Cells[3 + j, 1 +
                    KolGenesBol * 2];
                    GenesBol[i].DatGen[j].Kol = Convert.ToInt32(excelcells.Value2);
                }
            }
            excelApp.Quit();
        }
        catch
        {
            MessageBox.Show("Ошибка в формате файла с данными по больным индивидам");
        }
    }
    private bool Str1LessEqStr2(string Str1, string Str2)
    {
        try
        {
            if (Convert.ToInt32(Str1) <= Convert.ToInt32(Str2)) return true;
            else return false;
        }
        catch
```

```
        {
            return false;
        }
    }
    private void butLoad1_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        isGroup = false;
        MainLoad();
        if (KolGenesZd == 0 || KolGenesBol == 0)
        {
            MessageBox.Show("Отсутствуют данные");
            return;
        }
        if (KolGenesZd == 1 && KolGenesBol == 1)
        {
            NumSelGenZd = 0;
            NumSelGenBol = 0;
        }
        if (KolGenesZd > 1 || KolGenesBol > 1)
        {
            Hashtable GenTab = new Hashtable();
            GenTab.Clear();
            string TmpCurGen;
            for (int i = 0; i < KolGenesZd; i++)
            {
                TmpCurGen = GenesZd[i].Name;
                for (int j = 0; j < KolGenesBol; j++)
                {
                    if (TmpCurGen == GenesBol[j].Name) GenTab.Add(TmpCurGen,
                    new int[] { i, j });
                }
            }
            string[] GenMas;
            GenMas = new string[GenTab.Count];
            int CurIndGenMas = 0;
            for (int i = 0; i < KolGenesZd; i++)
            {
                TmpCurGen = GenesZd[i].Name;
                for (int j = 0; j < KolGenesBol; j++)
                {
                    if (TmpCurGen == GenesBol[j].Name)
                    {
                        GenMas[CurIndGenMas] = TmpCurGen;
                        CurIndGenMas++;
                    }
                }
            }
            Form CheckForm = new FormCheckSingle(GenMas);
            CheckForm.ShowDialog();
            int NumSelGen = FormCheckSingle.NumCheckedCur;
            TmpCurGen = GenMas[NumSelGen];
            int[] TmpMasNumGenes = new int[2];
            TmpMasNumGenes = (int[])GenTab[TmpCurGen];
            NumSelGenZd = TmpMasNumGenes[0];
            NumSelGenBol = TmpMasNumGenes[1];
        }
        labelData.Text = "Данные по гену: " + GenesZd[NumSelGenZd].Name;
        Hashtable MyTab = new Hashtable();
        MyTab.Clear();
        KolElem = 0;
        for (int i = 0; i < KolRecZd; i++)
        {
```

```
    if (GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All1 == "") continue;
    if (GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All2 == "") continue;
    if (!MyTab.ContainsKey(GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All1))
    {
        MyTab.Add(GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All1, 0);
        if (GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All1 != "") KolElem++;
    }
    if (!MyTab.ContainsKey(GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All2))
    {
        MyTab.Add(GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All2, 0);
        if (GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[i].All2 != "") KolElem++;
    }
}
for (int i = 0; i < KolRecBol; i++)
{
    if (GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All1 == "") continue;
    if (GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All2 == "") continue;
    if (!MyTab.ContainsKey(GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All1))
    {
        MyTab.Add(GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All1, 0);
        if (GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All1 != "") KolElem++;
    }
    if (!MyTab.ContainsKey(GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All2))
    {
        MyTab.Add(GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All2, 0);
        if (GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[i].All2 != "") KolElem++;
    }
}
string CurAll;
string[] TmpMasElem = new string[KolElem];
int CurIndMasElem = 0;
foreach (object CurKey in MyTab.Keys){
    CurAll = (string)CurKey;
    TmpMasElem[CurIndMasElem] = CurAll;
    CurIndMasElem++;
}
string MinElem;
int MinElemInd;
for (int i = 0; i < KolElem; i++)
{
    CurAll = TmpMasElem[i];
    MinElem = CurAll;
    MinElemInd = i;
    for (int j = i; j < KolElem; j++)
    {
        if (Str1LessEqStr2(TmpMasElem[j],CurAll))
        {
            CurAll = TmpMasElem[j];
            MinElemInd = j;
        }
    }
    TmpMasElem[MinElemInd] = TmpMasElem[i];
    TmpMasElem[i] = CurAll;
}
Sequence = new Raw[KolElem];
string CurElem;
for (int i = 0; i < KolElem; i++)
{
    CurElem = TmpMasElem[i];
    Sequence[i].Name = Convert.ToString(CurElem);
    Sequence[i].Group = 1;
    for (int j = 0; j < KolRecZd; j++)
```

```
                {
                    if (CurElem == GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[j].All1 || CurElem ==
                    GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[j].All2)
                    {
                        Sequence[i].FirstVal += GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[j].Kol;
                        if (CurElem == GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[j].All1 && CurElem ==
                        GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[j].All2)
                        {
                            Sequence[i].FirstVal += GenesZd[NumSelGenZd].DatGen[j].Kol;
                        }
                    }
                }
                for (int j = 0; j < KolRecBol; j++)
                {
                    if (CurElem == GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[j].All1 || CurElem ==
                    GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[j].All2)
                    {
                        Sequence[i].SecondVal += GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[j].Kol;
                        if (CurElem == GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[j].All1 && CurElem ==
                        GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[j].All2)
                        {
                            Sequence[i].SecondVal += GenesBol[NumSelGenBol].DatGen[j].Kol;
                        }
                    }
                }
            }
            BuildTab();
        }
        private bool ContainsMas(ref Hashtable Tab, ref string[] Mas)
        {
            string[] CurPair = new string[2];
            foreach (object CurKey in Tab.Keys)
            {
                CurPair = (string[])CurKey;
                if (CurPair[0] == Mas[0] && CurPair[1] == Mas[1]) return true;
            }
            return false;
        }
        private bool ContainsMasGapl(ref Hashtable Tab, ref string[] Mas)
        {
            bool Equal = false;
            string[] CurGapl = new string[Mas.Length];
            foreach (object CurKey in Tab.Keys)
            {
                CurGapl = (string[])CurKey;
                Equal = true;
                for (int i = 0; i < Mas.Length; i++)

namespace RaschXi
{
    partial class Form1
    {
        /// <summary>
        /// Required designer variable.
        /// </summary>
        private System.ComponentModel.IContainer components = null;
        /// <summary>
        /// Clean up any resources being used.
        /// </summary>
        /// <param name="disposing">true if managed resources should be
        disposed; otherwise, false.</param>
        protected override void Dispose(bool disposing)
```

```
{
    if (disposing && (components != null))
    {
        components.Dispose();
    }
    base.Dispose(disposing);
}
#region Windows Form Designer generated code
/// <summary>
/// Required method for Designer support - do not modify
/// the contents of this method with the code editor.
/// </summary>
private void InitializeComponent()
{
    this.openFileDialogZdor = new System.Windows.Forms.OpenFileDialog();
    this.openFileDialogBoln = new System.Windows.Forms.OpenFileDialog();
    this.textPathZdor = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.label1 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.butSelZdor = new System.Windows.Forms.Button();
    this.label2 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textPathBoln = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.butSelBoln = new System.Windows.Forms.Button();
    this.butLoad1 = new System.Windows.Forms.Button();
    this.butLoad2 = new System.Windows.Forms.Button();
    this.label3 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.label4 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.label6 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.butCntKoef = new System.Windows.Forms.Button();
    this.label8 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textXi = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.panel1 = new System.Windows.Forms.Panel();
    this.label5 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.butReGroup = new System.Windows.Forms.Button();
    this.groupBox1 = new System.Windows.Forms.GroupBox();
    this.butGrRRmin = new System.Windows.Forms.Button();
    this.butGrRRmax = new System.Windows.Forms.Button();
    this.textMax = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.butGrSameAl = new System.Windows.Forms.Button();
    this.label7 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textPhi = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.richText = new System.Windows.Forms.RichTextBox();
    this.label9 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.label10 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.label11 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textC = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.label12 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textZd = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.label13 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textBol = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.label14 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textTot = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.label15 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textGr = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.label16 = new System.Windows.Forms.Label();
    this.textP = new System.Windows.Forms.TextBox();
    this.menuStrip1 = new System.Windows.Forms.MenuStrip();
    this.FileToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
    this.SaveResToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
    this.VisualToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
    this.DiagToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
    this.ZdToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
    this.BolToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
```

```
this.SprToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
this.HelpToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
this.AboutToolStripMenuItem = new System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem();
this.saveFileRes = new System.Windows.Forms.SaveFileDialog();
this.label17 = new System.Windows.Forms.Label();
this.label18 = new System.Windows.Forms.Label();
this.label19 = new System.Windows.Forms.Label();
this.textKa = new System.Windows.Forms.TextBox();
this.label20 = new System.Windows.Forms.Label();
this.label21 = new System.Windows.Forms.Label();
this.label22 = new System.Windows.Forms.Label();
this.butLoad3 = new System.Windows.Forms.Button();
this.labelData = new System.Windows.Forms.Label();
this.groupBox1.SuspendLayout();
this.menuStrip1.SuspendLayout();
this.SuspendLayout();
//
// openFileDialogZdor
//
this.openFileDialogZdor.FileName = "openFileDialog1";
//
// openFileDialogBoln
//
this.openFileDialogBoln.FileName = "openFileDialog1";
//
// textPathZdor
//
this.textPathZdor.Location = new System.Drawing.Point(136, 52);
this.textPathZdor.Name = "textPathZdor";
this.textPathZdor.Size = new System.Drawing.Size(325, 20);
this.textPathZdor.TabIndex = 0;
this.textPathZdor.Text = "D:\\study\\diplom\\RaschXi\\irGene 1.1\\Здоровые.xls";
//
// label1
//
this.label1.AutoSize = true;
this.label1.Location = new System.Drawing.Point(12, 55);
this.label1.Name = "label1";
this.label1.Size = new System.Drawing.Size(118, 13);
this.label1.TabIndex = 1;
this.label1.Text = "Данные по здоровым";
//
// butSelZdor
//
this.butSelZdor.Location = new System.Drawing.Point(467, 50);
this.butSelZdor.Name = "butSelZdor";
this.butSelZdor.Size = new System.Drawing.Size(99, 23);
this.butSelZdor.TabIndex = 2;
this.butSelZdor.Text = "Выбрать";
this.butSelZdor.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butSelZdor.Click += new System.EventHandler(this.butSelZdor_Click);
//
// label2
//
this.label2.AutoSize = true;
this.label2.Location = new System.Drawing.Point(12, 76);
this.label2.Name = "label2";
this.label2.Size = new System.Drawing.Size(112, 13);
this.label2.TabIndex = 1;
this.label2.Text = "Данные по больным";
//
// textPathBoln
```

```
//
this.textPathBoln.Location = new System.Drawing.Point(136, 73);
this.textPathBoln.Name = "textPathBoln";
this.textPathBoln.Size = new System.Drawing.Size(325, 20);
this.textPathBoln.TabIndex = 0;
this.textPathBoln.Text = "D:\\study\\diplom\\RaschXi\\irGene 1.1\\Больные.xls";
//
// butSelBoln
//
this.butSelBoln.Location = new System.Drawing.Point(467, 71);
this.butSelBoln.Name = "butSelBoln";
this.butSelBoln.Size = new System.Drawing.Size(99, 23);
this.butSelBoln.TabIndex = 3;
this.butSelBoln.Text = "Выбрать";
this.butSelBoln.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butSelBoln.Click += new System.EventHandler(this.butSelBoln_Click);
//
// butLoad1
//
this.butLoad1.Location = new System.Drawing.Point(623, 34);
this.butLoad1.Name = "butLoad1";
this.butLoad1.Size = new System.Drawing.Size(203, 23);
this.butLoad1.TabIndex = 4;
this.butLoad1.Text = "Загрузить с учетом 1 аллеля";
this.butLoad1.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butLoad1.Click += new System.EventHandler(this.butLoad1_Click);
//
// butLoad2
//
this.butLoad2.Location = new System.Drawing.Point(623, 60);
this.butLoad2.Name = "butLoad2";
this.butLoad2.Size = new System.Drawing.Size(203, 23);
this.butLoad2.TabIndex = 5;
this.butLoad2.Text = "Загрузить с учетом аллельной пары";
this.butLoad2.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butLoad2.Click += new System.EventHandler(this.butLoad2_Click);
//
// label3
//
this.label3.AutoSize = true;
this.label3.Location = new System.Drawing.Point(12, 115);
this.label3.Name = "label3";
this.label3.Size = new System.Drawing.Size(83, 13);
this.label3.TabIndex = 6;
this.label3.Text = "Наименование";
//
// label4
//
this.label4.AutoSize = true;
this.label4.Location = new System.Drawing.Point(12, 169);
this.label4.Name = "label4";
this.label4.Size = new System.Drawing.Size(94, 13);
this.label4.TabIndex = 7;
this.label4.Text = "Здоровые кол-во";
//
// label6
//
this.label6.AutoSize = true;
this.label6.Location = new System.Drawing.Point(12, 189);
this.label6.Name = "label6";
this.label6.Size = new System.Drawing.Size(88, 13);
this.label6.TabIndex = 7;
```

```
this.label6.Text = "Больные кол-во";
//
// butCntKoef
//
this.butCntKoef.Location = new System.Drawing.Point(653, 328);
this.butCntKoef.Name = "butCntKoef";
this.butCntKoef.Size = new System.Drawing.Size(173, 23);
this.butCntKoef.TabIndex = 10;
this.butCntKoef.Text = "Рассчитать коэффициенты";
this.butCntKoef.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butCntKoef.Click += new System.EventHandler(this.butCntKoef_Click);
//
// label8
//
this.label8.AutoSize = true;
this.label8.Location = new System.Drawing.Point(665, 360);
this.label8.Name = "label8";
this.label8.Size = new System.Drawing.Size(16, 13);
this.label8.TabIndex = 11;
this.label8.Text = "Xi";
//
// textXi
//
this.textXi.Location = new System.Drawing.Point(706, 357);
this.textXi.Name = "textXi";
this.textXi.Size = new System.Drawing.Size(95, 20);
this.textXi.TabIndex = 12;
//
// panel1
//
this.panel1.AutoScroll = true;
this.panel1.Location = new System.Drawing.Point(136, 115);
this.panel1.Name = "panel1";
this.panel1.Size = new System.Drawing.Size(690, 204);
this.panel1.TabIndex = 15;
//
// label5
//
this.label5.AutoSize = true;
this.label5.Location = new System.Drawing.Point(12, 142);
this.label5.Name = "label5";
this.label5.Size = new System.Drawing.Size(42, 13);
this.label5.TabIndex = 16;
this.label5.Text = "Группа";
//
// butReGroup
//
this.butReGroup.Location = new System.Drawing.Point(18, 351);
this.butReGroup.Name = "butReGroup";
this.butReGroup.Size = new System.Drawing.Size(175, 23);
this.butReGroup.TabIndex = 17;
this.butReGroup.Text = "Перегруппировать";
this.butReGroup.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butReGroup.Click += new System.EventHandler(this.butReGroup_Click);
//
// groupBox1
//
this.groupBox1.Controls.Add(this.butGrRRmin);
this.groupBox1.Controls.Add(this.butGrRRmax);
this.groupBox1.Controls.Add(this.textMax);
this.groupBox1.Controls.Add(this.butGrSameAl);
this.groupBox1.Location = new System.Drawing.Point(213, 366);
```

```
this.groupBox1.Name = "groupBox1";
this.groupBox1.Size = new System.Drawing.Size(438, 103);
this.groupBox1.TabIndex = 18;
this.groupBox1.TabStop = false;
this.groupBox1.Text = "Функции группировки";
//
// butGrRRmin
//
this.butGrRRmin.Location = new System.Drawing.Point(6, 103);
this.butGrRRmin.Name = "butGrRRmin";
this.butGrRRmin.Size = new System.Drawing.Size(365, 23);
this.butGrRRmin.TabIndex = 4;
this.butGrRRmin.Text = "Группировка по min относительного риска";
this.butGrRRmin.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butGrRRmin.Click += new System.EventHandler(this.butGrRRmin_Click);
//
// butGrRRmax
//
this.butGrRRmax.Location = new System.Drawing.Point(6, 75);
this.butGrRRmax.Name = "butGrRRmax";
this.butGrRRmax.Size = new System.Drawing.Size(365, 23);
this.butGrRRmax.TabIndex = 3;
this.butGrRRmax.Text = "Группировка по max относительного риска";
this.butGrRRmax.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butGrRRmax.Click += new System.EventHandler(this.butGrRR_Click);
//
// textMax
//
this.textMax.Location = new System.Drawing.Point(377, 77);
this.textMax.Name = "textMax";
this.textMax.Size = new System.Drawing.Size(55, 20);
this.textMax.TabIndex = 2;
this.textMax.Text = "1";
//
// butGrSameAl
//
this.butGrSameAl.Location = new System.Drawing.Point(6, 46);
this.butGrSameAl.Name = "butGrSameAl";
this.butGrSameAl.Size = new System.Drawing.Size(426, 23);
this.butGrSameAl.TabIndex = 0;
this.butGrSameAl.Text = "Группировка по гомозиготности";
this.butGrSameAl.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butGrSameAl.Click += new System.EventHandler(this.butGrSameAl_Click);
//
// label7
//
this.label7.AutoSize = true;
this.label7.Location = new System.Drawing.Point(665, 383);
this.label7.Name = "label7";
this.label7.Size = new System.Drawing.Size(22, 13);
this.label7.TabIndex = 19;
this.label7.Text = "Phi";
//
// textPhi
//
this.textPhi.Location = new System.Drawing.Point(706, 379);
this.textPhi.Name = "textPhi";
this.textPhi.Size = new System.Drawing.Size(95, 20);
this.textPhi.TabIndex = 20;
//
// richText
//
```

```
this.richText.Location = new System.Drawing.Point(18, 380);
this.richText.Name = "richText";
this.richText.Size = new System.Drawing.Size(175, 89);
this.richText.TabIndex = 21;
this.richText.Text = "";
//
// label9
//
this.label9.AutoSize = true;
this.label9.Font = new System.Drawing.Font("Microsoft Sans Serif",
6.25F, System.Drawing.FontStyle.Regular, System.Drawing.GraphicsUnit.Point,
((byte)(204)));
this.label9.Location = new System.Drawing.Point(677, 354);
this.label9.Name = "label9";
this.label9.Size = new System.Drawing.Size(10, 12);
this.label9.TabIndex = 22;
this.label9.Text = "2";
//
// label10
//
this.label10.AutoSize = true;
this.label10.Font = new System.Drawing.Font("Microsoft Sans Serif",
6.25F, System.Drawing.FontStyle.Regular, System.Drawing.GraphicsUnit.Point, ((byte)(204)));
this.label10.Location = new System.Drawing.Point(683, 377);
this.label10.Name = "label10";
this.label10.Size = new System.Drawing.Size(10, 12);
this.label10.TabIndex = 23;
this.label10.Text = "2";
//
// label11
//
this.label11.AutoSize = true;
this.label11.Location = new System.Drawing.Point(665, 403);
this.label11.Name = "label11";
this.label11.Size = new System.Drawing.Size(14, 13);
this.label11.TabIndex = 24;
this.label11.Text = "C";
//
// textC
//
this.textC.Location = new System.Drawing.Point(706, 400);
this.textC.Name = "textC";
this.textC.Size = new System.Drawing.Size(95, 20);
this.textC.TabIndex = 25;
//
// label12
//
this.label12.AutoSize = true;
this.label12.Location = new System.Drawing.Point(15, 328);
this.label12.Name = "label12";
this.label12.Size = new System.Drawing.Size(57, 13);
this.label12.TabIndex = 26;
this.label12.Text = "Здоровых";
//
// textZd
//
this.textZd.Location = new System.Drawing.Point(70, 325);
this.textZd.Name = "textZd";
this.textZd.Size = new System.Drawing.Size(63, 20);
this.textZd.TabIndex = 27;
//
// label13
```

```
//
this.label13.AutoSize = true;
this.label13.Location = new System.Drawing.Point(156, 328);
this.label13.Name = "label13";
this.label13.Size = new System.Drawing.Size(51, 13);
this.label13.TabIndex = 26;
this.label13.Text = "Больных";
//
// textBol
//
this.textBol.Location = new System.Drawing.Point(204, 325);
this.textBol.Name = "textBol";
this.textBol.Size = new System.Drawing.Size(63, 20);
this.textBol.TabIndex = 27;
//
// label14
//
this.label14.AutoSize = true;
this.label14.Location = new System.Drawing.Point(290, 328);
this.label14.Name = "label14";
this.label14.Size = new System.Drawing.Size(37, 13);
this.label14.TabIndex = 26;
this.label14.Text = "Всего";
//
// textTot
//
this.textTot.Location = new System.Drawing.Point(324, 325);
this.textTot.Name = "textTot";
this.textTot.Size = new System.Drawing.Size(63, 20);
this.textTot.TabIndex = 27;
//
// label15
//
this.label15.AutoSize = true;
this.label15.Location = new System.Drawing.Point(412, 328);
this.label15.Name = "label15";
this.label15.Size = new System.Drawing.Size(36, 13);
this.label15.TabIndex = 26;
this.label15.Text = "Групп";
//
// textGr
//
this.textGr.BackColor = System.Drawing.SystemColors.Window;
this.textGr.Location = new System.Drawing.Point(445, 325);
this.textGr.Name = "textGr";
this.textGr.Size = new System.Drawing.Size(63, 20);
this.textGr.TabIndex = 27;
//
// label16
//
this.label16.AutoSize = true;
this.label16.Location = new System.Drawing.Point(665, 424);
this.label16.Name = "label16";
this.label16.Size = new System.Drawing.Size(14, 13);
this.label16.TabIndex = 28;
this.label16.Text = "P";
//
// textP
//
this.textP.Location = new System.Drawing.Point(706, 421);
this.textP.Name = "textP";
this.textP.Size = new System.Drawing.Size(95, 20);
```

```
this.textP.TabIndex = 29;
//
// menuStrip1
//
this.menuStrip1.Items.AddRange(new System.Windows.Forms.ToolStripItem[] {
this.FileToolStripMenuItem,
this.VisualToolStripMenuItem,
this.SprToolStripMenuItem});
this.menuStrip1.Location = new System.Drawing.Point(0, 0);
this.menuStrip1.Name = "menuStrip1";
this.menuStrip1.Size = new System.Drawing.Size(851, 24);
this.menuStrip1.TabIndex = 30;
this.menuStrip1.Text = "menuStrip1";
//
// FileToolStripMenuItem
//
this.FileToolStripMenuItem.DropDownItems.AddRange(new System.Windows.
Forms.ToolStripItem[] {
this.SaveResToolStripMenuItem});
this.FileToolStripMenuItem.Name = "FileToolStripMenuItem";
this.FileToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(45, 20);
this.FileToolStripMenuItem.Text = "Файл";
//
// SaveResToolStripMenuItem
//
this.SaveResToolStripMenuItem.Name = "SaveResToolStripMenuItem";
this.SaveResToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(196, 22);
this.SaveResToolStripMenuItem.Text = "Сохранить результат";
this.SaveResToolStripMenuItem.Click += new System.EventHandler(this.
SaveResToolStripMenuItem_Click);
//
// VisualToolStripMenuItem
//
this.VisualToolStripMenuItem.DropDownItems.AddRange(new System.Windows.
Forms.ToolStripItem[] {
this.DiagToolStripMenuItem});
this.VisualToolStripMenuItem.Name = "VisualToolStripMenuItem";
this.VisualToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(89, 20);
this.VisualToolStripMenuItem.Text = "Визуализация";
//
// DiagToolStripMenuItem
//
this.DiagToolStripMenuItem.DropDownItems.AddRange(new System.Windows.
Forms.ToolStripItem[] {
this.ZdToolStripMenuItem,
this.BolToolStripMenuItem});
this.DiagToolStripMenuItem.Name = "DiagToolStripMenuItem";
this.DiagToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(196, 22);
this.DiagToolStripMenuItem.Text = "Построить диаграмму";
//
// ZdToolStripMenuItem
//
this.ZdToolStripMenuItem.Name = "ZdToolStripMenuItem";
this.ZdToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(136, 22);
this.ZdToolStripMenuItem.Text = "Здоровые";
this.ZdToolStripMenuItem.Click += new System.EventHandler(this.
ZdToolStripMenuItem_Click);
//
// BolToolStripMenuItem
//
this.BolToolStripMenuItem.Name = "BolToolStripMenuItem";
this.BolToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(136, 22);
```

```
this.BolToolStripMenuItem.Text = "Больные";
this.BolToolStripMenuItem.Click += new System.EventHandler(this.
BolToolStripMenuItem_Click);
//
// SprToolStripMenuItem
//
this.SprToolStripMenuItem.DropDownItems.AddRange(new System.Windows.Forms.
ToolStripItem[] {
this.HelpToolStripMenuItem,
this.AboutToolStripMenuItem});
this.SprToolStripMenuItem.Name = "SprToolStripMenuItem";
this.SprToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(62, 20);
this.SprToolStripMenuItem.Text = "Справка";
//
// HelpToolStripMenuItem
//
this.HelpToolStripMenuItem.Name = "HelpToolStripMenuItem";
this.HelpToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(149, 22);
this.HelpToolStripMenuItem.Text = "Помощь";
this.HelpToolStripMenuItem.Click += new System.EventHandler(this.
HelpToolStripMenuItem_Click);
//
// AboutToolStripMenuItem
//
this.AboutToolStripMenuItem.Name = "AboutToolStripMenuItem";
this.AboutToolStripMenuItem.Size = new System.Drawing.Size(149, 22);
this.AboutToolStripMenuItem.Text = "О программе";
this.AboutToolStripMenuItem.Click += new System.EventHandler(this.
AboutToolStripMenuItem_Click);
//
// label17
//
this.label17.AutoSize = true;
this.label17.Location = new System.Drawing.Point(12, 259);
this.label17.Name = "label17";
this.label17.Size = new System.Drawing.Size(93, 13);
this.label17.TabIndex = 31;
this.label17.Text = "Относ. риск (RR)";
//
// label18
//
this.label18.AutoSize = true;
this.label18.Location = new System.Drawing.Point(12, 282);
this.label18.Name = "label18";
this.label18.Size = new System.Drawing.Size(122, 13);
this.label18.TabIndex = 32;
this.label18.Text = "95% доверит. инт. (RR)";
//
// label19
//
this.label19.AutoSize = true;
this.label19.Location = new System.Drawing.Point(665, 447);
this.label19.Name = "label19";
this.label19.Size = new System.Drawing.Size(14, 13);
this.label19.TabIndex = 33;
this.label19.Text = "K";
//
// textKa
//
this.textKa.Location = new System.Drawing.Point(706, 444);
this.textKa.Name = "textKa";
this.textKa.Size = new System.Drawing.Size(95, 20);
```

```
this.textKa.TabIndex = 29;
//
// label20
//
this.label20.AutoSize = true;
this.label20.Location = new System.Drawing.Point(677, 452);
this.label20.Name = "label20";
this.label20.Size = new System.Drawing.Size(13, 13);
this.label20.TabIndex = 34;
this.label20.Text = "a";
//
// label21
//
this.label21.AutoSize = true;
this.label21.Location = new System.Drawing.Point(12, 213);
this.label21.Name = "label21";
this.label21.Size = new System.Drawing.Size(100, 13);
this.label21.TabIndex = 7;
this.label21.Text = "Здоровые частота";
//
// label22
//
this.label22.AutoSize = true;
this.label22.Location = new System.Drawing.Point(12, 233);
this.label22.Name = "label22";
this.label22.Size = new System.Drawing.Size(94, 13);
this.label22.TabIndex = 7;
this.label22.Text = "Больные частота";
//
// butLoad3
//
this.butLoad3.Location = new System.Drawing.Point(623, 86);
this.butLoad3.Name = "butLoad3";
this.butLoad3.Size = new System.Drawing.Size(203, 23);
this.butLoad3.TabIndex = 35;
this.butLoad3.Text = "Загрузить с учетом гаплотипа";
this.butLoad3.UseVisualStyleBackColor = true;
this.butLoad3.Click += new System.EventHandler(this.butLoad3_Click);
//
// labelData
//
this.labelData.AutoSize = true;
this.labelData.Location = new System.Drawing.Point(136, 97);
this.labelData.Name = "labelData";
this.labelData.Size = new System.Drawing.Size(0, 13);
this.labelData.TabIndex = 36;
//
// Form1
//
this.AutoScaleDimensions = new System.Drawing.SizeF(6F, 13F);
this.AutoScaleMode = System.Windows.Forms.AutoScaleMode.Font;
this.ClientSize = new System.Drawing.Size(851, 488);
this.Controls.Add(this.labelData);
this.Controls.Add(this.butLoad3);
this.Controls.Add(this.label20);
this.Controls.Add(this.label19);
this.Controls.Add(this.label18);
this.Controls.Add(this.label17);
this.Controls.Add(this.textKa);
this.Controls.Add(this.textP);
this.Controls.Add(this.label16);
this.Controls.Add(this.textGr);
```

```
    this.Controls.Add(this.label15);
    this.Controls.Add(this.textTot);
    this.Controls.Add(this.label14);
    this.Controls.Add(this.textBol);
    this.Controls.Add(this.label13);
    this.Controls.Add(this.textZd);
    this.Controls.Add(this.label12);
    this.Controls.Add(this.textC);
    this.Controls.Add(this.label11);
    this.Controls.Add(this.label10);
    this.Controls.Add(this.label9);
    this.Controls.Add(this.richText);
    this.Controls.Add(this.textPhi);
    this.Controls.Add(this.label7);
    this.Controls.Add(this.groupBox1);
    this.Controls.Add(this.butReGroup);
    this.Controls.Add(this.label5);
    this.Controls.Add(this.panel1);
    this.Controls.Add(this.textXi);
    this.Controls.Add(this.label8);
    this.Controls.Add(this.butCntKoef);
    this.Controls.Add(this.label22);
    this.Controls.Add(this.label6);
    this.Controls.Add(this.label21);
    this.Controls.Add(this.label4);
    this.Controls.Add(this.label3);
    this.Controls.Add(this.butLoad2);
    this.Controls.Add(this.butLoad1);
    this.Controls.Add(this.butSelBoln);
    this.Controls.Add(this.butSelZdor);
    this.Controls.Add(this.label2);
    this.Controls.Add(this.label1);
    this.Controls.Add(this.textPathZdor);
    this.Controls.Add(this.menuStrip1);
    this.Controls.Add(this.textPathBoln);
    this.MainMenuStrip = this.menuStrip1;
    this.Name = "Form1";
    this.Text = "irGene 1.0 Анализ популяционно-генетических данных
    в иммунологии";
    this.groupBox1.ResumeLayout(false);
    this.groupBox1.PerformLayout();
    this.menuStrip1.ResumeLayout(false);
    this.menuStrip1.PerformLayout();
    this.ResumeLayout(false);
    this.PerformLayout();
}
#endregion
private System.Windows.Forms.OpenFileDialog openFileDialogZdor;
private System.Windows.Forms.OpenFileDialog openFileDialogBoln;
private System.Windows.Forms.TextBox textPathZdor;
private System.Windows.Forms.Label label1;
private System.Windows.Forms.Button butSelZdor;
private System.Windows.Forms.Label label2;
private System.Windows.Forms.TextBox textPathBoln;
private System.Windows.Forms.Button butSelBoln;
private System.Windows.Forms.Button butLoad1;
private System.Windows.Forms.Button butLoad2;
private System.Windows.Forms.Label label3;
private System.Windows.Forms.Label label4;
private System.Windows.Forms.Label label6;
private System.Windows.Forms.Button butCntKoef;
private System.Windows.Forms.Label label8;
```

```
        private System.Windows.Forms.TextBox textXi;
        private System.Windows.Forms.Panel panel1;
        private System.Windows.Forms.Label label5;
        private System.Windows.Forms.Button butReGroup;
        private System.Windows.Forms.GroupBox groupBox1;
        private System.Windows.Forms.Button butGrSameAl;
        private System.Windows.Forms.TextBox textMax;
        private System.Windows.Forms.Label label7;
        private System.Windows.Forms.TextBox textPhi;
        private System.Windows.Forms.RichTextBox richText;
        private System.Windows.Forms.Label label9;
        private System.Windows.Forms.Label label10;
        private System.Windows.Forms.Label label11;
        private System.Windows.Forms.TextBox textC;
        private System.Windows.Forms.Label label12;
        private System.Windows.Forms.TextBox textZd;
        private System.Windows.Forms.Label label13;
        private System.Windows.Forms.TextBox textBol;
        private System.Windows.Forms.Label label14;
        private System.Windows.Forms.TextBox textTot;
        private System.Windows.Forms.Label label15;
        private System.Windows.Forms.TextBox textGr;
        private System.Windows.Forms.Label label16;
        private System.Windows.Forms.TextBox textP;
        private System.Windows.Forms.MenuStrip menuStrip1;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem FileToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem SaveResToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.SaveFileDialog saveFileRes;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem VisualToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem DiagToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem ZdToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem BolToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.Button butGrRRmax;
        private System.Windows.Forms.Label label17;
        private System.Windows.Forms.Label label18;
        private System.Windows.Forms.Label label19;
        private System.Windows.Forms.TextBox textKa;
        private System.Windows.Forms.Label label20;
        private System.Windows.Forms.Button butGrRRmin;
        private System.Windows.Forms.Label label21;
        private System.Windows.Forms.Label label22;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem SprToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem HelpToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.ToolStripMenuItem AboutToolStripMenuItem;
        private System.Windows.Forms.Button butLoad3;
        private System.Windows.Forms.Label labelData;
    }
}
```

8.2 Интерфейс построения диаграмм (Form2.cs, Form2.Designer.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.ComponentModel; using
System.Data; using System.Drawing; using System.Text; using System.Windows.Forms;

namespace RaschXi
{
    public partial class Form2 : Form
    {
        public int KolElem, TypeNeed;
        public Raw[] Sequence;
        public bool isGroup;
        public int FWidth, FHeight, MaxVal, MaxInd;
```

```
public Form2(Raw [] SequenceIn,int KolElemIn,int TypeNeedIn)
{
    TypeNeed = TypeNeedIn;
    KolElem = KolElemIn;
    Sequence = new Raw[KolElem];
    isGroup = false;
    MaxVal = 0;
    for (int i = 0; i < KolElem; i++)
    {
        Sequence[i].Group = SequenceIn[i].Group;
        Sequence[i].FirstVal = SequenceIn[i].FirstVal;
        Sequence[i].SecondVal = SequenceIn[i].SecondVal;
        Sequence[i].Name = SequenceIn[i].Name;
        if (Sequence[i].Group > 1) isGroup = true;
        if (TypeNeed == 0)
        {
            if (Sequence[i].FirstVal > MaxVal)
            {
                MaxVal = Sequence[i].FirstVal;
                MaxInd = i;
            }
        }
        if (TypeNeed == 1)
        {
            if (Sequence[i].SecondVal > MaxVal)
            {
                MaxVal = Sequence[i].SecondVal;
                MaxInd = i;
            }
        }
    }
    InitializeComponent();
    //MessageBox.Show(Sequence[1].Name);
}
protected override void OnPaint(PaintEventArgs e)
{
    try
    {
        int WidthAll, HeightAll = 0;
        bool isChet;
        FWidth = this.Size.Width;
        FHeight = this.Size.Height;
        //base.OnPaint(e);
        Pen pen = new Pen(Color.Black);
        SolidBrush solidR = new SolidBrush(Color.Red);
        SolidBrush solidG = new SolidBrush(Color.Green);
        //e.Graphics.FillRectangle(solid, 10, 110, 390, 90);
        //e.Graphics.DrawRectangle(pen, 10, 110, 390, 90);
        e.Graphics.DrawLine(pen, 60, FHeight - 100, 60, 30);
        e.Graphics.DrawLine(pen, 60, FHeight - 100, FWidth - 100, FHeight - 100);
        WidthAll = Convert.ToInt32(Math.Round(Convert.ToDouble(FWidth - 160) /
        Convert.ToDouble(KolElem)));
        //e.Graphics.FillRectangle(solid, 60, FHeight - 100 - 300, WidthAll, 300);
        isChet = false;
        for (int i = 0; i < KolElem; i++)
        {
            if (TypeNeed == 0) HeightAll = Convert.ToInt32((double)(FHeight - 130) /
            (double)MaxVal * (double)Sequence[i].FirstVal);
            if (TypeNeed == 1) HeightAll = Convert.ToInt32((double)(FHeight - 130) /
            (double)MaxVal * (double)Sequence[i].SecondVal);
            if (isChet) e.Graphics.FillRectangle(solidR, 60 + i * WidthAll, FHeight -
            100 - HeightAll, WidthAll, HeightAll);
```

```
                    else e.Graphics.FillRectangle(solidG, 60 + i * WidthAll, FHeight - 100 -
                    HeightAll, WidthAll, HeightAll);
                    isChet = !isChet;
                    if (i == MaxInd)
                    {
                        System.Windows.Forms.Label labelMaxX, labelMaxY;
                        labelMaxX = new Label();
                        labelMaxX.AutoSize = true;
                        labelMaxX.Location = new System.Drawing.Point(60 + i * WidthAll,
                        FHeight - 80);
                        labelMaxX.Name = "labelMaxX";
                        labelMaxX.Size = new System.Drawing.Size(37, 13);
                        if (!isGroup) labelMaxX.Text = Sequence[i].Name;
                        else labelMaxX.Text = "Гр. "+Convert.ToString(Sequence[i].Group);
                        Controls.Add(labelMaxX);
                        labelMaxY = new Label();
                        labelMaxY.AutoSize = true;
                        labelMaxY.Location = new System.Drawing.Point(20, 35);
                        labelMaxY.Name = "labelMaxY";
                        labelMaxY.Size = new System.Drawing.Size(37, 13);
                        if (TypeNeed == 0) labelMaxY.Text = Convert.ToString(Sequence[i].
                        FirstVal);
                        if (TypeNeed == 1) labelMaxY.Text = Convert.ToString(Sequence[i].
                        SecondVal);
                        Controls.Add(labelMaxY);
                    }
                }
            }
            catch { }
        }
    }
}

namespace RaschXi
{
    partial class Form2
    {
        /// <summary>
        /// Required designer variable.
        /// </summary>
        private System.ComponentModel.IContainer components = null;
        /// <summary>
        /// Clean up any resources being used.
        /// </summary>
        /// <param name="disposing">true if managed resources should be disposed; otherwise,
        false.</param>
        protected override void Dispose(bool disposing)
        {
            if (disposing && (components != null))
            {
                components.Dispose();
            }
            base.Dispose(disposing);
        }
        #region Windows Form Designer generated code
        /// <summary>
        /// Required method for Designer support - do not modify
        /// the contents of this method with the code editor.
        /// </summary>
        private void InitializeComponent()
        {
            this.SuspendLayout();
```

```
            //
            // Form2
            //
            this.AutoScaleDimensions = new System.Drawing.SizeF(6F, 13F);
            this.AutoScaleMode = System.Windows.Forms.AutoScaleMode.Font;
            this.ClientSize = new System.Drawing.Size(842, 416);
            this.Name = "Form2";
            this.Text = "Диаграмма";
            this.ResumeLayout(false);
        }
        #endregion
    }
}
```

8.3 Интерфейс “О программе” (About.cs, About.Designer.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.ComponentModel; using
System.Data; using System.Drawing; using System.Text; using System.Windows.Forms;

namespace RaschXi
{
    public partial class About : Form
    {
        public About()
        {
            InitializeComponent();
        }
    }
}

namespace RaschXi
{
    partial class About
    {
        /// <summary>
        /// Required designer variable.
        /// </summary>
        private System.ComponentModel.IContainer components = null;
        /// <summary>
        /// Clean up any resources being used.
        /// </summary>
        /// <param name="disposing">true if managed resources should be disposed; otherwise,
        false.</param>
        protected override void Dispose(bool disposing)
        {
            if (disposing && (components != null))
            {
                components.Dispose();
            }
            base.Dispose(disposing);
        }
        #region Windows Form Designer generated code
        /// <summary>
        /// Required method for Designer support - do not modify
        /// the contents of this method with the code editor.
        /// </summary>
        private void InitializeComponent()
        {
            System.ComponentModel.ComponentResourceManager resources = new
            System.ComponentModel.ComponentResourceManager(typeof(About));
            this.richTextBox1 = new System.Windows.Forms.RichTextBox();
            this.SuspendLayout();
```

```
            //
            // richTextBox1
            //
            this.richTextBox1.Location = new System.Drawing.Point(12, 12);
            this.richTextBox1.Name = "richTextBox1";
            this.richTextBox1.ReadOnly = true;
            this.richTextBox1.Size = new System.Drawing.Size(542, 209);
            this.richTextBox1.TabIndex = 0;
            this.richTextBox1.Text = resources.GetString("richTextBox1.Text");
            //
            // About
            //
            this.AutoScaleDimensions = new System.Drawing.SizeF(6F, 13F);
            this.AutoScaleMode = System.Windows.Forms.AutoScaleMode.Font;
            this.ClientSize = new System.Drawing.Size(566, 233);
            this.Controls.Add(this.richTextBox1);
            this.Name = "About";
            this.Text = "О программе";
            this.ResumeLayout(false);
        }
        #endregion
        private System.Windows.Forms.RichTextBox richTextBox1;
    }
}
```

8.4 Интерфейс выбора одиночного гена (FormCheckSingle.cs, FormCheckSingle.Designer.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.ComponentModel; using
System.Data; using System.Drawing; using System.Text; using System.Windows.Forms;

namespace RaschXi
{
    public partial class FormCheckSingle : Form
    {
        public static int NumCheckedCur;
        public FormCheckSingle(string [] GenMas)
        {
            InitializeComponent();
            for (int i = 0; i < GenMas.Length; i++) listBox1.Items.Add(GenMas[i]);
        }
        private void butOK_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            NumCheckedCur = listBox1.SelectedIndex;
            this.Close();
        }
    }
}

namespace RaschXi
{
    partial class FormCheckSingle
    {
        /// <summary>
        /// Required designer variable.
        /// </summary>
        private System.ComponentModel.IContainer components = null;
        /// <summary>
        /// Clean up any resources being used.
        /// </summary>
        /// <param name="disposing">true if managed resources should be disposed;
```

```
        otherwise, false.</param>
        protected override void Dispose(bool disposing)
        {
            if (disposing && (components != null))
            {
                components.Dispose();
            }
            base.Dispose(disposing);
        }
        #region Windows Form Designer generated code
        /// <summary>
        /// Required method for Designer support - do not modify
        /// the contents of this method with the code editor.
        /// </summary>
        private void InitializeComponent()
        {
            this.listBox1 = new System.Windows.Forms.ListBox();
            this.butOK = new System.Windows.Forms.Button();
            this.SuspendLayout();
            //
            // listBox1
            //
            this.listBox1.FormattingEnabled = true;
            this.listBox1.Location = new System.Drawing.Point(12, 12);
            this.listBox1.Name = "listBox1";
            this.listBox1.Size = new System.Drawing.Size(214, 212);
            this.listBox1.TabIndex = 0;
            //
            // butOK
            //
            this.butOK.Location = new System.Drawing.Point(56, 230);
            this.butOK.Name = "butOK";
            this.butOK.Size = new System.Drawing.Size(127, 23);
            this.butOK.TabIndex = 1;
            this.butOK.Text = "Продолжить";
            this.butOK.UseVisualStyleBackColor = true;
            this.butOK.Click += new System.EventHandler(this.butOK_Click);
            //
            // FormCheckSingle
            //
            this.AutoScaleDimensions = new System.Drawing.SizeF(6F, 13F);
            this.AutoScaleMode = System.Windows.Forms.AutoScaleMode.Font;
            this.ClientSize = new System.Drawing.Size(238, 261);
            this.Controls.Add(this.butOK);
            this.Controls.Add(this.listBox1);
            this.Name = "FormCheckSingle";
            this.Text = "Выберите ген";
            this.ResumeLayout(false);
        }
        #endregion
        private System.Windows.Forms.ListBox listBox1;
        private System.Windows.Forms.Button butOK;
    }
}
```

8.5 Интерфейс множественного выбора (FormCheckMulti.cs, FormCheckMulti.Designer.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.ComponentModel; using
System.Data; using System.Drawing; using System.Text; using System.Windows.Forms;
```

```
namespace RaschXi
{
    public partial class FormCheckMulti : Form
    {
        public static bool [] CheckedGenes;
        int KolSelGen;
        public FormCheckMulti(string[] GenMas)
        {
            InitializeComponent();
            checkedListBox1.CheckOnClick = true;
            for (int i = 0; i < GenMas.Length; i++) checkedListBox1.Items.Add(GenMas[i]);
            CheckedGenes = new bool[GenMas.Length];
            for (int i = 0; i < GenMas.Length; i++) CheckedGenes[i] = false;
        }
        private void butOK_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            KolSelGen = checkedListBox1.CheckedItems.Count;
            for (int i = 0; i < KolSelGen; i++)
            {
                CheckedGenes[checkedListBox1.CheckedIndices[i]] = true;
            }
            this.Close();
        }
    }
}

namespace RaschXi
{
    partial class FormCheckMulti
    {
        /// <summary>
        /// Required designer variable.
        /// </summary>
        private System.ComponentModel.IContainer components = null;
        /// <summary>
        /// Clean up any resources being used.
        /// </summary>
        /// <param name="disposing">true if managed resources should be disposed;
        otherwise, false.</param>
        protected override void Dispose(bool disposing)
        {
            if (disposing && (components != null))
            {
                components.Dispose();
            }
            base.Dispose(disposing);
        }
        #region Windows Form Designer generated code
        /// <summary>
        /// Required method for Designer support - do not modify
        /// the contents of this method with the code editor.
        /// </summary>
        private void InitializeComponent()
        {
            this.checkedListBox1 = new System.Windows.Forms.CheckedListBox();
            this.butOK = new System.Windows.Forms.Button();
            this.SuspendLayout();
            //
            // checkedListBox1
            //
            this.checkedListBox1.FormattingEnabled = true;
            this.checkedListBox1.Location = new System.Drawing.Point(12, 12);
```

```
            this.checkedListBox1.Name = "checkedListBox1";
            this.checkedListBox1.Size = new System.Drawing.Size(214, 214);
            this.checkedListBox1.TabIndex = 0;
            //
            // butOK
            //
            this.butOK.Location = new System.Drawing.Point(56, 230);
            this.butOK.Name = "butOK";
            this.butOK.Size = new System.Drawing.Size(126, 23);
            this.butOK.TabIndex = 1;
            this.butOK.Text = "Продолжить";
            this.butOK.UseVisualStyleBackColor = true;
            this.butOK.Click += new System.EventHandler(this.butOK_Click);
            //
            // FormCheckMulti
            //
            this.AutoScaleDimensions = new System.Drawing.SizeF(6F, 13F);
            this.AutoScaleMode = System.Windows.Forms.AutoScaleMode.Font;
            this.ClientSize = new System.Drawing.Size(238, 261);
            this.Controls.Add(this.butOK);
            this.Controls.Add(this.checkedListBox1);
            this.Name = "FormCheckMulti";
            this.Text = "Выберите гены";
            this.ResumeLayout(false);
        }
        #endregion
        private System.Windows.Forms.CheckedListBox checkedListBox1;
        private System.Windows.Forms.Button butOK;
    }
}
```

8.6 Интерфейс “Помощь” (FormHelp.cs, FormHelp.Designer.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.ComponentModel; using
System.Data; using System.Drawing; using System.Text; using System.Windows.Forms;

namespace RaschXi
{
    public partial class FormHelp : Form
    {
        public FormHelp()
        {
            InitializeComponent();
        }
    }
}

namespace RaschXi
{
    partial class FormHelp
    {
        /// <summary>
        /// Required designer variable.
        /// </summary>
        private System.ComponentModel.IContainer components = null;
        /// <summary>
        /// Clean up any resources being used.
        /// </summary>
        /// <param name="disposing">true if managed resources should be disposed; otherwise,
        false.</param>
        protected override void Dispose(bool disposing)
        {
```

```
            if (disposing && (components != null))
            {
                components.Dispose();
            }
            base.Dispose(disposing);
        }
        #region Windows Form Designer generated code
        /// <summary>
        /// Required method for Designer support - do not modify
        /// the contents of this method with the code editor.
        /// </summary>
        private void InitializeComponent()
        {
            this.richTextBox1 = new System.Windows.Forms.RichTextBox();
            this.SuspendLayout();
            //
            // richTextBox1
            //
            this.richTextBox1.Location = new System.Drawing.Point(12, 12);
            this.richTextBox1.Name = "richTextBox1";
            this.richTextBox1.ReadOnly = true;
            this.richTextBox1.Size = new System.Drawing.Size(555, 73);
            this.richTextBox1.TabIndex = 0;
            this.richTextBox1.Text = "Для нормальной работы программы необходимо установить
            Framework 2 и MS Excel 2007" +
                "\n\nПодробное описание возможностей программы и описание некоторых результатов
                ее " +
                "применения имеются на сайте ...";
            //
            // FormHelp
            //
            this.AutoScaleDimensions = new System.Drawing.SizeF(6F, 13F);
            this.AutoScaleMode = System.Windows.Forms.AutoScaleMode.Font;
            this.ClientSize = new System.Drawing.Size(592, 98);
            this.Controls.Add(this.richTextBox1);
            this.Name = "FormHelp";
            this.Text = "Помощь";
            this.ResumeLayout(false);
        }
        #endregion
        private System.Windows.Forms.RichTextBox richTextBox1;
    }
}
```

8.7 Точка входа в программу (Program.cs)

```
using System; using System.Collections.Generic; using System.Windows.Forms;

namespace RaschXi
{
    static class Program
    {
        /// <summary>
        /// The main entry point for the application.
        /// </summary>
        [STAThread]
        static void Main()
        {
            Application.EnableVisualStyles();
            Application.SetCompatibleTextRenderingDefault(false);
            Application.Run(new Form1());
        }
```

```
    }
}
```

Список литературы

[1] Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. “Функциональный” генотип, гипотеза преимущества “функциональной” гетерозиготности. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 47 с.

[2] Болдырева М.Н., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. и соавт. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. I. Русские // Иммунология. 2005. № 5. С. 260–267.

[3] Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 144 с.

[4] Маянский Н.А., Маянский А.Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. 2006. № 1. С. 43–46.

[5] Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987. 416 с.

[6] Поспелов Л.Е., Матракшин А.Г., Маленко А.Ф. и соавт. Генетические маркеры системы HLA, ассоциирующиеся с заболеванием туберкулезом в Барум-Хемчикском районе республики Тыва // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. № 6. С. 62–64.

[7] Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Федерации. 2007. Стат. сб. М.: Росстат, 2008.

[8] Селицкая Р.П., Болдырева М.Н., Родин А.А., Сытин Е.А. и соавт. Оценка корреляционных отношений полиморфизма DRB1-локуса системы HLA и восприимчивости к туберкулезу // Иммунология. 2009 (представлено к публикации).

[9] Сытин Е.А. IrGene 1.0 — интерфейс и программа для анализа популяционно-генетических данных в иммунологии // Сб. статей молодых ученых факультета ВМК МГУ имени М.В. Ломоносова. 2009. Вып. 6. (в печати).

[10] Трофимов Д.Ю. Разработка метода мультипраймерной ПЦР для типирования генов HLA II класса: Дисс. ... канд. биол. наук. М., 1996.

[11] Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма // Физиология и патология иммунной системы. 2004. № 8. С. 3–14.

[12] Шилова М.В. Туберкулез в России в 2007 году. М., 2008. 152 с.

[13] Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.

[14] Amirzargar A.A., Yalda A., Hajabolbaghi M. et al. The association of HLA-DRB1, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2004. V. 8, № 8. P. 1017–1021.

[15] Avilov A.A., Romanyukha A.A. Mathematical modeling of tuberculosis propagation and patient detection // Automation and Remote Control. 2007. V. 68, № 9. P. 1604–1617.

[16] Chang S., Linderman J., Kirschner D. Effect of multiple genetic polymorphisms on antigen presentation and susceptibility to mycobacterium tuberculosis infection // Infect. Immun. 2008. P. 3221–3232.

[17] Dubaniewicz A., Lewko B., Moszkowska G. et al. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. 2000. V. 4, № 3. P. 129–133.

[18] Gammack D., Ganguli S., Marino S., Segovia-Juarez J., Kirschner D.E. Understanding the immune response in tuberculosis using different mathematical models and biological scales // J. Immunol. 2005. V. 3. P. 312–342.

[19] Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva: World Health Organization, 2009. 314 p.

[20] Harfouch-Hammoud E.I., Daher N.A. Susceptibility to and severity of tuberculosis is genetically controlled by human leukocyte antigens // Saudi Med. J. 2008. V. 29, № 11. P. 1625–1629.

[21] Holdsworth R., Hurley C.K., Marsh S.G.E. et al. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens // Tissue Antigens. 2009. V. 73, № 2. P. 95–170.

[22] Kirschner D.E. The multi-scale immune response to pathogens: M. tuberculosis as an example / In Silico Immunology (Eds. D. Flower, J. Timmis). N.Y.: Springer, 2007. P. 289–311.

[23] Marino S., Kirschner D.E. The human immune response to Mycobacterium tuberculosis in lung and lymph node // J. Theor. Biol. 2003. V. 227. P. 463–482.

[24] Melnichenko O.A., Romanyukha A.A. A model of tuberculosis epidemiology: estimation of parameters and analysis of factors influencing the dynamics of an epidemic process // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2008. V. 23, № 1. P. 63–75.

[25] Miller S.A., Dykes D., Polesky H.F. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucleic Acids Res. 1988. V. 16. P. 1215.

[26] Perelman M.I., Marchuk G.I., Borisov S.E. et al. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2004. V. 19, № 4. P. 305–314.

[27] Ravikumar M., Dheenadhayalan V., Rajaram K. et al. Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India // Tuber. Lung. Dis. 1999. V. 79, № 5. P. 309–317.

[28] Rudnev S.G., Selitskaya R.P., Boldyreva M.N. On the relative risk concept and TB morbidity in Russia: linking population genetics and epidemiological studies // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2009. V. 24, № 3 (accepted).

[29] Singer D., Linderman J. The relationship between antigen concentration, antigen internalization, and antigenic complexes: modeling insights into antigen processing and presentation // J. Cell Biol. 1990. V. 111. P. 55–68.

[30] Sriram U., Selvaraj P., Kurian S.M. et al. HLA-DR2 subtypes & immune responses in pulmonary tuberculosis // Indian J. Med. Res. 2001. V. 113. P. 117–124.

[31] Takiff H. Host genetics and susceptibility, in: Palomino J.C., Leao S.C., Ritacco V. (Eds.) Tuberculosis 2007: From Basic Science to Patient Care (www.TuberculosisTextbook.com). P. 207–262.

[32] Wang J., Song C., Wang S. Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis // Zhongua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2001. V. 24, № 5. P. 302–305.

[33] Wigginton J.E., Kirschner D.E. A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with Mycobacterium tuberculosis // J. Immunol. 2001. V. 166. P. 1951–1965.

[34] Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease // Ann. Hum. Genet. 1955. V. 19. P. 251–253.

[35] Yates F. Contingency tables involving small numbers and the χ^2 test // Suppl. J. Roy. Statist. Soc. 1934. V. 1. P. 217.