

заций, обуславливает необходимость изучения распространенности его полиморфных вариантов у населения районов высокого канцерогенного риска. К числу районов с высокой канцерогенной нагрузкой на население может быть отнесена Кемеровская область. В связи с этим целью данного исследования стал анализ полиморфизма Lys751Gln в гене ERCC2/XPD у жителей Кемеровской области.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 498 жителей Кемеровской области, из них – 230 взрослых (средний возраст 42,5 лет) и 268 детей-подростков (средний возраст 13,07 лет). Все доноры на момент обследования были здоровы и проинформированы (подписывали информированное согласие) о целях и результатах исследования. Из лейкоцитов периферической крови выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции и анализировали при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Генотипирование Lys751Gln в гене ERCC2/XPD проводили с использованием метода «SNP-экспресс» и набора реактивов, разработанного НПФ «Литех» (г.Москва). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «Терцик» (ДНК-технология). Продукты полимеразной реакции анализировали методом электрофореза в 3% агарозном геле с бромистым этидием с последующей визуализацией фрагментов ДНК в ультрафиолетовом свете. Статистический анализ первичных данных осуществляли средствами STATISTICA for WINDOWS v.6. Оценку достоверности различий в распределении полиморфных вариантов проводили стандартным методом χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для сопоставления групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено следующее распределение генотипов Lys/ Lys; Lys/ Gln; Gln/ Gln гена ERCC2/XPD:

- в группе взрослых: 93 (40,4%); 101 (43,9%); 36 (15,6%)
- в группе детей: 136 (50,7%); 79 (29,4%); 53 (20,5%).

Согласно данным литературы частота минорного генотипа Gln/Gln варьирует в различных популяциях мира от 0,5% (у азиатов) до 21,2% у жителей Норвегии. Частота генотипа Gln/Gln в группе взрослых Кемеровской области, статистически значимо не отличается от данных, полученных для групп: немцев – 13,9% [6], белых, проживающих в США – 13,4% [9], белых жителей разных стран Европы – 17,6% [5]. Распределение генотипов в детской выборке Кемеровской области вполне согласуется с распределением, полученным Zienolddiny (2006) [10] в группе жителей Норвегии: Lys/ Lys – 183 (47,4%); Lys/ Gln – 121 (31,3%); Gln/ Gln – 82 (21,2%).

Наблюдаются некоторые различия между выборками взрослых и детей Кемеровской об-

ласти. В группе детей повышена частота гомозигот Lys/Lys (50,7% против (40,4% у взрослых; $\chi^2 = 10,56$; $p = 0,0012$) и снижена частота гетерозигот (29,4% против 43,9% у взрослых; $\chi^2 = 4,72$; $p = 0,03$). Эти различия могут быть связаны с малым объемом выборок, а, возможно, и с процессами пренатальной селекции, приводящими к уменьшению доли гетерозигот и увеличению доли гомозигот по мажорному аллелю у представителей молодого поколения. Это можно рассматривать как, в целом, благоприятный для популяции признак.

Работа поддержана государственным контрактом ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» № 16.512.11.2062; грантом РФФИ, 10-04-00497-а.

Список литературы

1. Benhamou S, Sarasin A. ERCC2/XPD polymorphisms and cancer risk // *Mutagenesis*. – 2002. – Vol. 17. – P. 463-9.
2. Benhamou S, Sarasin A. ERCC2/XPD polymorphisms and lung cancer // *Am J Epidemiol*. – 2005. – Vol. 161. – P. 1-14.
3. Coin F, Marinoni JC, Rodolfo C. et al. Mutations in XPD helicase gene result in XP and TTD phenotypes, preventing interaction between XPD and the p44 subunit of TFIIH // *Nature Genet*. – 1998. – Vol. 20. – P. 184-8.
4. Justenhoven C, Hamann U, Pesch B. et al. ERCC2 genotypes and a corresponding haplotype are linked with breast cancer risk in a German population // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2004. – Vol. 13. – P. 2059-64.
5. Matullo G., Dunning A. M, Guarrera S. et al. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study // *Carcinogenesis*. – 2006. – Vol. 27, №. 5. – P. 997-1007.
6. Popanda O., Schattner T., Phong C. T. et al. Specific combinations of DNA repair gene variants and increased risk for non-small cell lung cancer // *Carcinogenesis*. – 2004. – Vol. 25, №. 12. – P. 2433-2441.
7. Sturgis EM, Zheng R, Castillo EJ. et al. XPD/ERCC2 polymorphisms and risk of head and neck cancer: a case-control analysis // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21. – P. 2219-23.
8. Yin J., Vogel U., Guoa L. et al. Polymorphism of the DNA repair gene ERCC2 Lys751Gln and risk of lung cancer in a northeastern Chinese population // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. – 2006. – Vol. 169. – P. 27-32.
9. Zhou W., G. Liu, D. P. Miller et al. Gene-environment interaction for the ERCC2 polymorphisms and cumulative cigarette smoking exposure in lung cancer // *Cancer Research*. – 2002. – Vol. 62, № 5. – P. 1377-1381.
10. Zienolddiny S., D. Campa, H. Lind et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer // *Carcinogenesis*. – 2006. – Vol. 27, №. 3. – P. 560-567.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ ПРОВЕРКИ НУЛЕВОЙ ГИПОТЕЗЫ И ВЫЧИСЛЕНИЯ P-VALUE В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Муслов С.А., Салманов П.Л., Беляев П.Я., Василенко А.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва; Мурманский государственный технический университет, Мурманск, e-mail: muslov@mail.ru

В МГМСУ на кафедре медицинской и биологической физики, а также кафедре информатики совместно с кафедрой высшей математики и программного обеспечения ЭВМ Мурманско-

го технического университета созданы компьютерные программы статистической обработки данных медицинских исследований: «*DoctorStat 2x2*», «Точный критерий Фишера» и «Точный метод Фишера для таблиц сопряженности 2x2».

Назначение программ – анализ значимости различий в группах больных, получивших лечение с помощью альтернативных хирургических методов или лекарственных средств. Данные программы, основанные на непараметрических методах проверки нулевой гипотезы, с помощью критерия хи-квадрат и точного метода Фишера способны справиться с выборками – группами больных – практически любых размеров, в том числе малочисленными и, наоборот, весьма большого размера. Большинство ныне существующих подобных программ оперирует с частотами, не превосходящими по величине несколько десятков. Трудности с большими частотами связаны с тем, что при вычислении используется гипергеометрическое распределение вероятностей, и приходится вычислять величины произведений с факториалами, аргументом в которых и являются эти частоты. Кроме того, авторам неизвестны отечественные или русифицированные компактные программы статистического анализа данных, способные оперировать с такими параметрами как *p-value* – наименьшим значением уровня значимости, для которого вычисленная проверочная статистика ведет к отказу от нулевой гипотезы. При этом общеизвестные пакеты статистических программ SPSS или Statistica, как наиболее принятые в современной практике медицинских и биологических исследований, достаточно сложны и громоздки. Созданные статистические программы по проверке нулевой гипотезы и вычисления *p-value* обладают весьма высокими потребительскими свойствами, достаточно информативны, имеют простой и дружественный интерфейс, не требуют специальной подготовки при использовании. Они могут быть полезными и в практической деятельности или применяться в медицинских исследованиях, и также в учебном процессе в качестве обучающих программ.

ВЛИЯНИЕ ВИБРОАКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Парахонский А.П.

Медицинский центр «Здоровье», Краснодар,
e-mail: para.path@mail.ru

У здоровых людей в возрасте 38-50 лет определена миграционная активность нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов и Т- и В-лимфоцитов, а также некоторые показатели межклеточного взаимодействия: реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) и реакция торможения миграции мононуклеарных фагоцитов (РТММ) *in vivo* методом «кожного

окна» с неспецифическими митогенами (фитогемагглютинином – ФГА и пирогеналом). Очаги асептического воспаления (ОАВ) моделировались скарификацией кожи на обоих предплечьях. Скарифицированные участки кожи на одном предплечье (левом) подвергали виброакустическому воздействию (ВАВ) аппаратом «Витафон» в течение суток (режим «2», двукратно с интервалом 12 часов, экспозиция – 15 мин). Участки скарифицированной кожи другого предплечья (правого) ВАВ не подвергались и служили контролем. Клеточный состав инфильтратов в моделированных очагах асептического воспаления сопоставляли по результатам анализа дермоцитограмм на левом и правом предплечьях. Используемый метод «кожного окна» существенно и выгодно отличается от других методов тем, что позволяет наблюдать иммунные клеточные реакции непосредственно в организме больного человека.

Установлено, что у 84% обследованных лиц в местах ВАВ гиперемия в очагах асептического воспаления была более выраженной, что отмечалось визуально при снятии стекол: диаметр папул был в 2 раза больше по сравнению с участками кожи без ВАВ на другой руке. Особенно велика была разница в местах введения митогенов – ФГА и пирогенала. Однако именно на этих участках гиперемия угасала, и папулы исчезали на $1,5 \pm 0,3$ дня раньше, чем на соответствующих полях скарификации без виброакустического воздействия ($p < 0,05$), а больные отмечали меньший зуд и жжение на фоне внутрикожного введения митогенов.

Выявлено повышение миграции полиморфноядерных лейкоцитов в зону асептического воспаления на первом этапе иммунного ответа («ранний ответ» – 4 часа экспозиции) под влиянием ВАВ. Отношение полиморфноядерных лейкоцитов к мононуклеарным клеткам – коэффициент ПМЯЛ/МН как показатель миграционной активности ПМЯЛ, в основном, за счёт нейтрофилов – в этом случае был значительно выше ($p < 0,01$). После 24 часов инкубации – на более поздних этапах воспалительного процесса («поздний ответ» – 24 часа инкубации), когда реализуются резервные возможности клеточных механизмов защиты, выход мононуклеарных лейкоцитов (МН) в ОАВ после обработки «Витафоном» был также существенно увеличен ($p < 0,05$).

Бластная трансформация лимфоцитов в ОАВ под виброакустическим воздействием была интенсивнее, чем без ВАВ здоровых. Более высокими в этом случае оказались и другие показатели иммунитета: спонтанная РБТЛ, а также РБТЛ с митогенами ФГА и пирогеналом (преимущественная характеристика Т- и В-лимфоцитов соответственно). Выше оказался уровень дифференцировки мигрирующих клеток системы мононуклеарных фагоцитов,