

## О некоторых особенностях формирования и анализа распределений индивидуумов по числу и частоте встречаемости aberrантных клеток в лимфоцитах крови

Флорко Б.В.<sup>1\*</sup>, Осипова Л.П.<sup>2</sup>, Корогодина В.Л.<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>Объединенный Институт Ядерных Исследований, Дубна

<sup>2</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

**Аннотация.** В статье представлен математический анализ закономерностей формирования распределений индивидуумов по числу и частоте встречаемости клеток с aberrациями хромосом в лимфоцитах крови при биномиальном и геометрическом законах появления клеток с хромосомными aberrациями среди пролиферирующих (способных к делению) клеток лимфоцитов. Анализируется связь распределений индивидуумов по числу и частоте встречаемости aberrантных клеток с распределением индивидуумов по числу пролиферирующих клеток. Проведено сравнение с экспериментальным материалом. Делается заключение, что экспоненциальное распределение индивидуумов по частоте встречаемости aberrантных клеток является признаком геометрического закона появления aberrантных клеток среди пролиферирующих клеток и колоколообразное распределение индивидуумов по частоте встречаемости aberrантных клеток является признаком биномиального закона появления aberrантных клеток среди пролиферирующих клеток.

**Ключевые слова:** число клеток с aberrациями, частота встречаемости клеток с aberrациями, лимфоциты крови, геометрическое распределение, биномиальное распределение.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем современной радиобиологии является оценка отдаленных последствий малых радиационных воздействий на генетический аппарат человека. Широко распространенным методом такой оценки является цитогенетический метод, основанный на анализе частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови [1-4]. Средние показатели, на которые ориентируются исследователи-экспериментаторы [5], не позволяют выявить комплекс механизмов, обеспечивающих реакцию организмов на стресс. Изучение распределений по числу и частоте появления клеток с aberrациями хромосом (АК) среди пролиферирующих (способных к делению) клеток (ПК) дает возможность сделать предположения о механизмах и закономерностях процессов появления клеток с нарушениями, как об одном из проявлений реакции организма на стресс [6-11]. В основе распределений по числу и частоте АК лежит закон появления АК среди ПК, в котором число  $n$  ПК является параметром. Вследствие этого распределения по числу и частоте АК зависят от распределения по числу ПК. Целью нашего исследования является изучение этой зависимости.

---

\*borvlad@mail.ru

\*\*korogod@jinr.ru

Формально, эта задача аналогична задаче изучения спектра, полученного с помощью неидеального прибора [12]. Отличие состоит в том, что распределение по числу АК сосредоточено на целых, а не на действительных числах. Поэтому в нашей статье вместо преобразования Фурье используется аппарат производящих функций.

Здесь мы рассмотрели биномиальный и геометрический законы появления АК среди ПК лимфоцитов крови лиц, обследованных цитогенетически по программе оценки влияния техногенных воздействий на генофонд человека в Тюменской и Иркутской обл. РФ [13-17]. Для этих законов мы установили возможные типы распределений индивидуумов по числу АК и определили условия, при которых они становятся биномиальными или геометрическими (аналог критерия Рэля [12]). Затем исследовали влияние распределения индивидуумов по числу ПК на их распределение по частоте встречаемости АК. Выводы, сделанные на основе проделанного математического анализа, были проверены на экспериментальном материале. Для всех лиц предполагался один закон появления АК среди ПК, а не смеси законов с различными параметрами<sup>1</sup>.

## 2. ГИПОТЕЗЫ И СЛЕДСТВИЯ

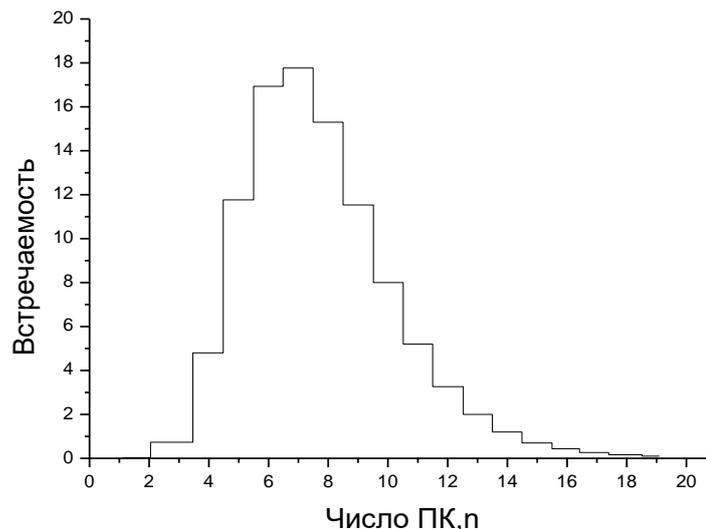
### 2.1 Гипотеза появления пролиферирующих клеток среди лимфоцитов крови

Пролиферирующие клетки (ПК) появляются согласно дискретному логнормальному (LN) распределению [4], т.е. вероятность появления  $n$  ПК ( $ПК_n$ ) описывается законом

$$ПК_n = \frac{1}{n\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\ln n - \ln \mu)^2}{2\sigma^2}\right),$$

где  $\mu, \sigma$  – параметры распределения.

Для LN распределения (рис. 1) математическое ожидание  $m$  и дисперсия  $d$  выражаются через параметры распределения формулами  $m = \exp(\mu + \sigma^2/2)$  и  $d = m\sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ .



**Рис. 1.** График логнормального распределения. Значения параметров:  $\mu = 2$ ,  $\sigma = 0.1$ ;  $m = 7.4$ ;  $d = 0.74$ .

<sup>1</sup> Это означает отсутствие процессов стимуляции пролиферации и гибели ПК.

## 2.2 Гипотеза появления аберрантных клеток среди пролиферирующих клеток лимфоцитов крови

Можно предположить, что спонтанные повреждения клеток возникают независимо друг от друга. В области спонтанного уровня повреждений статистика событий является биномиальной [18]. При малых радиационных воздействиях число первично поврежденных клеток возрастает [19]. Известно, что в этой области воздействий возникают вторичные процессы, ведущие к образованию других клеток с нарушениями [20]. Можно предположить, что вторичные стохастические процессы обрываются в случайный момент времени, зависящий, от воздействующего фактора и радиочувствительности индивидуума.

В наших исследованиях был рассмотрен случай увеличения числа повреждений по линейному закону в зависимости от времени и экспоненциального распределения времен обрыва этого процесса [8]. Это приводило к экспоненциальному распределению. В других исследованиях рассматривался случай экспоненциального роста числа повреждений со временем [21]. Времена обрыва этого процесса также были распределены по экспоненте. Было показано, что совместное действие процессов увеличения числа повреждений и обрыва этого процесса приводит к распределениям Парето [21]. К таким же типам распределений пришли западные исследователи в рамках моделей микроэволюции [22].

В данной работе мы рассмотрим биномиальный и геометрический законы появления АК среди ПК. Ранее мы рассматривали не биномиальный, а пуассоновский закон появления АК:  $AK_k = (\lambda^k / k!)e^{-\lambda}$  [4,16–20]. Пуассоновский закон описывает случай большого числа ПК, среди которых появляются небольшое число АК. Биномиальный закон описывает случай, когда число ПК мало. Пуассоновский и гауссовский законы могут быть получены предельным переходом из биномиального [30]. Вероятность  $AK_{n,k}$  появления  $k$  АК среди  $n$  ПК в случае биномиального закона описывается формулой  $AK_{n,k} = C_n^k q^k (1-q)^{n-k}$ , а в случае геометрического закона формулой  $AK_{n,k} = (1-q/1-q^n)q^k$ , где  $q$  – вероятность появления АК среди ПК<sup>2</sup>.

## 3. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

### 3.1 Распределение индивидуумов по числу аберрантных клеток в лимфоцитах крови

Распределение индивидуумов  $AK_k$  по числу АК лимфоцитов крови ( $k$ ) может быть описано формулой

$$AK_k = \sum_{n=1..∞} ПК_n \times AK_{n,k},$$

где  $n$  – число ПК, а  $k$  – число АК.

Введем производящую функцию вероятностей появления ПК

$$P(t) = \sum_{n=1..∞} ПК_n t^n$$

и производящую функцию вероятностей появления АК среди  $n$  ПК

$$Q_n(s) = \sum_{k=1..∞} AK_{n,k} s^k.$$

<sup>2</sup> Возможные механизмы появления АК среди ПК в случаях биномиального и геометрического распределений рассмотрены в [8].

Производящая функция встречаемости индивидуумов с АК и ПК описывается формулой

$$W(s, t) = \sum_{n=1..∞} Q_n(s) \times ПК_n t^n. \quad (1)$$

### 3.1.1. Биномиальный закон появления АК среди ПК

Подставив производящую функцию для биномиального закона  $Q_n(s) = (qs + (1 - q))^n$  в формулу (1), получим

$$W(s, t) = \sum_{n=1..∞} (qs + 1 - q)^n ПК_n t^n = P((qs + 1 - q)t).$$

Для того чтобы получить производящую функцию встречаемости индивидуумов по числу АК, достаточно в формуле (1) приравнять  $t = 1$ :

$$W(s, 1) = P(qs + (1 - q)). \quad (2)$$

**Возможный тип распределения индивидуумов по числу АК.** Если вероятностное распределение является распределением лиц по числу АК, то, согласно формуле (2), можно получить

$$P(t) = W\left(\frac{1}{q}t + 1 - \frac{1}{q}\right).$$

$P(t)$  является производящей функцией вероятностного распределения, если выполнены необходимые и достаточные условия для этого [18]:

- i) при всех  $n$  производные  $P^{(n)}(t) = W^{(n)}\left(\frac{1}{q}t + 1 - \frac{1}{q}\right) \frac{1}{q^n} \geq 0, 0 \leq t \leq 1$ ;
- ii)  $P(1) = W(1) = 1$ .

Для выполнения условия i) достаточно взять значение  $q$  близкое к 1. При  $q = 1$  это условие выполнено, так как оно выполнено для функции  $W$  и по непрерывности выполнено и в некотором интервале  $q_0 < q < 1$ . Условие ii) выполнено при всех значениях  $q$ . Это означает, что любое распределение может быть некоторым распределением встречаемости индивидуумов по числу АК при биномиальном законе появления АК.

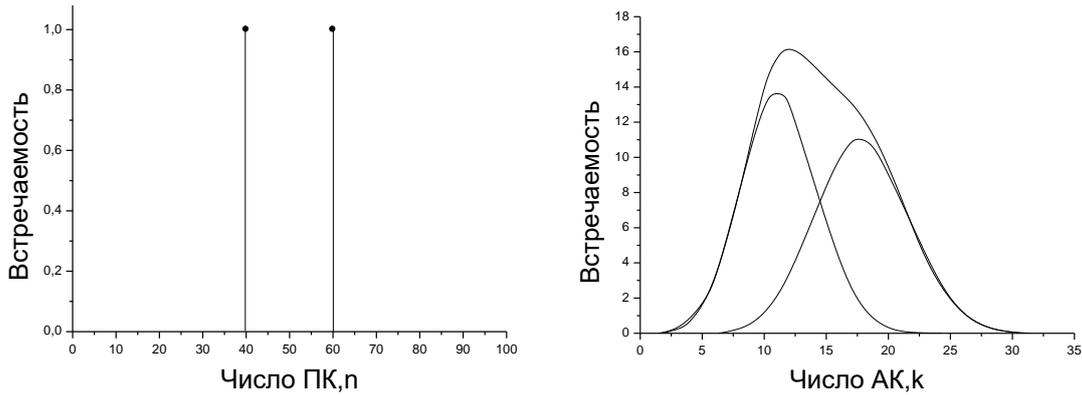
**Условия, накладываемые на распределение индивидуумов по числу ПК, приводящие к биномиальности распределения индивидуумов по числу АК и его зависимости только от среднего значения распределения индивидуумов по числу ПК.** Распределение индивидуумов по числу АК становится биномиальным, когда дисперсия распределения индивидуумов по числу ПК невелика. Уточним условие малости дисперсии, для чего модифицируем условие Релея  $R > 1.5d$  спектральной разрешимости линий, имеющих форму Лоренца [12], где  $R$  – расстояние между линиями в спектре, а  $d$  – дисперсия спектральной линии. В нашем случае мы понимаем под «спектром» распределение индивидуумов по числу АК, а под «линией» – группу индивидуумов с равным числом ПК. Линии с числом ПК  $m_{ПК}$  соответствует биномиальное распределение индивидуумов по числу АК со средним  $m_{АК} = m_{ПК}q$  и дисперсией  $d_{АК} = \sqrt{m_{ПК}q(1-q)}$ . Мы предлагаем следующее условие разрешимости для биномиального распределения:  $R > 2d$ . Условие Релея приобретет вид  $m_{ПК_2}q - \sqrt{m_{ПК_2}q(1-q)} > m_{ПК_1}q + \sqrt{m_{ПК_1}q(1-q)}$ , которое можно записать так:

$$\sqrt{m_{ПК_2}} - \sqrt{m_{ПК_1}} > \sqrt{(1-q)/q}. \quad (3)$$

Пусть распределение индивидуумов по числу ПК имеет среднее число ПК  $m_{ПК}$  и дисперсию  $d_{ПК}$ . При замене распределения на линии (две группы индивидуумов) с числом ПК  $R_1 = m_{ПК} - d_{ПК}$  и  $R_2 = m_{ПК} + d_{ПК}$ , формула (3) примет вид:

$$\sqrt{m_{ПК} + d_{ПК}} - \sqrt{m_{ПК} - d_{ПК}} < \sqrt{(1-q)/q}. \quad (4)$$

Мы получили условие Релея неразличимости двух групп индивидуумов в распределении по числу АК для данных значений числа ПК (рис. 2). Условие (4) показывает, какой должна быть дисперсия  $d_{ПК}$  распределения индивидуумов по числу ПК, чтобы распределение по числу АК было биномиальным и зависело только от среднего  $m_{ПК}$ .



**Рис. 2.** Пример различимости групп индивидуумов с разным числом ПК  $m_{ПК1}$  и  $m_{ПК2}$  в распределении индивидуумов по числу АК. Значения  $m_{ПК1} = 40, m_{ПК2} = 60, q = 0.3$ . Условие Релея выполнено:  $\sqrt{m_{ПК2}} - \sqrt{m_{ПК1}} \approx \sqrt{(1-q)/q}$ .

### 3.1.2. Геометрический закон появления АК среди ПК.

**Возможный тип распределения индивидуумов по числу АК.** Если вероятностное распределение с производящей функцией  $\sum_{n=0..∞} W_n s^n$  является распределением лиц по числу АК, то

$$\begin{aligned} \sum_{n=0..∞} W_n s^n &= W(s, 1) = \sum_{n,k=0..∞} ПК_n АК_{n,k} s^k = \sum_{n,k=0..∞} ПК_n АК_{n,k} s^k = \\ &= \sum_{n=0..∞} ПК_n \left( \sum_{k=0..∞} АК_{n,k} s^k \right) = \sum_{n=0..∞} ПК_n \frac{1-(qs)^n}{1-qs} \frac{1-q}{1-q^n}. \end{aligned}$$

Перепишем это в виде

$$(1-qs) \sum_{n=0..∞} W_n s^n = \sum_{n=0..∞} ПК_n \frac{1-(qs)^n}{1-q^n} (1-q),$$

или

$$\sum_{n=0..∞} (W_n - qW_{n-1}) s^n = \sum_{n=0..∞} ПК_n \frac{1-q}{1-q^n} - \sum_{n=0..∞} ПК_n \frac{(1-q)q^n}{1-q^n} s^n$$

Это означает, что выполняются два условия:

$$\begin{cases} qW_{n-1} - W_n = \frac{(1-q)q^n}{1-q^n} ПК_n \\ W_0 = \sum_{n=0..∞} ПК_n \frac{1-q}{1-q^n} \end{cases}.$$

Из первого условия находим

$$\text{ПК}_n = (qW_{n-1} - W_n) \frac{1 - q^n}{(1 - q)q^n}.$$

Отсюда тождественно следует выполнение второго условия

$$\sum_{n=0 \dots \infty} \text{ПК}_n \frac{1 - q}{1 - q^n} = \sum_{n=0 \dots \infty} (qW_{n-1} - W_n) \frac{1}{q^n} = W_0.$$

Так как  $\text{ПК}_n \geq 0$ , то  $qW_{n-1} - W_n \geq 0$ . Следовательно  $W_{n-1}/W_n \geq q$ .

Таким образом,  $W_n$  может быть распределением лиц по числу АК при геометрическом законе появления АК, если оно монотонно убывает  $W_n < W_{n-1}$  ( $q < 1$ ) и  $q_0 = \sup(W_{n-1}/W_n) < 1$ . Тогда для получения распределения по числу ПК достаточно взять любое  $q$  в интервале  $q_0 < q < 1$  и вычислить  $\text{ПК}_n$  по формуле

$$\text{ПК}_n = (qW_{n-1} - W_n) \frac{1 - q^n}{(1 - q)q^n}, \quad n = 1 \dots \infty.$$

**Условия, накладываемые на распределение индивидуумов по числу ПК, приводящие к геометрическому распределению индивидуумов по числу АК и его независимости от распределения индивидуумов по числу ПК.**

Зависимость закона  $\text{АК}_{n,k} = (1 - q/1 - q^n)q^k$  от числа  $n$  ПК приводит к тому, что в распределении лиц по числу АК наблюдается смесь геометрических распределений. Условие  $n < \log(\varepsilon)/\log(q)$  гарантирует, что знаменатели в формуле  $\text{АК}_{n,k}$  отличаются друг от друга не больше, чем на малую величину  $\varepsilon$ , зависящую от статистики эксперимента.

В частности, если  $q \leq 0.5$ , а число лиц с числом ПК  $n \leq 6$  незначительно, то можно пренебречь зависимостью закона появления АК от числа ПК:  $\text{АК}_{n,k} = \text{АК}_k = (1 - q)q^k$ .

Тогда

$$\begin{aligned} W(s, t) &= \sum_{n,k=0 \dots \infty} \text{ПК}_n \text{АК}_{n,k} t^n s^k = \sum_{n,k=0 \dots \infty} \text{ПК}_n t^n \text{АК}_k s^k = \left( \sum_{n=0 \dots \infty} \text{ПК}_n t^n \right) \left( \sum_{k=0 \dots \infty} \text{АК}_k s^k \right) \\ &= P(t) \sum_{k=1 \dots \infty} (1 - q)q^k s^k = P(t) \frac{1 - q}{1 - qs}. \end{aligned}$$

Следовательно,  $W(s, 1) = P(1)[(1 - q)/(1 - qs)] = [(1 - q)/(1 - qs)]$  – производящая функция геометрического распределения. В реальной ситуации индивидуумов с малым числом ПК  $n \leq 6$  может быть много и условие независимости закона появления АК от числа ПК нарушается. Тогда распределение этих индивидуумов по числу АК может оказаться не геометрическим.

### 3.2. Распределение индивидуумов по частоте встречаемости аберрантных клеток в лимфоцитах крови

Распределение индивидуумов по частоте встречаемости  $v = k/n$  АК среди ПК можно получить из распределения индивидуумов по числу АК, выразив в нем  $k$  через частоту встречаемости  $k = vn$

$$\text{АК}(v) = \sum_{n=1 \dots \infty} \text{ПК}_n \times \text{АК}_{n, nv}.$$

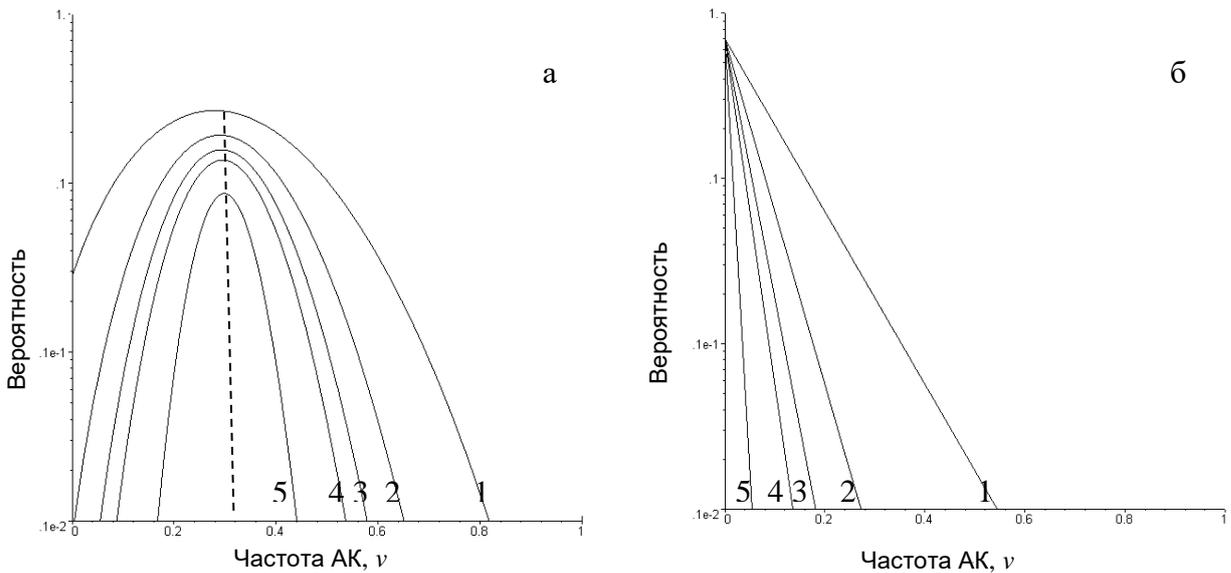
Используя формулу Стирлинга, получаем распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК( $\nu$ ) для биномиального закона появления АК (рис. 3 а):

$$AK(\nu) = AK_{n,\nu} = \frac{1}{\sqrt{2\pi\nu(1-\nu)n}} \left[ \frac{q}{\nu} \frac{1-q}{1-\nu} \right]^{\nu n} e^{-\theta/12n}, \quad 0 < \theta < 1. \quad (5)$$

Аналогично находится распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК( $\nu$ ) для геометрического закона появления АК (рис. 3б):

$$AK(\nu) = AK_{n,\nu} = \frac{1-q^n}{1-q} q^{\nu n} \quad (6)$$

На рис. 3. показаны функции АК( $\nu$ ) при  $q = 0.3$  для разных значений  $n$ . Отметим две особенности формирования распределения индивидуумов по частоте встречаемости АК.

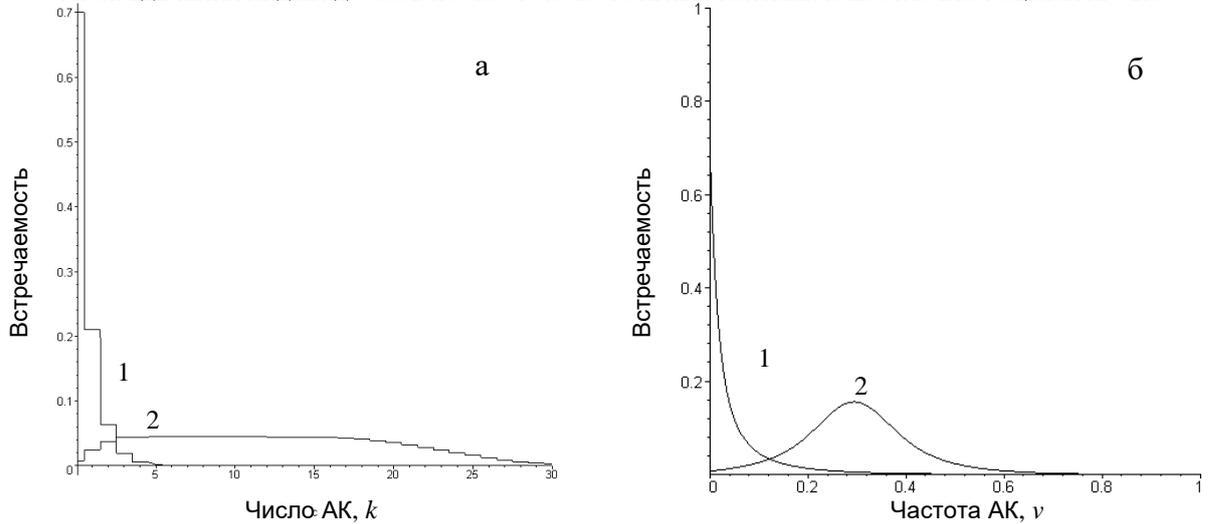


**Рис. 3.** Функции АК( $\nu$ ) для биномиального (а) и геометрического (б) законов появления АК среди ПК. Значения параметров:  $q = 0.3$ ;  $n = 10$  (гр. 1),  $n = 20$  (гр. 2),  $n = 30$  (гр. 3),  $n = 40$  (гр. 4),  $n = 100$  (гр. 5).

Все частотные биномиальные распределения при разных значениях  $n$  имеют общий максимум при  $\nu_{\max} = q$  (формула 3, рис. 3, а). Благодаря этому происходит обострение распределения индивидуумов по частоте встречаемости АК. Геометрическое распределение индивидуумов по числу АК при переходе к распределению по частоте встречаемости АК превращается в смесь экспонент, зависящих от числа ПК  $n$  (формула 4, рис. 3 б). При переходе к частотному представлению, распределение индивидуумов по числу АК сужается в случае биномиального закона (рис. 4 а, б), а в случае геометрического закона становится шире (рис. 4 а, б).

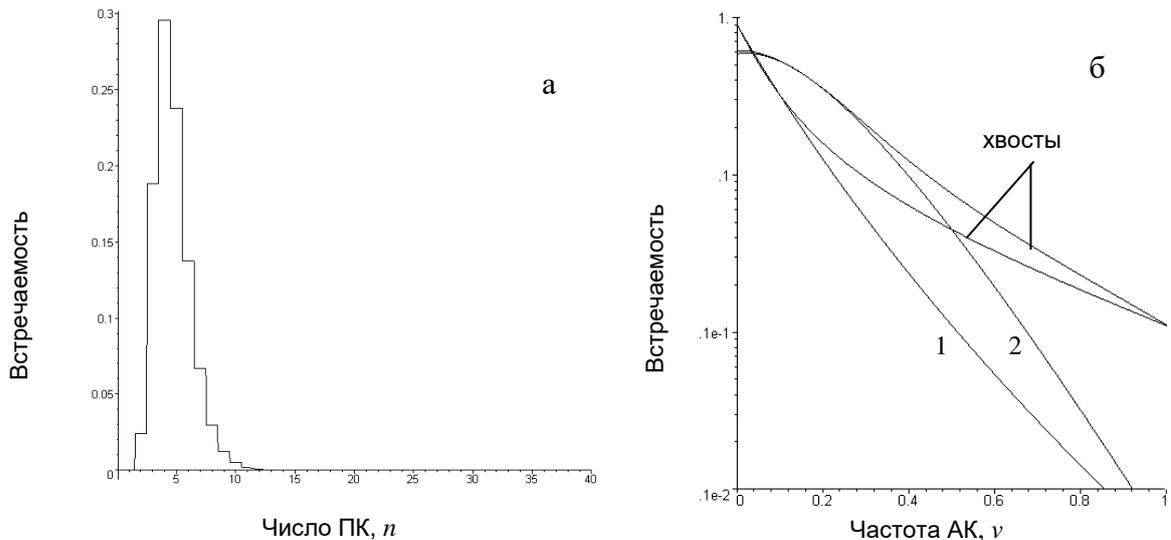
Можно сделать вывод, что экспоненциальное распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК является признаком геометрического закона появления АК среди ПК. Распределение индивидуумов по числу АК также является геометрическим.

Колоколообразное распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК является признаком биномиального закона появления АК среди ПК.



**Рис. 4.** Распределение индивидуумов по числу АК (а); соответствующее распределение по частоте встречаемости АК (б). Геометрический закон (1), биномиальный закон (2).

Рассмотрим, как влияет на частотное распределение индивидуумов нарушение условия малости встречаемости лиц с малым числом ПК. Распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК приобретает длинный “хвост” в области больших частот встречаемости АК, что связано с отмеченным выше расширением геометрического распределения индивидуумов по числу АК при переходе к частотному представлению (рис. 5 б).



**Рис. 5.** а) Логнормальное распределение индивидуумов по числу ПК со средним по распределению  $m_{ПК} = 5$  (а); соответствующие распределения по частоте встречаемости АК для различных законов их появления (б). Геометрический закон,  $q = 0.3$  (1), биномиальный закон,  $q = 0.3$  (2).

#### 4. СРАВНЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯМИ

Проверим выводы на экспериментальном материале, полученном из опубликованных данных по цитогенетическим исследованиям лимфоцитов крови лиц, проживающих в Пуровском районе Тюменской обл., Малое Голоустное и Листвянка

Иркутской обл. и г. Новосибирске. Распределения лиц по частоте встречаемости АК можно аппроксимировать законами Пуассона, геометрическим, или их суммой (табл. 1).

**Таблица 1.** Значения частоты встречаемости лимфоцитов с хромосомными aberrациями в пробах крови лиц, проживающих в Тюменской и Иркутской областях и г. Новосибирске, параметры наиболее эффективной модели аппроксимации

<b>пос. Самбург Тюменской обл.</b>															
возраст	N0	N1	частота встречаемости, %										G, P		
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	>18	mG/G	mP/P	
50-80	24	7	2	4	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0.2/1.7	<b>4.2/15.4</b>
39-49	36	4	6	8	7	4	1	2	1	0	0	2	5.0/19.3	<b>3.5/11.1</b>	
18-38	71	7	7	17	19	14	5	1	0	0	0	0	3.2/18.5	<b>4.2/44.7</b>	
возраст	N0	N1	частота встречаемости, %										G, P		
			0	5	10	15	20	0	0	0	0	0	mG/G	mP/P	
< 18	29	-	10	18	0	0	1	0	0	0	0	0	-	<b>3.3/28.1</b>	

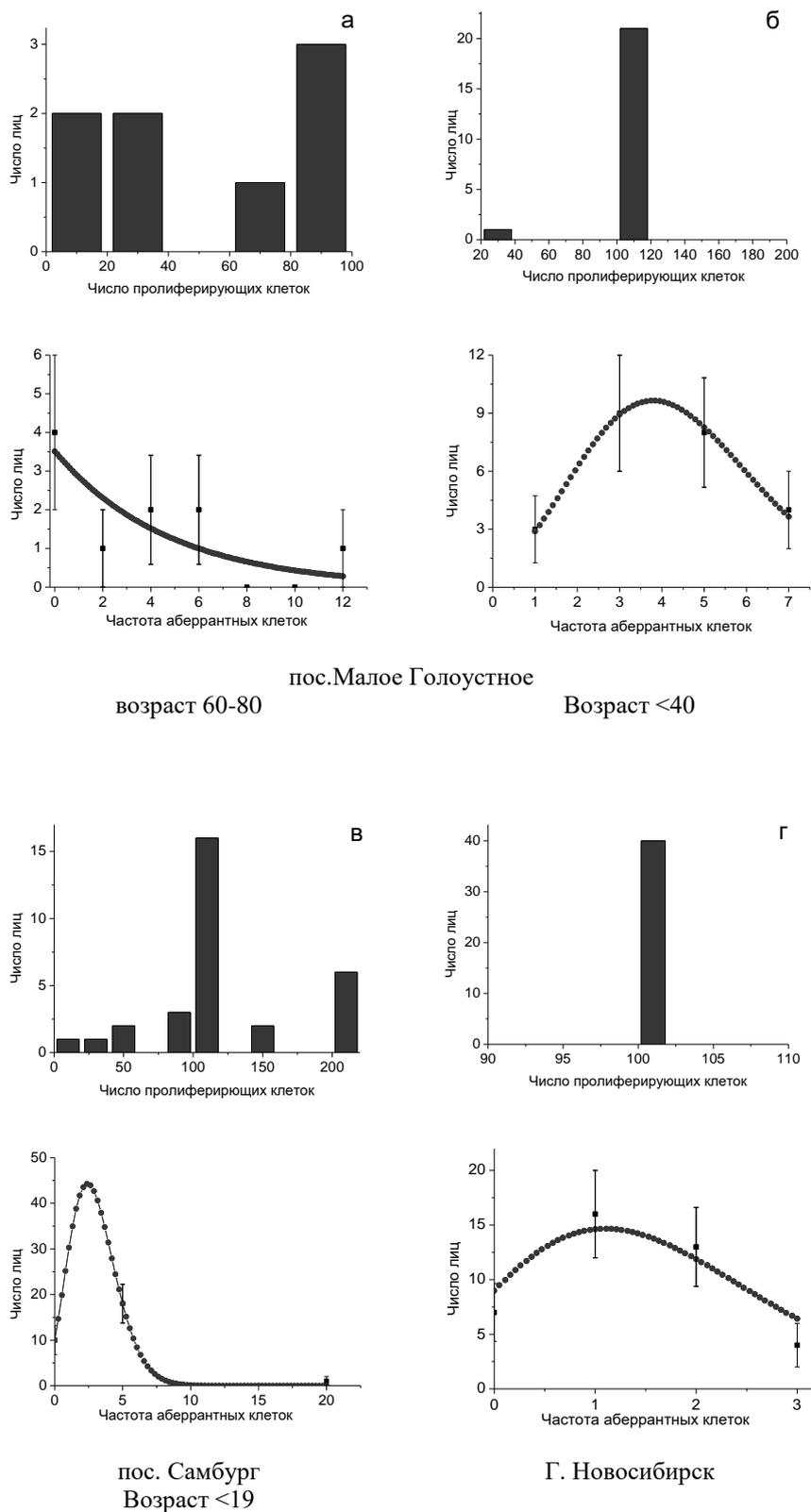
<b>пос. Малое Голоустное Иркутской обл.</b>														
возраст	N0	N2	частота встречаемости, %										G, P	
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	>18	mG/G	mP/P
60-80	10	3	4	1	2	2	0	0	1	0	0	0	3.0/9.9	-
40-60	32	4	1	7	12	5	3	3	1	0	0	0	5.8/7.3	<b>4.2/24.6</b>
возраст	N0	N2	частота встречаемости, %										G, P	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	mG/G	mP/P
18-40	23	1	1	1	3	6	4	4	3	1	0	0	-	<b>4.0/23.7</b>
<=18	15	-	1	1	3	5	2	2	1	0	0	0	-	<b>3.1/15.3</b>

<b>г. Новосибирск</b>														
возраст	N0	N3	частота встречаемости, %										G, P	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	mG/G	mP/P
	40	40	7	16	13	4	0	0	0	0	0	0	-	1.4

Стандартная ошибка средних выборочных значений  $d(mP) = 10-15\%$ ,  $d(mG) = 30-40\%$ .

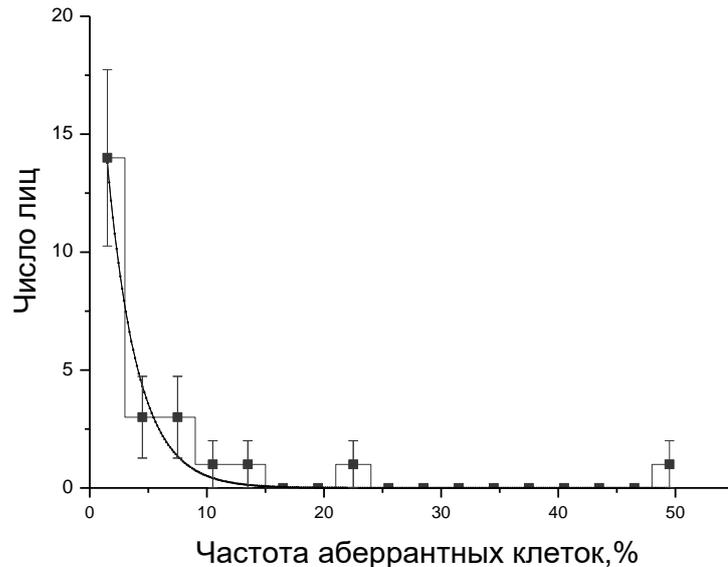
Контрольную группу составляет выборка жителей г. Новосибирска, для которых число проанализированных лимфоцитов на одного индивидуума  $> 100$ . N0 – общее число обследованных лиц; N1 – число лиц, у которых не активировались лимфоциты; N2 – число лиц, у которых число активированных лимфоцитов в пробах крови не превышает 30; N3 – число лиц, у которых число проанализированных лимфоцитов  $> 100$ .



**Рис. 6.** Статистическое моделирование распределений лиц разных поколений по частоте встречаемости АК.

На рис. 6 представлены случаи геометрического и Пуассоновского распределений индивидуумов по частоте встречаемости АК лимфоцитов<sup>3</sup>. В тех случаях, когда условие Релея для распределения индивидуумов по числу ПК выполнено (рис. 6 б, в, г), эффективной моделью данных является пуассоновское распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК. В случае невыполнения условия Релея эффективной моделью данных является геометрическое распределение (рис. 6, а).

Экспериментальные распределения индивидуумов по частоте встречаемости АК для лиц с числом стимулированных к пролиферации лимфоцитов  $N_{МФ} < 30$  представлены на рис. 7. Виден хвост в распределении, обусловленный, как можно предположить, присутствием индивидуумов с малым числом  $n$  ПК.



**Рис. 7.** Экспериментальное распределение лиц по частоте встречаемости АК среди лимфоцитов для индивидуумов с числом  $n$  ПК  $N_{МФ} < 30$ . Параметр геометрического распределения  $q = 0.7$ . Выборка жителей пос. Листвянка, М. Голоустное, Самбург, юг Пууровского р-на [31].

В данной работе были исследованы распределения индивидуумов по числу и частоте встречаемости АК и связи между ними. Анализ проведен при условии отсутствия стимуляции деления клеток. Было показано, что распределения индивидуумов, как по числу, так и по частоте встречаемости АК, могут служить для анализа закона появления АК.

## 5. ВЫВОДЫ

1. Распределения индивидуумов по числу и частоте встречаемости АК подчиняются биномиальному закону при условии, что закон появления АК среди ПК биномиальный и выполняется условие Релея для распределения индивидуумов по числу ПК. При этом распределение индивидуумов по числу АК зависит только от среднего значения распределения индивидуумов по числу ПК;
2. Распределения индивидуумов по числу и частоте встречаемости АК являются геометрическими независимо от вида распределения по числу ПК при условии, что

<sup>3</sup> Эффективность регрессии оценивали с помощью критериев, применяемых для оценки аппроксимации данных, полученных на основе малых выборок:  $\chi^2$  [32]; AIC (критерий Акайке) [33]; BIC (критерий Шварца)[34]. Предпочтение отдавали гипотезе, лучшей по большинству критериев. При близких значениях критериев выбирали более “простую” гипотезу.

закон появления АК среди ПК геометрический и встречаемость индивидуумов с числом ПК  $n < \log(\varepsilon)/\log(q)$  мала.

3. Если в распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК наблюдается колоколообразное распределение, то это является признаком биномиального закона появления АК среди ПК. Если в распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК наблюдается экспоненциальное распределение, то это является признаком геометрического закона появления АК среди ПК. Распределение индивидуумов по числу АК также является геометрическим.
4. Таким образом, геометрическое распределение индивидуумов по частоте встречаемости АК среди ПК может являться признаком обрыва процесса появления АК, а колоколообразное – его отсутствия. Таким образом, в рамках модели адаптации в случае геометрического распределения [8] можно предполагать наличие процессов селекции.

Авторы благодарят Г.А. Ососкова и В.Б. Приезжева за плодотворные обсуждения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочков Н.П. Аналитический обзор цитогенетических исследований после Чернобыльской аварии. *Вестник РАМН*. 1993. № 6. С. 51–55.
2. Шевченко В.А., Снигирева Г.П.. Цитогенетические последствия воздействия ионизирующих излучений на популяции человека. В: *Последствия чернобыльской катастрофы: здоровье человека*. Ред. Бурлакова Е.Б. Москва, 1996. С. 24–49.
3. Cao S., Deng Z., Zhen Z., Li Y., Yu C. Lymphocyte chromosome aberrations in personnel occupationally exposed to low levels of radiation. *Health Phys.* 1981. V. 41. P. 586.
4. Sources, Effects and Risk of Ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. In: *Report to the General Assembly, with annexes*. New York: United Nations, 1988. № 1. P. 35–44.
5. Гераськин С.А., Севаньяев Л.В. Универсальный характер закономерностей индукции цитогенетических повреждений низкодозовым облучением и проблема оценки генетического риска. *Радиационная биология, Радиоэкология*. 1999. Т. 39. № 1. С. 35–40.
6. Хуг О, Келлерер А. *Стохастическая радиобиология*. Москва: Атомиздат, 1969.
7. Капутьцевич Ю.Г. *Количественные закономерности лучевого поражения клеток*. Москва: Атомиздат, 1978.
8. Флорко Б.В., Корогодина В.Л. Анализ структуры распределений на примере одной цитогенетической задачи. *Письма в ЭЧАЯ*. 2007. Т. 4. № 4(140). С. 559–570.
9. Korogodina V.L. and Florko B.V. Evolution processes in populations of plantain, growing around the radiation sources: changes in plant genotypes resulting from bystander effects and chromosomal instability. In: *A Challenge for the Future*. Eds. Mothersill, Seymour C. and Mosse I.B. Springer, 2007. P. 155–170.
10. Бочков Н.П., Яковенко К.Н., Чеботарев А.Н., Фунес Кравиото Ф., Журков В.С. Распределение поврежденных хромосом по клеткам при действии химических мутагенов *in vitro* и *in vivo* у человека. *Генетика*. 1972. Т. 8. № 12. С. 160–167.
11. Чеботарев А.Н. Математическая модель описания появления мультиаберрантных клеток при спонтанном мутагенезе. *Докл. РАН*. 2000. Т. 371. № 6. С. 847–849.
12. Косарев Е.Л. *Методы обработки экспериментальных данных*. Москва: Физматлит, 2008.
13. Осипова Л.П., Посух О.Л., Матвеева В.Г., Пономарева А.В., Сухоруков Ф.В., Щербов Б.Л., Страховенко В.Д., Куценогий К.П., Рапута В.Ф., Смоляков Б.С., Ривин Г.С., Климова Е.Г. Комплексная оценка техногенных воздействий на

- генофонд и биологическое здоровье человека (на примере тундровых ненцев). В: *Интеграционные программы фундаментальных исследований*. Новосибирск: СО РАН, 1998. С. 327–342.
14. Osipova L.P., Ponomareva A.V., Shcherbov B.L., Sukhorukov F.V., Strakhovenko V.D., Kutsenogij K.P. Aftermath of radiation effect in population of tundra Nenets inhabitants, Purov region, YaNAD. In: *Modern problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution*. Proc. of the Intern. Conf. dedicated to the Centenary of the Birth of N.W. Timofeeff-Ressovsky (Dubna, 6-9 September 2000). Ed. Korogodin V.I. Dubna: JINR, 2001. P. 200–212.
  15. Osipova L.P., Koutsenogii K.P., Shcherbov B.L., Strakhovenko V.D. and Petrov S.A. Environmental Radioactivity for Risk Assessment of Health Status in Nature and Human Population of Northern Siberia. In: *The 5-th international conference on environmental radioactivity in the Arctic and Antarctic*. St. Petersburg, 2002. P. 124–127.
  16. Осипова Л.П., Сенькова Н.А., Гайнер Т.А., Матвеева В.Г. Цитогенетическая оценка отдаленных последствий воздействия факторов радиационной природы на население пос. Малое Голоустное Иркутской области. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008. № 3(23). Приложение 1. С. 134.
  17. А.И. Непомнящих, Б.П. Черняго, В.И. Медведев, Л.Г. Коршунов, Ф.В. Сухоруков, Л.П. Осипова, Л.А. Маторова, Л.И. Колесникова, С.В. Сосницкая, П.В. Коваль. Об отдаленных последствиях радиоактивных выбросов и выпадений в Иркутской области и Усть-Ордынском округе. В: *Материалы II международной конференции «Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека»*. Томск: ИД «Тандем-Арт», 2004. С. 436–439.
  18. Феллер В. *Введение в теорию вероятностей и ее приложения*. М.: Мир, 1967. Т. 1, 2.
  19. Mothersill C. & Seymour C.B. Radiation-induced bystander effects: past history and future perspectives. *Radiat. Res.* 2001. V. 155. P. 759–767.
  20. Lorimore S.A. and Wright E.G. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? A review. *Int. J. Radiat. Biol.* 2003. V. 79. P. 15–25.
  21. Reed W.J., Hughes B.D. From gene families and genera to incomes and internet file sizes: Why power laws are so common in nature. *Phys. Rev.* 2002. E 66. 067103.
  22. H. Allen Orr. The genetic theory of adaptation: a brief history. *Nature Reviews Genetics*. 2005. V. 6. Iss. 2. P. 119–127.
  23. Korogodina V., Vamblevsky V., Grishina I., Gustova M., Florco B., Korogodin V., Lozovskaya E., Malikov A., Maslov O., Shlyakhtin G. Variability of Plant Populations grown in a 30-km zone of Balakovo NPP. В: *Материалы международной конференции «Сахаровские чтения 2003 года: экологические проблемы XXI века»* (Минск, 19-20 мая 2003 г.). Минск, 2003. С. 55–57.
  24. Korogodina V., Vamblevsky V., Grishina I., Gustova M., Florco B., Javadova V., Korogodin V., Lozovskaya E., Malikov A., Maslov O., Melnikova L., Shlyakhtin G. Variability of Plant Populations by Habitat. Are Chromosome Aberrations a Sufficient Criterion of Variability? В: *Радиобиология. Радиоэкология*. Киев, 2003. С. 50–66.
  25. Корогодина В.Л., Флорко Б.В. Биологическая дозиметрия облучения нейтронами (0,5 мЭв) семян природных популяций подорожника. В: *Труды конференции «Actual Problems of Dosimetry»* (ОИЯИ, Дубна, 23-24 октября 2003 г.). 2003. С. 36.
  26. Korogodina V.L., Vamblevsky V.P., Grishina I.V., Florco B.V., Korogodin V.I., Lozovskaya E.L., Malikov A.N. and Shlyakhtin G.V. Variability of seed plant populations under the oxidizing radiation and heat stresses in natural and laboratory

- conditions. In: *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2003 IEEE. 2003. V. 2. P. 793–797.
27. Korogodina V.L., Bamblevsky V.P., Grishina I.V., Florko B.V., Korogodin V.I., Lozovskaya E.L., Malikov A.N. Contribution of bystander effect in variability and viability of seed plant populations in their habitats around the radiation sources. In: *Abstracts. Short papers by young scientists. International conference “Modern problems of genetics, radiobiology, radioecology and evolution”, dedicated to N.W. Timofeeff-Ressovsky and the 70<sup>th</sup> anniversary of “On the Nature of Gene Mutations and Gene Structure” by N.W. Timofeeff-Ressovsky, K. G. Zimmer, and M. Delbrück.* Yerevan, 2005. P 124.
  28. Korogodina V.L., Florko B.V. Variability and Viability of Seeds Growing around the Radiation Sources Evaluated by Analysis of Distribution Structure on Cells with Abnormalities. In: *Abstracts of the European Radiation Research* (Kiev, 22-25 August 2006). 2006.
  29. Корогодина В.Л., Флорко Б.В. Механизмы адаптации в меристеме корешков проростков семян, произрастающих вблизи источников радиации. В: *Тезисы докладов, V Съезд по радиационным исследованиям* (Москва, 10-14 апреля 2006 г.). Москва, 2006. Т. 3. С. 26.
  30. Гнеденко Б.В. *Курс теории вероятностей*. Москва: Наука, 1965.
  31. Антонова Е.С., Осипова Л.П., Флорко Б.В., Корогодина В.Л. Сравнение распределений лиц с нормальной и плохо стимулируемой активностью клеток крови по частоте встречаемости аберрантных клеток в лимфоцитах крови. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2008. № 3(23). Приложение 1. С. 73.
  32. Ван дер Варден Б.Л. *Математическая статистика*. Под ред. Смирнова Н.В. М.: Иностран. лит-ра, 1960. 434 с.
  33. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974. V. AC-19. P. 716–723.
  34. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics*. 1978. V. 6. P. 461–464.

Материал поступил в редакцию 02.07.2009, опубликован 24.07.2009.