

**ДИНАМИКА РОСТА ЧИСЛА ЯДЕРНЫХ АНОМАЛИЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ РА-23
ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ДОЗЫ ОСТРОГО РЕДКОИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ.
ИССЛЕДОВАНИЕ НА ОСНОВЕ МОДЕЛИ
РЕИНТРАНТНО-БИНОМИАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ**

© Н. П. Алексеева,^{1,*} А. О. Алексеев,² Ю. Б. Вахтин,³ В. Ю. Кравцов,⁴
С. Н. Кузоватов,³ Т. И. Скорикова¹

¹ Кафедра статистического моделирования С.-Петербургского государственного университета,

² Кафедра высшей математики С.-Петербургского государственного морского технического университета,

³ Институт цитологии РАН и ⁴ Всероссийский центр экстренной медицины МЧС России, Санкт-Петербург;
* электронный адрес: ninaalexejeva@mail.ru

Исследовали динамику изменения выхода интерфазных ядер клеток с разным числом морфологических аномалий в клеточных популяциях перевивной рабдомиосаркомы РА-23 крыс при действии острого редкоионизирующего облучения в диапазоне доз 0—45 Гр. За морфологические аномалии принимали межъядерные мосты, ядерные протрузии и гантелевидные ядра. В апробации модели использовали количественные данные выявленных морфологических отклонений. Рассматривали как одиночные, так и множественные аномалии ядра. Значения множественных морфологических аномалий в ядре представляли собой сумму принимаемых одиночных аномалий независимо от их сочетания. Найдена адекватная модель реинтрантно-биномиального распределения — сложного распределения суммы случайного количества случайных величин, слагаемые которой и их количество подчиняются биномиальным законам распределения с математическими ожиданиями, называемыми соответственно внутренней и внешней средними реинтрантными компонентами. Получены их оценки по методу максимального правдоподобия. При помощи статистического моделирования исследованы статистические свойства этих оценок. Получено, что при одинаково значимой корреляции с дозой облучения среднего числа аномалий в ядре в популяциях клеток после 2—3-клеточных циклов с момента облучения рентгеновскими лучами (Х-облучения) *in vivo* доза облучения значимо коррелирует с внутренней средней реинтрантной компонентой, а у отдаленных потомков гамма-облученных (γ -облученных) клеточных трансплантов *in vitro* — с внешней.

При облучении популяций нормальных и опухолевых клеток увеличивается вероятность формирования интерфазных клеток с одиночными или множественными аномалиями в ядре. Ранее была описана динамика изменения частот возникновения ядерных аномалий типа межъядерные мосты, ядерные протрузии и гантелевидные ядра при действии редкоионизирующей радиации в клеточных популяциях рабдомиосаркомы РА-23 крыс по результатам двух серий опытов с острым облучением (Кузоватов и др., 2003). В одной были исследованы ядерные аномалии у отдаленных потомков облученных в дозе 5—40 Гр клеточных трансплантов перевивной рабдомиосаркомы РА-23 крыс. В этой серии суспендированные клетки прививали путем инъекции в переднюю камеру глаза животного сразу после γ -облучения *in vitro*. В другой серии опытов ядерные аномалии были исследованы в популяциях подкожных клеточных трансплантов этой же опухоли, фиксированных через 52 ч с момента Х-облучения *in vivo* в дозе 5—45 Гр. По мнению авторов, 52 ч — вполне достаточный срок для этих клеток, чтобы они прошли 2—3 митоза. Было обнаружено, что частоты встречаемости аберрантных ядер повышались вплоть до максимального исследованных доз: при дозе 40 Гр в опыта с γ -облуче-

нием *in vitro* $81 \pm 4\%$ просмотренных ядер были с морфологическими отклонениями, причем доля ядер с множественными аномалиями — двумя и более — существенно возросла по отношению к контролю; при дозе 45 Гр в опытах с Х-облучением *in vivo* картина была сходной с результатами при максимальной дозе γ -облучения *in vitro* — $87 \pm 3\%$ ядер были аномальными и большинство из них с двумя отклонениями и более.

Классификация морфологических ядерных аномалий интерфазных клеток применительно к ядерным протрузиям, межъядерным хромосомным мостам и гантелевидным ядрам была ранее подробно представлена авторами настоящей работы (Кузоватов и др., 2000а, 2000б).

Полученный материал представляется достаточным, чтобы попытаться ответить на два вопроса: 1) сопровождается ли какими-либо изменениями динамика нарастания аберрантных ядер, индуцированных радиацией как с одной, так и с множественными морфологическими аномалиями в ядре (межъядерные мосты, ядерные протрузии и гантелевидные ядра), и 2) сколь существенно и в чем именно эти изменения могут различаться для Х-облученных клеток *in vivo* через 2—3 митотических цикла с момента облучения и для отдаленных потомков, однократно

γ -облученны клеток *in vitro*? Несмотря на то что подобного рода изменения неоднократно отмечались радиобиологами, литературные данные о получении аналогичных кривых доза—эффект с использованием доз выше 20 Гр крайне скучны. Наиболее известно немонотонное повышение частот регистрируемых морфологических аномалий на фоне увеличения дозы облучения — замена экспоненциального характера кривой доза—эффект на сигмоидальный (Капульцевич, 1978; Жестяников, 1979; Хансон, Комар, 1985; Митрофанов, 1994; Каленко, 2001; Эйдус, 2002). В целом авторы на основании собственных полученных данных постулируют наличие репарирующих клеточных систем с разным механизмом действия, адекватных соответствующему уровню повреждений при действии экстремального фактора.

Цель настоящего сообщения заключается в описании динамики нарастания количества аберрантных ядер, индуцированного сверхвысокими дозами повреждающей радиации, при помощи статистической модели реинтрантно-биномиального распределения (Алексеева и др., 2004).

Материал и методика

В качестве материала были использованы результаты морфологического анализа (Кузоватов и др., 2000а, 2000б) клеточных препаратов отпечатков солидной опухолевой ткани. Одни препараты были приготовлены из опухоли, сформированной в передней камере глаза животного вследствие успешной трансплантации γ -облученных *in vitro* клеток перевивной рабдомиосаркомы РА-23 крыс в дозах 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 и 40 Гр. Сроки формирования опухолей привитыми γ -облученными клеточными трансплантатами варьировали от 14 (5 Гр) до 95 (40 Гр) сут. Облучение *in vitro* проводили в Лаборатории радиационной генетики Института цитологии РАН на лабораторной установке для микробиологических и биохимических исследований ЛМБ- γ -1. Другие препараты были приготовлены из опухолевой ткани, сформированной подкожными трансплантатами тех же клеток, привитыми в виде суспензии одиночных клеток под кожей хвоста, через 52 ч с момента X-облучения *in vivo* в дозах 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 и 45 Гр. Облучение *in vivo* проводили на рентгенотерапевтическом аппарате РУТ-250-15 (РУМ-17). В обоих случаях материал для препаратов не имел ни малейших признаков некроза.

Препараты окрашивали флуорохромным красителем Хёхстом 33258. Перед флуорохромным окрашиванием фиксированные препараты на 2—3 мин погружали в хлороформ, затем просушивали в вытяжном шкафу. Цель обработки — предельно возможное обезжикивание клеточного препарата для более благоприятных условий инкорпорирования флуорохрома в хроматин.

Микроскопирование проводили под иммерсией (об. 100 \times , ок. 10 \times) на микроскопе Axioskop. За ядерные аномалии принимали такие морфологические отклонения интерфазных ядер, как межъядерные мости, ядерные прорези и гантелеобразные ядра. Гантелеобразное ядро считали одной аномалией. В группу ядер с одной аномалией могли попадать и ядра с одиночными ядерными прорезями, и ядра с одиночными межъядерными мостами, и гантелеобразные ядра без других аномалий. В группу с двумя аномалиями могли попасть как две одинаковые из вышеперечисленных аномалий, так и две разные в любом

сочетании, например межъядерный мост—ядерная прорезь, межъядерный мост—гантелеобразное ядро, гантелеобразное ядро—ядерная прорезь. Аналогично рассматривали группы ядер с тремя, четырьмя, пятью аномалиями и более. Ядра клеток с двумя аномалиями и более считали ядрами с множественными морфологическими аномалиями. Количество аномальных ядер подсчитывали на 100 ядрах клеток.

В качестве объекта биометрического исследования рассматривали эмпирические распределения количества ядерных аномалий, индуцированные повреждающей радиацией в сериях опытов с X-облучением *in vivo* и γ -облучением *in vitro* (табл. 1, 2).

Были использованы следующие математические методы: 1) первичная статистическая обработка с вычислением среднего, дисперсии и рассеяния; 2) коэффициент корреляции Пирсона; 3) общая линейная модель (ковариационный анализ); 4) критерий согласия χ^2 (хи-квадрат) эмпирического распределения с теоретическим при наличии параметров, оцениваемых по выборке; 5) свойства, производящие функции и вероятности реинтрантно-биномиального распределения, рекуррентные формулы для вычисления его вероятностей; 6) оценка параметров реинтрантно-биномиального распределения по методу максимального правдоподобия; 7) моделирование реинтрантно-биномиального распределения с последующим исследованием статистических свойств оценок.

Результаты и обсуждение

Частоты встречаемости ядер без аномалий и ядер с 1, 2 и большим числом аномалий приведены в табл. 1, 2: при увеличении дозы облучения уменьшается не только доля ядер без видимых нарушений, но и доля ядер с одним нарушением и увеличивается доля ядер с множественными аномалиями, причем соотношения ядер с разным числом аномалий резко меняются. Например, если в контроле и при дозе облучения 5 Гр доля нормальных ядер в 1.5—2.0 раза превышает долю ядер с одной аномалией, то при дозе 35—45 Гр доли таких клеток становятся практически одинаковыми. Ядра с 4 аномалиями и ядра с числом аномалий ≥ 5 начинают встречаться в исследованных выборках при дозе 10—15 Гр; при дозах 30 и 35 Гр ядер с 4 аномалиями почти в 2 раза больше, чем ядер с ≥ 5 , но при возрастании дозы до 40 и 45 Гр доли таких ядер становятся одинаковыми. Таким образом, изменения частот ядер с разным числом аномалий при увеличении дозы облучения носят сложный характер. При этом частоты всех классов ядер изменяются так, как будто при увеличении дозы облучения их радиорезистентность возрастает — в клетках включаются все новые и новые системы репарации (Каленко, 2001).

Первичная статистическая обработка и поиск модели. Первоначально были вычислены эмпирические характеристики среднего, дисперсии, рассеяния (отношение дисперсии к среднему) (табл. 1, 2).

В обоих экспериментах корреляции между дозой облучения и средним числом ядерных аномалий оказались близки к единице — в эксперименте *in vivo* $r = 0.947$, значимость отклонений корреляции от нуля $p = 0.0001$, в эксперименте *in vitro* $r = 0.9564$, $p = 0.00001$ (рис. 1). Ковариационный анализ динамики средних также указывает на значимое влияние дозы облучения, выбранной в качестве ковариаты, а также на значимо более высокое среднее

Таблица 1

Эмпирические распределения, серия опытов с X-облучением *in vivo*

Доза, Гр	Количество нормальных и аберрантных ядер клеток на 100 шт., n_i^a						Среднее число аномалий на 1 ядро, \bar{x}	Рассея- ние, е
	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4	$n_{\geq 5}$		
0	66	31	2	1			0.38 ± 0.18	0.883
5	50	35	13	2			0.67 ± 0.25	0.897
10	41	39	17	2	1		0.83 ± 0.27	0.869
15	27	39	29	3	1	1	1.15 ± 0.30	0.789
20	22	22	32	15	6	3	1.70 ± 0.41	0.982
25	33	39	18	8	1	1	1.08 ± 0.33	0.994
30	21	29	21	14	10	5	1.83 ± 0.46	1.170
35	17	24	32	11	10	6	1.91 ± 0.44	1.027
40	15	17	29	18	11	10	2.23 ± 0.47	1.003
45	13	14	24	24	12	13	2.47 ± 0.48	0.943

^a n_0 — количество ядер без аномалий, n_1 — количество ядер с одной аномалией на ядре, n_2 — с двумя аномалиями, n_3 — с тремя и т. д.

Таблица 2

Эмпирические распределения, серия опытов с γ -облучением *in vitro*

Доза, Гр	Количество нормальных и аберрантных ядер клеток на 100 шт., n_i^a						Среднее число ано- малий на 1 ядро, \bar{x}	Рассеяние, е
	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4	$n_{\geq 5}$		
0	68	25	7				0.39 ± 0.19	0.969
5	74	19	5	2			0.35 ± 0.21	1.279
10	59	24	16	1			0.59 ± 0.25	1.054
15	48	33	11	3	2	3	0.87 ± 0.37	1.555
20	59	31	5	4	1		0.57 ± 0.27	1.237
25	37	31	22	6	2	2	1.11 ± 0.36	1.187
30	35	37	17	5	3	3	1.13 ± 0.38	1.286
35	26	36	19	10	5	4	1.44 ± 0.42	1.213
40	19	33	25	11	7	5	1.69 ± 0.43	1.085

^a n_0 — количество ядер без аномалий, n_1 — количество ядер с одной аномалией на ядре, n_2 — с двумя аномалиями, n_3 — с тремя и т. д.

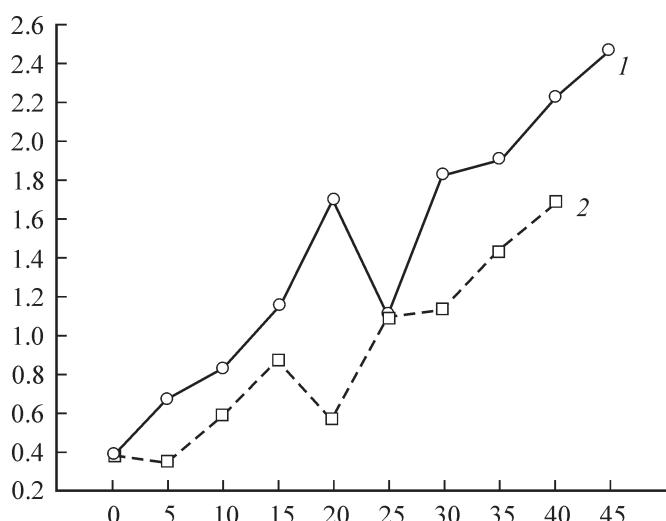


Рис. 1. Динамика роста среднего числа аномалий при увеличении дозы облучения.
1 — *in vivo*, 2 — *in vitro*.

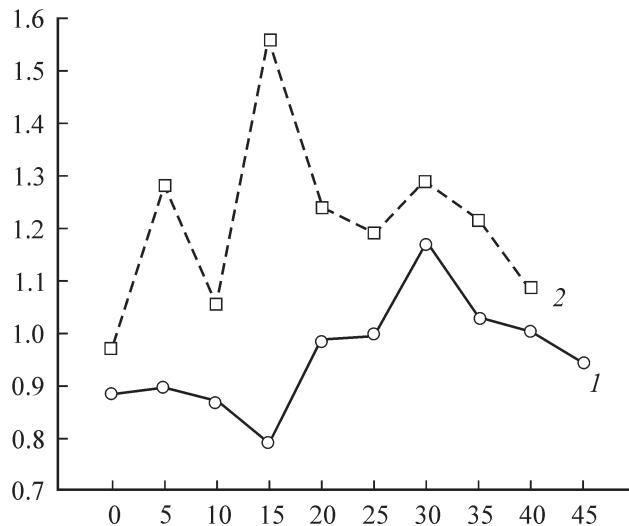


Рис. 2. Динамика рассеяния эмпирического распределения при увеличении дозы облучения.
1 — in vivo, 2 — in vitro.

число аномалий в популяции клеток (in vivo). Динамика рассеяния (рис. 2) указывает на значимо большее рассеяние эмпирического распределения в популяциях потомков, а также изменение структуры распределения от недорассеянного ($e < 1$) к перерассеянному ($e > 1$).

Адекватность модели реинтрантно-биномиального распределения. Для вычисления причины характера немонотонности частоты хромосомных aberrаций была предпринята попытка найти адекватный закон распределения численности ядерных аномалий. Изменчивое поведение рассеяния резко сузил класс подходящих для описания дискретных распределений. Оказалось, что динамику изменения числа аномалий в ядре облученных клеток можно адекватно описать только при помощи реинтрантно-биномиального распределения (Алексеева и др., 2004), которое является конструктивным обобщением биномиального в соответствии с законами формы Спенсера-Брауна (Spencer-Brown, 1972). В частном случае это распределение вводится как распределение суммы независимых случайных величин X_i со случайным числом слагаемых τ , распределенных по биномиальному закону с параметрами n_1, p_1 и n_0, p_0 соответственно. Так как математическое ожидание реинтрантно-биномиального распределения равно произведению $\mu = n_0 p_0 n_1 p_1 = \mu_0, \mu_1$, то математические ожидания $E\tau = \mu_0 = n_0 p_0$ и $EX_i = \mu_1 = n_1 p_1$ будем называть средними реинтрантными компонентами — соответственно внешней и внутренней. Оценки средних реинтрантных компонент по методу максимального правдоподобия будем обозначать через m_0 и m_1 . Более подробно они описаны в «Приложении 1». Рассеяние реинтрантно-биномиального распределения принимает значения от нуля до бесконечности в зависимости от параметров, поэтому это распределение может быть использовано в качестве статистической модели («Приложение 2»). Предлагается метод оценки параметров n_0, p_0 и n_1, p_1 («Приложение 3»).

Было достигнуто удовлетворительное согласие эмпирических распределений с реинтрантно-биномиальным распределением (по критерию χ^2) при различных дозах облучения клеток в случае обоих экспериментов.

Например, на рис. 3 изображены гистограммы эмпирических распределений числа ядерных аномалий в двух экспериментах in vivo и in vitro при облучении в дозе 40 Гр и полигоны частот — вероятности реинтрантно-биномиальных распределений с параметрами $n_1 = 5, p_1 = 0.1027, n_0 = 5, p_0 = 0.6580, m_1 = 0.5135, m_0 = 3.29$ (in vitro) и $n_1 = 3, p_1 = 0.5625, n_0 = 2, p_0 = 0.6608, m_1 = 1.6875, m_0 = 1.3216$ (in vivo). Значимость согласия по критерию $\chi^2 p = 0.56$ при заданных n_1 и $n_0, p = 0.15$ — при неизвестных.

Анализ динамики средних реинтрантных компонент. Оценки средних реинтрантных компонент m_1 и m_2 были получены из оценок параметров распределения по формулам $m_0 = n_0 p_0, m_1 = n_1 p_1$.

На рис. 4 изображены графики изменения величин средних реинтрантных компонент в зависимости от дозы облучения в разных экспериментах. При увеличении дозы облучения в эксперименте in vivo значительно увеличивается внутренняя реинтрантная компонента m_1 (корреляция $r = 0.76, p = 0.006$), в эксперименте in vitro — внешняя

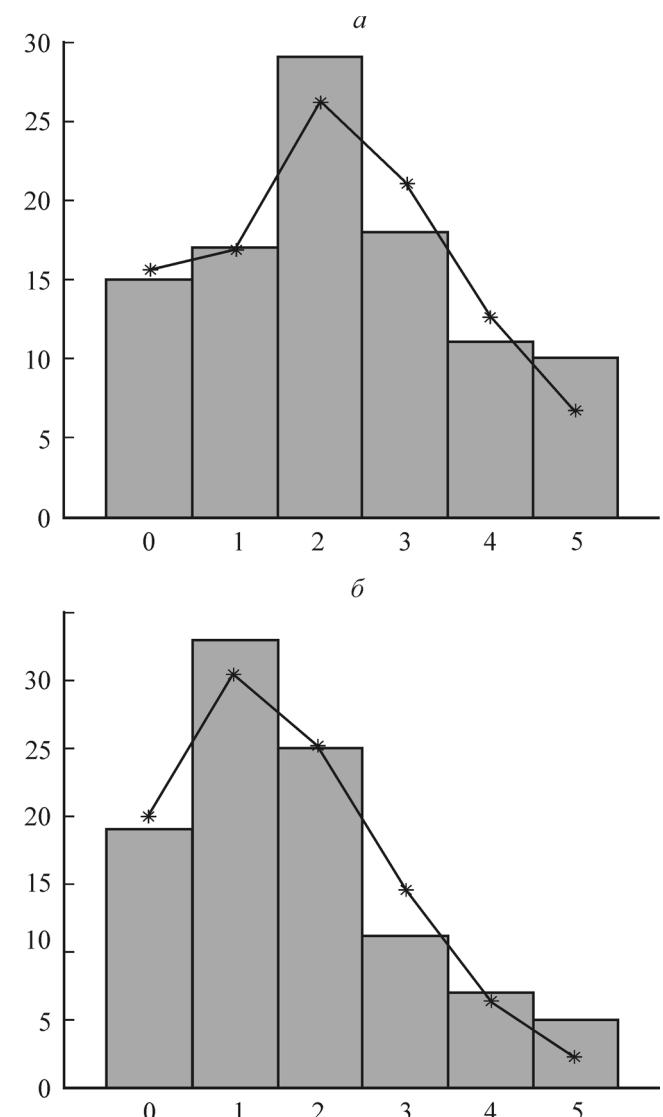


Рис. 3. Согласие эмпирических распределений с реинтрантно-биномиальными.
а — in vivo, 40 Гр, $m_1 = 1.68, m_0 = 1.32$; б — in vitro, 40 Гр, $m_1 = 0.51, m_0 = 3.29$. Столбики — эмпирические частоты, ломаная линия — теоретические частоты.

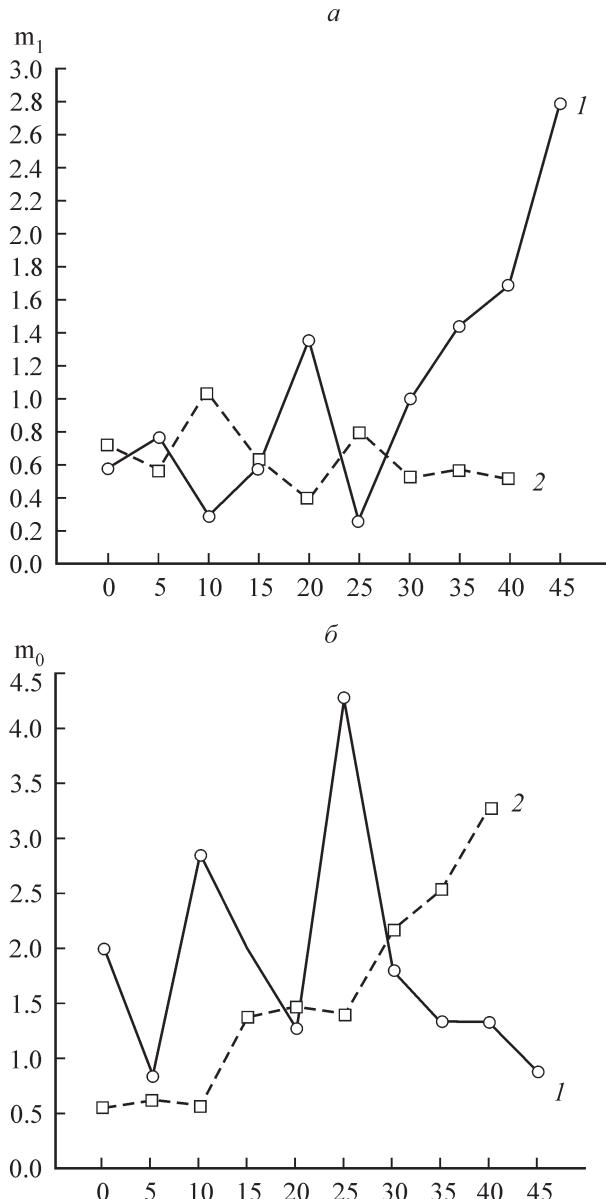


Рис. 4. Различие экспериментов *in vivo* (а) и *in vitro* (б) по динамике средних реинтрантных компонент.

1 — *in vivo*, 2 — *in vitro*.

реинтрантная компонента m_0 (корреляция $r = 0.95$, $p = 0.00003$). Корреляция между дозой облучения и соответственно компонентами m_1 в эксперименте *in vitro* и m_2 в эксперименте *in vivo* незначимы.

Обнаруженные изменения в процессе формирования ядерных аномалий у клеток обусловлены, по-видимому, влиянием облучения на системы, обеспечивающие апоптозную и интерфазную гибель клеток, и активацией дополнительных систем репарации, а потомки имеют дело уже с последствиями действия этих систем.

Приложение 1. Структура реинтрантного бинома и примарная арифметика

Определение. Пусть a_0, a_1, a_2, \dots — последовательность действительных чисел. Если ряд $f(v) = a_0 + a_1 v + a_2 v^2 + \dots$ сходится в некотором интервале $v_0 < v < v_1$, то

функция $f(v)$ называется производящей функцией последовательности a_j .

В качестве a_j будем рассматривать вероятности распределения дискретной случайной величины $P\{X=j\} = a_j$. Произведение $f_1(v)f_2(v)\dots f_k(v)$ является производящей функцией от суммы соответствующих k случайных величин. Суперпозиция $f_0(f_1(v))$ является производящей функцией случайной величины, которая равна сумме случайных величин со случайным числом слагаемых: $S_N = X_1 + \dots + X_N$, где X_k — последовательность взаимно независимых случайных величин с одним и тем же распределением $P\{X_k=j\} = f_{1j}$ и производящей функцией $f_1(v) = \sum_j f_{1j}v^j$. Число N слагаемых — случайная величина, не зависящая от X_k , с распределением $P\{N=i\} = f_{0i}$ и производящей функцией $f_0(v) = \sum_i f_{0i}v^i$. Такие распределения называются сложными — compound distribution (Феллер, 1984). Если случайное число слагаемых N имеет биномиальное распределение с параметрами n_0, p_0 , а случайные величины X_k ($k = 1, \dots, N$) имеют биномиальное распределение с параметрами n_1, p_1 , то случайная сумма $X_1 + \dots + X_N$ имеет реинтрантно-биномиальное распределение $\beta_1(\cdot | n_0, n_1, p_0, p_1)$.

С точки зрения производящих функций одноступенчатым реинтрантно-биномиальным распределением с обозначением $\beta_1(\cdot | n_0, n_1, p_0, p_1)$ будем называть распределение с производящей функцией в виде суперпозиции $f_0(f_1(v)) = (p_0(p_1v + q_1)^{n_1} + q_0)^{n_0}$, где через $f_i(v) = (p_iv + q_i)^{n_i}$ обозначена производящая функция биномиального распределения $\beta_1(\cdot | p_i, n_i)$. По аналогии двухступенчатое реинтрантно-биномиальное распределение $\beta_1(\cdot | n_0, n_1, n_2, p_0, p_1, p_2)$ есть суперпозиция трех производящих функций $f_0(f_1(f_2(v)))$. Таким же образом можно построить производящую функцию $f_0(f_1(f_2(\dots f_m(v)))$ реинтрантно-биномиального распределения с m ступенями.

Можно показать, что между структурой реинтрантного бинома и законами формы Спенсера-Брауна (Kauffman, 1987) имеется соответствие. Основным объектом примарной арифметики, описывающей формообразование по Спенсеру-Брауну, является метка, а основными операциями — «отмена» (или двойная метка) и «повторение». Имеется два правила: 1) двойная метка есть пустая метка $|| = ''$ и 2) повторение есть сама метка $|| =]$.

Произведение производящих функций биномиальных распределений с одними и теми же вероятностями успеха и разным числом испытаний, также являющееся производящей функцией биномиального распределения, соответствует операции «повторение»: $f_1(v)f_2(v)\dots f_k(v) \leftrightarrow || \dots]$, а выводящая за рамки производящей функции биномиального распределения суперпозиция $f_1(f_2(v)) \leftrightarrow ||$ свидетельствует об операции «отмена».

Приложение 2. Свойства реинтрантного бинома

Предложение. Пусть случайная величина X_m имеет реинтрантно-биномиальное распределение $P\{X_m=k\} = \beta_m(k | n_0, \dots, n_m; p_0, \dots, p_m)$.

1. При $m=1$ математическое ожидание равно $EX_1 = n_0n_1p_0p_1$, дисперсия и рассеяние равны $DX_1 = n_0n_1p_0p_1(n_1p_1(1-p_0)-p_1+1)$ и $eX_1 = DX_1/EX_1 = n_1p_1(1-p_0)-p_1+1$.

2. При $n_1(1-p_0) > 1$ распределение $\beta_1(\cdot | n_0, n_1; p_0, p_1)$ перерассеянное, $eX_1 > 1$.

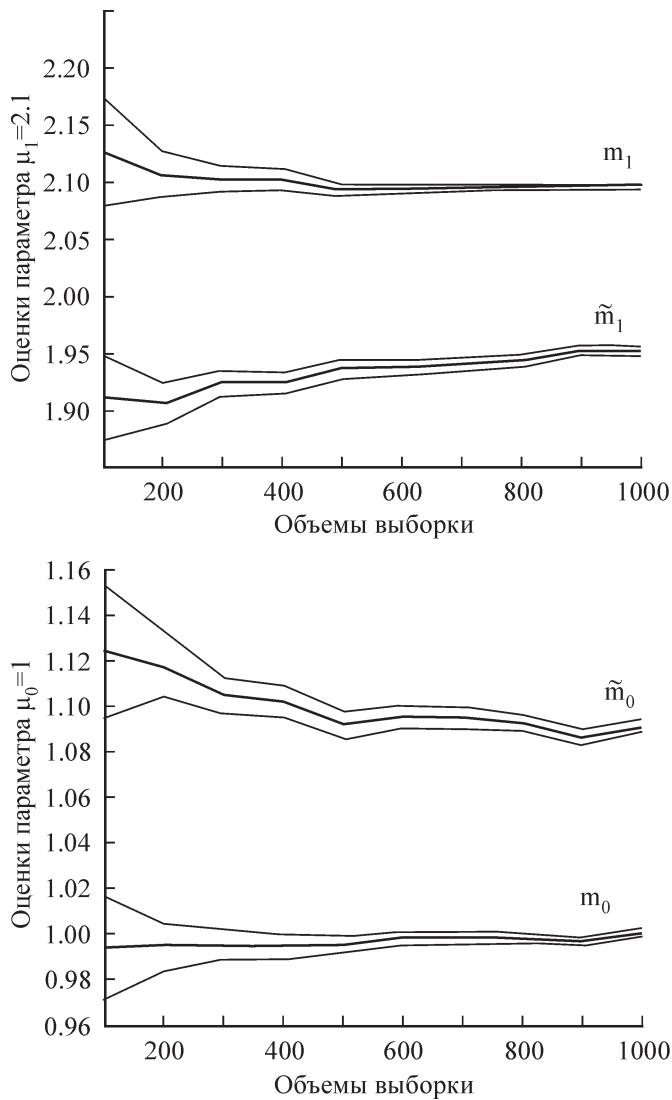


Рис. 5. Иллюстрация несмешенности и состоятельности оценок максимального правдоподобия m_0 и m_1 по сравнению с оценками \tilde{m}_0 и \tilde{m}_1 .

3. $X_2 = X_1^K$ имеет распределение $\beta_2(\cdot | n_0, n_1, K; p_0, p_1, 1)$.

$$4. \text{ Обозначим через } \tau_m(j) = \left[\frac{k_m}{n_m n_{m-1} \dots n_{m-j+1}} \right] + 1.$$

Тогда справедливо рекуррентное соотношение:

$$\beta_j(k_j | n_0 n_1 \dots n_j) = \sum_{k=\tau_j(j)}^{n_0} \beta_0(k | n_0) \beta_{j-1}(k_1 | n_1 k, n_2, \dots, n_j),$$

$$\text{где } \beta(k | n_0) = C_{n_0}^k p_0^k (1 - p_0)^{n_0 - k}.$$

$$5. \beta_m(k_m | n_0, \dots, n_m) = \sum_{k_0=\tau_m(m)}^{n_0} \sum_{k_1=\tau_m(m-1)}^{n_1 k_0} \sum_{k_{m-1}=\tau_m(1)}^{n_{m-1} k_{m-2}} \beta_0(k_0 | n_0) \times \prod_{i=1}^m \beta_0(k_i n_i k_{i-1}).$$

Доказательство первых трех утверждений не представляет трудностей, четвертое и пятое показано в работе Алексеевой и соавторов (2004).

Приложение 3. Оценка параметров и их статистические свойства

При вычислении функции максимального правдоподобия были использованы рекуррентные формулы предложены 1. Поскольку для интерпретации параметров важна целочисленность параметров n_0 и n_1 , по этим параметрам осуществлялся перебор, а параметры p_0 и p_1 оценивались численным образом в MATLAB701 из условия максимизации логарифма функции правдоподобия. Выбиралась четверка $\theta = (n_0, n_1, p_0, p_1)$, для которой достигался максимум функции правдоподобия. Отсюда получали оценки $m_0 = n_0 p_0$, $m_1 = n_1 p_1$.

Если рассмотреть соответствующие разные n_0 и n_1 и упорядоченные по убыванию функции правдоподобия оценки m_0 и m_1 с величиной функции правдоподобия, отличающейся от максимальной, например не более чем на 10 %, то введением различных окон усреднения параметров m_0 и m_1 можно получить и другие оценки средних реинтрантных компонент.

Например, введем окно усреднения, равное половине длины последовательности допустимых оценок m_0 и m_1 , согласно указанному выше критерию отбора, и обозначим оценки через \tilde{m}_0 и \tilde{m}_1 . Для сравнения используется метод статистического моделирования. Моделируя по 50 выборок объема 100, 200, 300, ..., 1000, оцениваем средние и стандартные отклонения для оценок m_0 и m_1 , а также \tilde{m}_0 и \tilde{m}_1 . Строим доверительные интервалы для параметров. На рис. 5 хорошо заметно, насколько предпочтительнее со статистической точки зрения оказываются оценки максимального правдоподобия, m_0 и m_1 несмешенные и состоятельные, чего нельзя сказать о \tilde{m}_0 и \tilde{m}_1 при одинаковой в целом эффективности (рис. 5).

Список литературы

Алексеева Н. П., Алексеев А. О., Вахтин Ю. Б., Кравцов В. Ю., Кузоватов С. Н. 2004. Реинтрантно-биномиальная схема усложнения реакции ядер рабдомиосаркомы РА-23 на увеличение дозы облучения. Математические модели. Теория и приложения. Вып. 4. В кн.: Сб. науч. статей под ред. чл.-кор. РАН, д. ф.-м. н., проф. М. К. Чиркова. СПб.: ВВМ. 125—138.

Жестянников В. Д. 1979. Репарация ДНК и ее биологическое значение. Л.: Наука. 285 с.

Каленко Г. С. 2001. Различные уровни радиозащиты в популяции опухолевых клеток. Радиационная биология. Радиоэкология. 41 (5): 519—527.

Капульцевич Ю. Г. 1978. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.: Атомиздат. 232 с.

Кузоватов С. Н., Каминская Е. В., Кравцов В. Ю., Перевезев А. Е., Вахтин Ю. Б. 2003. Ядерные аномалии в популяциях опухолевых клеток, облученных большими дозами радиации. В кн.: Актуальные проблемы медицины и биологии. Вып. 2. Томск: Изд-во Сибир. ун-та. 70—73.

Кузоватов С. Н., Кравцов В. Ю., Вахтин Ю. Б. 2000а. Межядерные хромосомные мости и ядра с протрузиями в клеточных популяциях рабдомиосаркомы РА-23 крыс. Цитология. 42 (11): 1097—1102.

Кузоватов С. Н., Кравцов В. Ю., Каминская Е. В., Вахтин Ю. Б. 2000б. Аномалии ядер в клеточных популяциях рабдомиосаркомы РА-23 крыс, подвергнутых лучевым воздействиям. Новости клинической цитологии России. 3 : 72—78.

Митрофанов Ю. А. 1994. Индуцированная изменчивость хромосом эукариот. М.: Наука. 140 с.

Феллер В. 1984. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир. 1 : 528 с.

Хансон К. П., Комар В. Е. 1985. Молекулярные механизмы радиационной гибели клеток. М.: Энергоатомиздат. 152 с.
 Эйдус Л. Х. 2002. Интерфазная гибель облученных тимоцитов — результат «эффекта свидетеля». Радиационная биология. Радиоэкология. 42 (3) : 284—286.

Kauffman L. H. 1987. Imaginary values in mathematical logic. IEEE Computer Society Press. 282—289.
 Spencer-Brown G. 1972. Laws of form. New York: Julian Press. 269 p.

Поступила 11 IX 2007

THE REENTRANT BINOMIAL MODEL OF NUCLEAR ANOMALIES GROWTH
 IN RABDOMIOSARCOMA RA-23 CELL POPULATIONS UNDER INCREASING DOZE
 OF RARE IONIZING RADIATION

N. P. Alexeyeva,¹ A. O. Alexeyev,² Yu. B. Vakhtin[,]³ V. Yu. Kravtsov,⁴ S. N. Kuzovatova,³ T. I. Skorikova¹

¹ Chair Statistical Modeling, St. Petersburg State University,

² Chair Higher Mathematics, St. Petersburg State Marine Technical University, ³ Institute of Cytology RAS
 and ⁴ All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the MEM of Russia, St. Petersburg;
 e-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Distributions of nuclear morphology anomalies in transplantable rhabdomyosarcoma RA-23 cell populations were investigated under effect of ionizing radiation from 0 to 45 Gy. Internuclear bridges, nuclear protrusions and dumbbell-shaped nuclei were accepted for morphological anomalies. Empirical distributions of the number of anomalies per 100 nuclei were used. The adequate model of reentrant binomial distribution has been found. The sum of binomial random variables with binomial number of summands has such distribution. Averages of these random variables were named, accordingly, internal and external average reentrant components. Their maximum likelihood estimations were received. Statistical properties of these estimations were investigated by means of statistical modeling. It has been received that at equally significant correlation between the radiation dose and the average of nuclear anomalies in cell populations after two-three cellular cycles from the moment of irradiation *in vivo* the irradiation doze significantly correlates with internal average reentrant component, and in remote descendants of cell transplants irradiated *in vitro* — with external one.