

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ ОДНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

Б. В. Флорко, В. Л. Корогодина

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

В работе представлен анализ структуры экспериментальных распределений семян по числу aberrantных (АК) и пролиферирующих (ПК) клеток в меристемах корешков проростков семян растений. Аппроксимация экспериментальных распределений корешков проростков по числу АК показала, что появление АК может быть описано моделью из двух распределений: пуассоновского и геометрического ($P + G$). Можно предположить, что геометрическое распределение отражает адаптацию по механизму межклеточных коммуникаций. Аппроксимация экспериментальных распределений корешков проростков по числу ПК показала, что появление ПК может быть описано моделью из трех логнормальных распределений. Можно предположить, что такое комплексное распределение является отражением гетерогенности меристемы.

In the paper the analysis of the structure of experimental distributions of seeds depending on the number of cells with chromosome abnormalities (AC) and proliferated cells (PC) in sprout rootlets of seeds is presented. Approximation of experimental distributions of sprouts' rootlet on the AC number has shown that AC occurrence can be described by a model of two distributions: Poisson and geometrical ones ($P + G$). It is possible to assume that geometrical distribution reflects an adaptation through intercellular communicative mechanisms. Approximation of experimental distributions on PC has shown that PC occurrence can be described by a model of three lognormal distributions. It is possible to assume that it is a display of rootlets' heterogeneity.

PACS: 577.34:576.3

ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем современной радиобиологии является оценка последствий малых радиационных воздействий. Усредненные показатели, на которые ориентируются исследователи, не позволяют выявить комплекс механизмов, обеспечивающих реакцию организмов на стресс. Для изучения регуляторных эффектов, вызванных стрессовыми воздействиями, можно использовать анализ структуры экспериментальных распределений, который ранее был развит в экологии [1] и позже был предложен для исследований в цитогенетике [2].

Для анализа механизмов адаптации был выбран период прорастания семени растения, процесс постепенного вступления в митоз клеток апикальной меристемы корешка проростка. В результате в меристеме постепенно достигается фаза первых митозов (рис. 1) и стационарный уровень пролиферирующих клеток (ПК), среди которых могут появиться

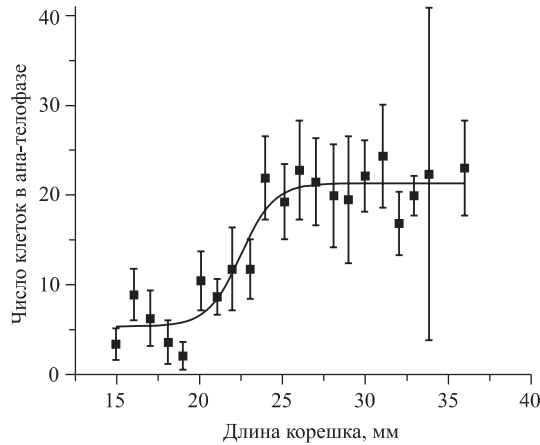


Рис. 1. Зависимость числа пролиферирующих клеток в меристеме корешка проростка от его длины

мутантные. Количество пролиферирующих и мутантных клеток в меристеме в фазе первых митозов случайно и зависит от экзогенных и эндогенных факторов. Нашей задачей являлось исследование структуры распределений семян по числу мутантных (абберантных) и пролиферирующих клеток в меристемах корешков проростков в фазе первых митозов, испытывающих малые радиационные воздействия.

1. ГИПОТЕЗЫ И МЕТОДЫ

1.1. Гипотезы появления абберантных клеток. Предположим, что число m абберантных клеток (АК) в меристеме растения описывается распределением Пуассона

$$P_m = \frac{\lambda^m}{m!} e^{-\lambda}.$$

Пусть растения в популяции отличаются набором признаков, обозначаемым одной векторной переменной u . Параметры u , индивидуальные для каждого растения, могут изменять параметр λ . Найдем вероятность того, что в популяции семян будем наблюдать семена с m абберантными клетками. Пусть доля растений с различными параметрами u и одинаковыми λ равна $p(\lambda)$. Вероятность того, что семя принадлежит к части популяции, в которой распределение АК описывается распределением Пуассона с параметром в интервале $(\lambda, \lambda + d\lambda)$, равна $p(\lambda)d\lambda$. Тогда вероятность наблюдения в этой субпопуляции растений меристемы с числом m АК будет $dP_m = \frac{\lambda^m}{m!} e^{-\lambda} p(\lambda) d\lambda$. Вероятность наблюдения во всей популяции растений меристем с числом m АК описывается формулой Манделя:

$$P_m = \int_0^{\infty} dP_m = \int_0^{\infty} \frac{\lambda^m}{m!} e^{-\lambda} p(\lambda) d\lambda.$$

Разработана теория обратного преобразования Манделя, т. е. известно, как по заданному распределению P_m можно восстановить $p(\lambda)$ [3]. Для это надо построить функцию

$$Q(x) = \sum_{m=0}^{\infty} (1-x)^m P_m = \int_0^{\infty} e^{-x\lambda} p(\lambda) d\lambda.$$

Тогда функция $R(x) = Q(ix) = \int_0^{\infty} e^{-ix\lambda} p(\lambda) d\lambda$, т. е. является характеристической функцией распределения $p(\lambda)$ [4]. Для такой функции выполняется ряд свойств. Для нас важно одно из них:

$$|R(x)| \leq R(0). \tag{1}$$

Это свойство позволяет проверить справедливость гипотезы об одинаковости реакций клеток на радиационное воздействие. Зная распределение P_m растений по числу АК, можно составить функцию $R(x)$ и проверить выполнение неравенства (1). Проверка для полученных нами экспериментальных распределений семян по числу АК (табл. 1, 2) показала, что во всех случаях неравенство (1) не выполняется. Типичный график для $R(x)$ представлен на рис. 2. Из него следует, что гипотезу о независимой и одинаковой реакции клеток на радиационное воздействие следует отвергнуть.

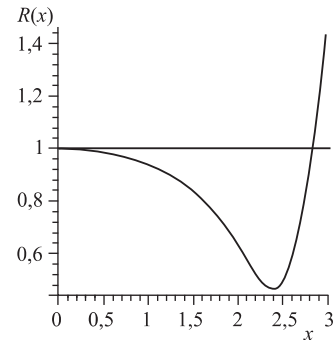


Рис. 2. Характеристическая функция распределения $R(x)$

Мы рассмотрели другую гипотезу, согласно которой нет независимости в реакции клеток на облучение (в результате межклеточных коммуникаций). Это разрушает закон Пуассона появления АК в меристеме и приводит к другим распределениям. Используя известные биологические понятия, можно сделать следующие предположения:

- Первичные повреждения клеток описываются статистикой Пуассона как статистикой редких и независимых событий

$$P_n = \frac{a^n}{n!} e^{-a},$$

где P_n — вероятность появления n АК; a — параметр пуассоновского распределения первичных повреждений.

- В некоторой субпопуляции клеток меристемы могут идти межклеточные коммуникативные процессы, ведущие к появлению новых АК. Это обуславливает изменение параметра пуассоновского распределения a . Для малых воздействий мы предположили, что параметр a изменяется во времени по линейному закону $a(t) = \lambda t + a$, и получили формулу

$$P_n(t) = \frac{(\lambda t + a)^n}{n!} e^{-(\lambda t + a)},$$

где $P_n(t)$ — вероятность появления n АК к моменту времени t ; λ — скорость дрейфа; $a(t) = \lambda t + a$ — параметр пуассоновского распределения в момент времени t .

Таблица 1. Распределения семян по числу aberrantных клеток в меристеме корешков проростков семян подорожника

По-пуля-ция	Число про-ростков	Число ана-телофаз	Число растений с числом АК							Оценка модели по критериям R_{adj}^2 , AIC, BIC	
			0	1	2	3	4	5	6		7
1998 г.											
П1	97	726	71	19	6	0	0	1			G, G + P
П2	84	942	72	12	1						P, G
П4	109	518	92	16	1						P, G
П7	97	763	80	15	2	1					P, G
П8	68	1047	52	14	2	1					P, G
П9	33	528	24	8	1						P, G
П10	77	231	54	17	3	1					P, G
П11	47	342	30	13	3	1					P + G, P
П12	121	1805	98	21	2						P, G
1999 г.											
П2	125	2228	73	31	15	2	2	2	1		P + G, G
П3	334	3827	105	110	67	25	21	2	4	1	P + G, P
П4	72	1035	21	25	17	5	3	1			P, P + G
П5	152	2209	60	47	32	8	4	1			P + G, P
П6	122	2385	46	43	24	7	1	4			P, P + G
П11	216	2220	110	71	25	9	1				P + G, P
П12	104	832	64	29	7	2	1	0	1		P, P + G

Таблица 2. Распределения семян по числу aberrantных клеток в меристеме корешков проростков семян гороха

Мощность дозы, сГр/ч	Число про-ростков	Число ана-телофаз	Число растений с числом АК								Оценка модели по критериям R_{adj}^2 , AIC, BIC
			0-2	3-5	6-8	9-11	12-14	15-17	18-20	21 <	
1-я серия											
0	50	2202	16	17	7	5	2	2	0	1	G, G + P
0,3	50	2294	14	22	7	1	2				G + P, P
1,2	56	2774	22	14	10	5	1				G, G + P
19,1	58	2144	20	12	4	0	2	1	1	1	G + P, G
2-я серия											
0	37	3367	15	9	3	2					G, G + P
0,3	25	2560	11	16	10	7	2	2			G + P, G
1,2	14	1235	23	9	8	8	3				G + P, G
19,1	20	1088	22	7	2						P, G + P

Примечание. Гистограммирование данных проведено по интервалам равной длины. Число интервалов $M = \lceil \log_2(N) \rceil + 1$, где N — количество данных в выборке.

• Появление новых АК увеличивает материал для естественного отбора. Мы описываем естественный отбор марковским процессом в предположении его стационарности [5], происходящим в фазовом пространстве параметров меристемы. Условия внешней среды выделяют в фазовом пространстве область, попадание в которую означает адаптацию меристемы и остановку процессов появления и отбора АК. Из общих теорем о марковских процессах [5] следует, что вероятность адаптации меристемы в момент времени t выражается формулой

$$G(t) = 1 - \sum_{i=1} \alpha_i e^{-\mu_i t},$$

где $\alpha_I > 0$ и $\mu_I > 0$ — наборы параметров, зависящие от характеристик процессов появления АК и отбора проростка. С помощью следующих преобразований можно определить вероятность Q_n наблюдать в адаптированной меристеме n АК. Производящие функции пуассоновского процесса $P(t)$ и вероятностей Q_n определяются формулами

$$P(t) = \sum_{i=0} P_i(t) z^i = e^{(\lambda t + a)(z-1)},$$

$$\begin{aligned} Q &= \sum_{i=0} Q_i z^i = \int_0^\infty P(t) dG(t) = \int_0^\infty e^{(\lambda t + a)(z-1)} \left(\sum_{i=0} \alpha_i \mu_i e^{-\mu_i t} dt \right) = \\ &= e^{a(z-1)} \sum_{i=0} \alpha_i \mu_i \int_0^\infty e^{(\lambda(z-1) - \mu_i)t} dt = e^{a(z-1)} \sum_{i=0} \alpha_i \mu_i \frac{1}{\mu_i - \lambda(z-1)} = \\ &= e^{a(z-1)} \sum_{i=0} \alpha_i \mu_i \frac{1}{(\mu_i + \lambda) - \lambda z} = \sum_{i=0} \alpha_i \frac{\mu_i}{\mu_i + \lambda} \frac{e^{a(z-1)}}{1 - \frac{\lambda}{\mu_i + \lambda} z}. \end{aligned}$$

Производящая функция Q является суммой произведений производящих функций пуассоновского $e^{a(z-1)}$ и геометрических распределений $\frac{\mu_i}{\mu_i + \lambda} \frac{1}{1 - \frac{\lambda}{\mu_i + \lambda} z}$. Если среднее

число первичных клеток с повреждениями субпопуляции мала ($a \approx 0$), то $e^{a(z-1)} \approx 1$ и Q_n описывается суммой геометрических распределений. При $\alpha_k \gg \alpha_I$ и $i \neq k$ Q_n описывается геометрическим распределением. Параметр $\frac{\lambda}{\lambda + \mu} = \frac{1}{1 + \mu/\lambda}$ геометрического распределения зависит от соотношения скоростей коммуникативных процессов и процесса отбора μ/λ . Это соотношение можно определить по углу наклона геометрического распределения, построенного в полулогарифмическом масштабе. Чем больше угол наклона, тем интенсивней (в сравнении с межклеточными коммуникациями) происходит отбор.

В субпопуляции клеток меристемы, где не идут коммуникативные процессы, распределение по числу АК является пуассоновским. Таким образом, распределение семян по числу АК в меристеме можно описать суммой геометрического и пуассоновского распределений ($G + P$). Альтернативными гипотезами являлись однокомпонентные пуассоновское (P) и геометрическое (G) распределения.

1.2. Гипотезы появления пролиферирующих клеток. Число клеток N_k в стационарной фазе роста (в стадии первых митозов) описывается стационарным случайным ветвящимся процессом [6], где k — номер поколения клеток. В этом случае $K_k = N_{k+1}/N_k$ — независимые одинаково распределенные случайные величины. Очевидно, что $N_n = KN_1$, где $K = K_1 \times \dots \times K_n$. Поэтому $\lg K = \lg K_1 + \dots + \lg K_n$. Центральная предельная теорема гласит: «Если X_1, \dots, X_n — независимые одинаково распределенные случайные величины, имеющие математическое ожидание и дисперсию, то при $n \rightarrow \infty$ закон распределения суммы $\sum_i X_i$ неограниченно приближается к нормальному». В нашем случае $X_i = \lg K_i$. Поэтому величина $\lg K$ будет распределена по нормальному закону, а это означает, что величина K , а следовательно и N_n , будут распределены по логнормальному закону [7].

Меристема гетерогенна, и пул пролиферирующих клеток состоит, по крайней мере, из двух субпопуляций. Малые дозы радиации дополнительно стимулируют к пролиферации покоящиеся клетки [8]. Поэтому гипотетическую модель появления ПК можно представить таким образом:

- В стационарной фазе роста корешка распределение проростков семян по числу ПК является логнормальным.

- Появление ПК может происходить в трех независимых субпопуляциях: двух, отражающих гетерогенность пролиферативного пула, и третьей, соответствующей стимулированным к пролиферации покоящимся клеткам.

Можно предположить, что в общем случае число ПК в меристеме описывается суммой логнормальных распределений:

$$\text{ПК}_n = \sum_{i=1,k} \frac{A_i}{\sqrt{2\pi w_i x}} \exp\left(-\frac{\left(\ln \frac{x}{a_i}\right)^2}{2w_i^2}\right),$$

где ПК_n — число семян с n пролиферирующими клетками в меристеме растения; A_i — величина i -й субпопуляции; a_i, w_i — параметры логнормального распределения; $k = 1, 2, 3$. Альтернативными гипотезами являлись однокомпонентное логнормальное распределение (LN) и смесь из двух логнормальных распределений (2LN).

1.3. Методы. Для аппроксимации распределений и статистической оценки качества регрессии применяли метод максимального правдоподобия. Для оценки регрессии использовали следующие критерии:

- R_{adj}^2 — коэффициент детерминации, скорректированный на число степеней свободы [9] (эквивалентный известному в радиобиологии Т-критерию [10]);
- критерий АИС (критерий Акаике) [11];
- критерий ВИС (выбор наиболее вероятной из ансамбля моделей при условии априорной равновероятности любой из них) [12].

Предпочтение отдавали гипотезе, лучшей по большинству критериев. При близких значениях критериев выбирали более «простую» гипотезу. Для данного количества экспериментальных точек число параметров модели, как правило, больше по сравнению с оптимальным [13], поэтому была выполнена проверка устойчивости распределений. Проверка заключалась в варьировании длины интервала разбиений при построении гистограмм. За основу была принята длина интервала $\Delta = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{M}$, где (D_{\min}, D_{\max}) —

интервал изменения данных; $M = \lceil \log_2(N) \rceil + 1$ — число интервалов разбиения; N — число данных. Проверка показала устойчивость получаемых распределений.

В работе использовали программу MATRIXER [14]. Поиск оптимальных значений параметров модели проводили в два этапа. Сначала находили начальное приближение для параметров модели методом случайного поиска [15] или методом «имитации отжига» (simulated annealing) [16]. Затем найденные значения параметров уточняли с помощью регулярных процедур — BFGS [17] или Ньютона [15]. Оптимизации подвергались три параметра.

Для построения распределений использованы результаты опытов по исследованию семян природных популяций подорожника *Plantago major*, произрастающих вблизи источников радиации (Балаковской атомной станции и в Московской области, 1998–1999 гг.) [18, 19], и чистой линии гороха *Pisum arvense*, полученной во Всероссийском НИИ сельского хозяйства и селекции (Москва) [18, 20]. В опытах были определены числа аберрантных (АК) и пролиферирующих клеток (ПК). Варибельность по числу АК и ПК обуславливает варибельность числа корешков проросших семян в экспериментальных распределениях.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

2.1. Распределения семян по числу аберрантных клеток. В табл. 1, 2 показаны результаты статистической оценки моделей распределения семян по числу АК в меристеме. Представлен объем выборок: число изученных клеток (ана-телофаз) в стадии первых митозов меристемы и число корешков с такими меристемами. Приведен первичный материал по статистике появления АК: число проростков с числом АК в меристеме. Показана наилучшая модель, оцененная по нескольким критериям (на первом месте стоит наилучшая). В табл. 3, 4 приведены оценка выбранной модели (R_{adj}^2) и параметры распределений: выборочные средние значения aP , aG и относительная величина распределений G , P (подорожник, горох); выборочные средние значения $a1$, $a2$, $a3$ и относительная величина распределений $LN1$, $LN2$, $LN3$ (подорожник). Из табл. 1 следует, что распределения семян подорожника по числу АК следуют модели «P» в 1998 г. и «G + P» в 1999 г. Это может свидетельствовать о том, что механизмы адаптации в эти годы были различными: в 1998 г. изменчивость клеток и растений была обусловлена первичными повреждениями клеток, а в 1999 г. процесс адаптации обеспечивался механизмом межклеточной коммуникации. Статистический анализ распределений семян гороха показывает преимущество модели «G + P» и «G» при малых радиационных воздействиях (табл. 2). Можно предположить, что в меристемах проростков изученных групп семян имеют место коммуникативные процессы, кроме случая облучения семян при мощности дозы 19,1 сГр/ч (2-я серия опытов), когда адаптация осуществляется в результате первичных повреждений клеток меристемы.

Ранее для аппроксимации распределения семян по числу АК были использованы 1) метод перебора всех параметров с маленьким шагом и выбор оптимального их значения в смысле критерия χ^2 [18] и 2) метод случайного поиска оптимального набора четырех параметров с последующей процедурой Fumili [19, 20]. В MATRIXER оптимизации подвергались три параметра. Результаты представлены на рис. 3 для всех точек (1999 г.). Видно, что MATRIXER «игнорирует» хвосты распределений, превращая большинство

Таблица 3. Критерий оценки моделирования R_{adj}^2 и параметры распределений растений подорожника по числу aberrantных и пролиферирующих клеток

Популяция	P + G					LN1 + LN2 + LN3						
	R_{adj}^2	aP	aG	P	G	R_{adj}^2	a1	a2	a3	LN1	LN2	LN3
1998 г.												
П1	99,9		0,55			8,9			1			
П2	100	0,27		1		99,4	5,6			1		
П4	100	0,28		1		98,7	6,1			1		
П7	100	0,36		1		98,2	11,0			1		
П8	100	0,46		1		95,3	7,5			1		
П9	100	0,44		1		96,2	6,7			1		
П10	100	0,51		1		87,2	9,6			1		
П11	99,9	0,77	0,14	0,81	0,19	96,7	8,1			1		
П12	100	0,32		1		84,8	10,0	21,5	11,8	0,2	0,42	0,35
1999 г.												
П2	99,5	1,53	0,49	0,48	0,52	97,3	8,1	21,8	8,4	0,26	0,61	0,13
П3	98,4	1,65	0,54	0,92	0,08	98,4	18,6	31,0	5,9	0,74	0,21	0,05
П4	98,7	1,45		1		98,7	13	28,7		0,82	0,18	
П5	98,4	1,44	0,54	0,80	0,20	97,8	9,7	19,4	8,8	0,18	0,58	0,24
П6	98,7	1,26		1		94,9	16,2	19,75		0,83	0,17	
П11	99,9	0,91	1,06	0,80	0,20	99,9	10,0	18,0	11,1	0,26	0,17	0,57
П12	99,9	0,78		1		98,2	7,8			1		

Таблица 4. Критерий оценки моделирования R_{adj}^2 и параметры распределений растений семян по числу aberrantных клеток

Мощность дозы, сГр/ч	Распределения				
	R_{adj}^2	aP	aG	P	G
1-я группа					
Контроль	98,1	—	7,9	—	1
0,3	96,8	5,0	2,5	0,82	0,18
1,2	93,5	—	5,3	—	1
19,1	99,9	3,4	10,3	0,63	0,37
2-я группа					
Контроль	96,6	—	4,9	—	1
0,3	71,1	4,21	1,96	0,76	0,24
1,2	97,9	6,3	2,8	0,46	0,54
19,1	78,7	2,17	—	1	—

распределений из геометрических (по предыдущим аппроксимациям) в пуассоновские. Все методы описывают одни и те же закономерности, с поправкой на хвосты.

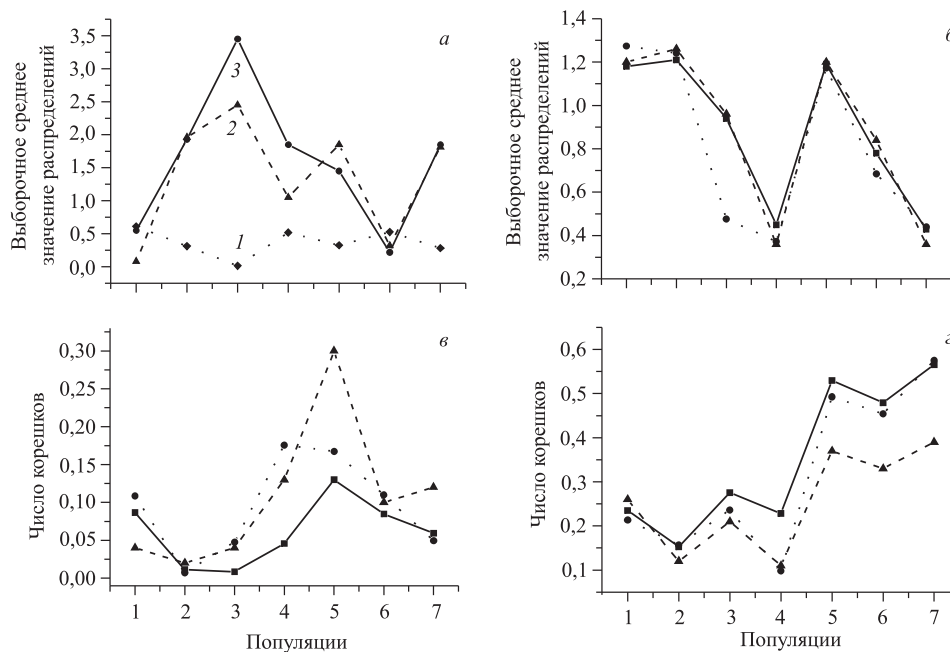


Рис. 3. Сравнение параметров распределений семян по числу aberrантных клеток, полученных различными программами: 1 — MATRIXER (оптимизация трех параметров); 2 — метод случайного поиска и уточнение с помощью процедуры FUMILI (оптимизация четырех параметров); 3 — метод последовательного перебора (оптимизация четырех параметров). Выборочное среднее значение распределения «G» (а), «P» (б); число корешков в распределении «G» (в), «P» (г)

2.2. Распределения семян по числу пролиферирующих клеток. Результаты анализа распределений по числу ПК в меристемах корешков проростков семян представлены в табл. 5.

В популяциях 1998 г. преобладает однокомпонентное распределение LN, за исключением популяции П12. В 1999 г. распределения являются двух- или трехкомпонентными. Это может свидетельствовать о комплексном механизме появления ПК, гетерогенности меристемы и существенной роли стимуляции пролиферации покоящихся клеток в 1999 г. Можно заметить, что «усложнение» структуры распределений по числу АК и числу ПК происходит одновременно (табл. 1, 5).

Обращает на себя внимание структура распределения по числу ПК в популяции П12 (1998 г., см. рис. 4). Она аналогична структуре распределений в популяциях 30-км зоны АЭС П2–П6 (1999 г.). Популяция П12 произрастает в 150 м от работающего ускорителя (Московская обл.), являющегося источником нейтронов. Были сделаны расчеты доз и мощностей доз нейтронного излучения для популяции П12. Расчеты по программе MCNP 4B [21] показали, что за период вегетации семена П12 получили дозу нейтронного излучения 0,4–0,5 мЗв (четырёхкратное превышение годового фона). Проявление одних и тех же закономерностей вблизи ускорителя и в 30-км зоне АЭС позволяет предположить, что в последнем случае также имеет место радиационное воздействие.

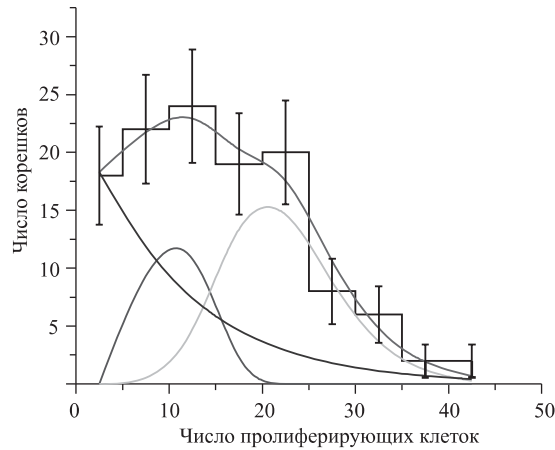


Рис. 4. Распределение корешков по числу ПК в популяции П12 (1998 г.)

Совместный анализ распределений корешков проростков подорожника по числу АК и ПК показывает их корреляционную связь. Прослеживается корреляция между параметрами распределений моделей появления ПК (LN1, LN2, LN3) и АК (P, G). Показана достоверная корреляция между величинами субпопуляций P и LN1 ($r = 0,83$, $p < 0,01$, $df = 6$); G и LN2 ($r = 0,94$, $p < 0,001$, $df = 7$), где r — выборочный коэффициент корреляции; p — двусторонние доверительные границы; df — число степеней свободы [22].

ВЫВОДЫ

Анализ экспериментальных распределений корешков проростков по числу АК показал, что в результате малых воздействий радиации могут возникать распределения G, G + P (горох, подорожник). Можно предположить, что они отражают процесс адаптации растений, включающий механизмы коммуникативного появления АК и естественного отбора клеток и проростков.

Анализ экспериментальных распределений корешков проростков по числу ПК показал, что в 1998 г. появление ПК описывается однокомпонентной моделью LN, а в 1999 г. суммой трех логнормальных распределений. Можно предположить, что усложнение распределения происходит в результате гетерогенности меристемы и стимуляции пролиферации покоящихся клеток.

Прослеживается корреляция между параметрами распределений моделей появления АК (G, P) и ПК (LN1, LN2, LN3).

Таким образом, анализ структуры распределений семян по АК и ПК может служить индикатором воздействия факторов среды.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Preston F. W.* The Canonical Distribution of Commonness and Rarity // *Ecology*. 1962. V. 43. Part 1, No. 2. P. 185–215.
2. *Бочков Н. П. и др.* Распределение поврежденных хромосом по клеткам при действии химических мутагенов *in vitro* и *in vivo* у человека // *Генетика*. 1972. Т. 8, № 12. С. 160–167.
3. *Клаудер Дж., Сударшан Э.* Основы квантовой оптики. М., 1970. С. 428.
4. *Гнеденко Б. В.* Курс теории вероятностей. М.: Наука, 1965.
5. *Ван Кампен Н. Г.* Стохастические процессы в физике и химии. М.: Высш. шк., 1990.
6. *Харрис Т.* Теория ветвящихся случайных процессов. М., 1966. С. 355.
7. *Приезжев В. Б.* Частное сообщение.
8. *Лучник Н. В.* Влияние слабых доз излучателей на митоз у гороха // *Бюлл. Уральск. отд-ния МОИП*. 1958. № 1. С. 37–50.
9. *Пытьев Ю. П., Шишмарев И. А.* Курс теории вероятностей и математической статистики для физиков. М., 1983. С. 215.
10. *Гераськин С. А., Сараткульцев Б. И.* Автоматическая классификация биологических объектов по уровню радиационной устойчивости // *Автоматика и телемеханика*. 1993. Т. 2. С. 183–189.
11. *Akaike H.* A New Look at the Statistical Model Identification // *IEEE Trans. Automatic Control*. 1974. V. AC-19. P. 716–723.
12. *Schwarz G.* Estimating the Dimension of a Model // *Annals of Statistics*. 1978. V. 6. P. 461–464.
13. *Rakhlina A., Panchenko D., Mukherjee S.* Risk Bounds for Mixture Density Estimation // *ESAIM*. 2005. V. 9. P. 220–229.
14. <http://www.nsu.ru/ef/tsy/>, tsy@land4.nsu.ru
15. *Турчак Л. И.* Основы численных методов. М., 1987. С. 318.
16. *Kirkpatrick S. et al.* Optimization by Simulated Annealing // *Science*. 1983. V. 220. P. 671.
17. http://en.wikipedia.org/wiki/BFGS_method
18. *Корогодина В. Л. и др.* Оценка последствий влияния стрессовых факторов на семена растений, произрастающих в 30-километровой зоне Балаковской АЭС // *Рад. биология. Радиоэкология*. 2004. Т. 44, № 1. С. 83–90.
19. *Korogodina V. L. et al.* Variability and Viability of Seed Plant Populations around the Nuclear Power Plant // *Impact of Radiation Risk Estimates in Normal and Emergency Situations: Proc. of a NATO ARW, Yerevan, Armenia, Sept. 8–11, 2005*. Springer, 2006. P. 271–282.
20. *Korogodina V. L., Florco B. V., Korogodin V. I.* Variability of Seed Plant Populations under Oxidizing Radiation and Heat Stresses in Laboratory Experiments // *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 2005. V. 52, No 4. P. 1076–1083.
21. <http://www.people.vcu.edu/~jsiebers/mcnpinfo/>
22. *Ван дер Варден Б. Л.* Математическая статистика / Ред. Н. В. Смирнов. М.: Иностран. лит., 1960. 434 с.

Получено 17 июля 2006 г.