

УДК 575:224.46.044:559.9

А.С. МЕЖЛУМЯН, Т.Ф. САРКИСЯН, Р.М. АРУТЮНЯН

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ПО ЧИСЛУ РАЗРЫВОВ
 ХРОМОСОМ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ
 БОЛЕЗНЬЮ

Проанализировано распределение разрывов хромосом по клеткам в культуре лимфоцитов здоровых доноров и больных периодической болезнью. Показано хорошее соответствие экспериментальных распределений геометрическому и распределению Пуассона.

Ранее нами были показаны четкие различия чувствительности хромосом между клетками больных периодической болезнью (ПБ) и здоровых доноров. Выявлены повышенные уровни хромосомных aberrаций, а также отсутствие у больных ПБ защитного действия эффективных антикластогенов—веществ, снижающих уровни цитогенетических повреждений [1]. Возможно, подобные различия между больными ПБ и здоровыми лицами обусловлены некоторыми функциональными изменениями процессов метаболизма в клетках больных.

Анализ распределения клеток по числу разрывов может дать важную дополнительную информацию о процессах повреждения хромосом и их модификации. Нами использованы методические приемы, разработанные Бочковым и соавт. [2]. Для подобного анализа распределения хромосомных разрывов в клетках сравнивали со следующими теоретическими распределениями:

1) пуассоновское распределение (модель 1):

$$P(x) = \frac{m^x e^{-m}}{x!};$$

2) отрицательное биномиальное— $P(x) = C_{m+x-1}^x \theta^m (1-\theta)^x$ в двух вариантах: отрицательное биномиальное распределение с $m = 1$, т.е. геометрическое распределение (модель 2), и отрицательное биномиальное с $m = 2$ (модель 3).

В группе здоровых доноров показано полное соответствие эмпирического распределения числа повреждений хромосом по отношению к геометрическому и распределению Пуассона (табл.1). Но в большинстве экспериментов было выявлено достоверное различие распределений по модели 3.

В группе больных ПБ в основном было показано совпадение распределения числа разрывов с геометрическим распределением и распределением Пуассона (табл.2). Но были и исключения, где выявлено достоверное отклонение от этих моделей. Однако следует отметить основные

Анализ распределения разрывов по кластерам в культуре раз амфотерное
здоровых доноров после обработки воздушными веществами

Число разрывов	К	БМ	ИФ	ГФ	ДК	ДК+БМ	ДК+ИФ	ДК+ГФ	ФТ	ФТ+БМ	ФТ+ИФ	ФТ+И
0	66	219	93	274	132	176	122	225	159	187	193	106
1	3	6	5	23	27	7	6	11	39	17	18	11
2	1	0	2	2	1	0	0	1	2	1	0	3
3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 и >	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
среднее	0,071		0,090		0,181		0,047		0,215		0,099	
N1 χ^2	0,15	0,040	0,33	0,090	0,10	0,038	0,00	0,055	0,17	0,093	0,05	0,14
n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
p	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
N2 χ^2	0,10	>0,05	0,21	>0,05	0,57	>0,05	0,01	>0,05	6,44	>0,05	1	>0,0
n	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1
p	>0,05		<0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
N3 χ^2	3,21	>0,05	5,86	>0,05	12,77	>0,05	2,65	>0,05	18,54	>0,05	10,12	>0,0
n	1	1	1	2	2	1	1	1	2	2	1	1
p	>0,05		<0,05		>0,01		>0,05		<0,001		<0,01	
		<0,05		<0,01		>0,05		<0,01		<0,01		<0,0

Обозначения: К-контроль, БМ-бемтил($0,7 \times 10^{-4}$ М), ИФ-интерферон($37 \text{ ME}/\text{мл}$),

ДК-диоксидин($13,5 \times 10^{-4}$ М), ФТ-фотрин($0,5 \times 10^{-5}$ М).

Таблица 2

Анализ распределения разрывов по каткам в культуре лимфоцитов
больных ПБ после обработки изученными веществами

число разрывов	К	БМ	ИФ	ГФ	ДК	ДК+БМ	ДК+ИФ	ДК+ГФ	ФТ	ФТ+БМ	ФТ+ИФ	ФТ
0	262	199	304	267	341	303	255	240	67	69	327	
1	7	14	30	47	47	34	37	36	23	23	40	
2	1	0	5	6	9	6	7	4	7	6	19	
3	0	0	0	0	2	0	1	0	2	3	6	
4	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3	
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6 Σ	0,033		0,118	0	0,188		0,18	0	0,47	0	0,273	
среднее		0,066		0,184		0,134		0,157		0,524		0
N1 χ^2	0,09	0,02	0,22	0,02	9,28	0,25	0,47	0,02	2,15	3,66	61,41	9
n	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<
N2 χ^2	0,06	0,06	0,02	1,00	1,19	0,00	0,23	0,57	0,09	0,15	16,80	2
n	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<
N3 χ^2	5,19	5,83	19,83	25,36	39,40	22,27	19,23	19,42	25,99	26,02	76,14	1
n	1	1	2	2	2	2	3	2	2	3	3	1
p	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<

Обозначения те же, что в табл.1

различия, а именно—отклонение всех эмпирических распределений от модели 3.

Особый интерес представляет сравнение эффектов двух основных мутагенов: ФТ(фотрина) и ДК(диоксидина) с добавлением антикластогенов и без них с типами распределения аберраций. Ранее было показано, что в клетках первого деления, обработанных ФТ, распределение разрывов соответствует распределению Пуассона, но не соответствует отрицательному биномиальному [3]. В то же время в смеси клеток различного деления ранее была показана противоположная картина [4].

Наши данные свидетельствуют о соответствии экспериментального распределения разрывов распределению Пуассона и геометрическому. Но в большинстве экспериментальных вариантов, как в культурах здоровых доноров, так и у больных ПБ показано достоверное различие отрицательного биномиального распределения с параметром $m = 2$.

Нами специально не анализировалась зависимость распределения разрывов хромосом по клеткам от числа их деления. Тем не менее наши результаты соответствуют модели Чернышевой и Чеботарева [3] для первого клеточного деления, и можно предположить, что большая часть клеток в культурах находилась в первом делении. Поздний (72-ой) час фиксации культур этому не противоречит ввиду относительно низкой их пролиферативной активности, связанной с использованием местной культуральной среды недостаточно высокого качества.

Аналогичные закономерности выявлены при анализе распределения разрывов, индуцированных ДК. Однако этого недостаточно для выяснения того, к какому классу мутагенов относится ДК. Данные по частоте аберраций показывают, что ДК индуцирует больше парных, чем одиночных разрывов. Основываясь на теории [4], можно полагать, что ДК скорее ведет себя как двуцентровый, чем одноцентровый мутаген.

В большинстве вариантов, обработанных антикластогенами, были показаны те же закономерности. Поэтому мы можем предположить, что антикластогены не влияют на соотношение клеток, находящихся на различных стадиях клеточного цикла.

Таким образом, исследование распределения разрывов хромосом в клетках дает дополнительную информацию о механизмах кластогенеза и антикластогенеза.

Кафедра генетики и цитологии

Поступила 3.03.1992

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюнян Р.М., Межлумян А.С., Саркисян Т.Ф., Пашинян С.А. — *Бюл.ж.*, 1992, №1.
2. Вочков Н.П., Яковенко К.Н., Чеботарев А.Н., Фунес Кравнито 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.
3. Чеботарев А.Н., Чернышева Н.А. Пересмотр закономерностей распределения индуцированных химическими мутагенами хромосомных аберраций по клеткам с помощью применения БДУ-метки.—*Генетика*, 1990, т.26, №8, с.1492.
4. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды.—М.: Медицина, 1989.

Հ.Ս.ՄԵԺԼՈՒՄՅԱՆ, Թ.Ֆ.ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ռ.Մ.ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՍԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ԱՆՉԱՆՑ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՄԵՋ
ՔՐՈՄՈՍՈՄՆԵՐԻ ՎԵՐԱԿԱՌՈՒՑՈՒՄՆԵՐԻ ԲԱՇԽՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Առողջ դոնորների և պարբերական հիվանդությամբ տառապող անձանց լիմֆոցիտների կուլտուրաներում ուսումնասիրված է բրոմոսոմների վերակառուցումների բաշխումը բջիջներում: Ցույց է տրված, որ էքսպերիմենտալ բաշխումը համապատասխանում է երկրաչափական և Պուասսոնի բաշխմանը:

H.S. MEJLOUMIAN, T.F. SARKISIAN, R.M. ARUTYUNIAN

**DISTRIBUTION OF CHROMOSOME BREAKS IN CELLS
OF PATIENTS WITH PERIODIC DISEASE**

S u m m a r y

The distribution of chromosome aberrations was analysed in the cells of lymphocytes culture of healthy donors and patients with periodic disease. It is shown good correspondence of experimental to geometric, and Poissons distribution.