

ОБРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

УДК 62-505 : 62-506

Л. А. АНДРИАНОВ, В. А. ИВАНОВ, Г. А. ИВАНЧЕНКО,
В. С. КИРИЧУК

(Новосибирск)

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА АГРЕГАЦИИ

*(на примере кинетики образования агрегатов
в клеточной суспензии)*

Проблема исследования динамики межклеточных контактов имеет важное значение, так как состояние межклеточного контакта является существенным для запуска следующего митотического цикла, и ему отводится важная роль в тканевом гомеостазе, что наглядно показано при патологической трансформации нормальных клеток в опухолевые.

Постановка задачи. Ставится задача построения математической модели (ММ) кинетики адгезии клеток, позволяющей провести исследование способности к слипанию клеток в различных фазах митотического цикла. Построение ММ ведется на основе экспериментальных данных, представляющих собой распределения клеток и агрегатов (КА) по объемам. Подробное описание установки для измерения клеток и агрегатов по объемам дано в работе [1].

Динамика агрегации может быть описана системой дифференциальных уравнений с параметрами, характеризующими зависимость способности к слипанию от объема отдельных клеток и их агрегатов. Предполагая, что способность к слипанию в митотическом цикле меняется дискретно и имеет характерное значение для каждой фазы, количество определяемых параметров в конкретной ММ ограничено числом реально исследуемых фаз, объемы которых определялись, исходя из представлений, развитых в работе [1].

Математическая модель агрегации суспензии клеток. В модели, описанной в статье [2], учитывались агрегаты, состоящие только из двух клеток, хотя в условиях эксперимента (концентрация 10^3 — 10^4 и время опыта 30—120 мин) пренебречь образованием агрегатов из трех и четырех клеток нельзя. Эти условия определялись скоростью измерений (~ 5 мин на получение одного распределения КА по объемам), естественным ограничением на общую длительность эксперимента с живыми клетками (~ 120 мин) и необходимостью получения статистически представительной выборки. Кроме того, модель [2] содержит большое количество оцениваемых параметров, что может давать хорошее приближение, но не означать адекватности ММ описываемому процессу. Поэтому необходимо дальнейшее исследование в этом направлении.

Ниже при построении ММ процесса используются представления, развитые Смолуховским в математической теории коагуляции коллоидных растворов [3]. Этот выбор оправдан в первую очередь тем, что

суспензию клеток можно рассматривать как псевдоколлоидный раствор с диаметрами частиц дисперсной фазы 9—15 мкм.

Кинетика коагуляции применительно к рассматриваемой задаче позволяет:

а) ввести в рассмотрение агрегаты, состоящие более чем из двух клеток;

б) сократить число параметров (хотя размерность описания может существенно возрасти);

в) учесть размер клеток.

Если при движении клеток в растворе любое столкновение приводит к образованию агрегата, то уравнение для скорости исчезновения одиночных клеток имеет вид

$$\frac{dv_1}{dt} = -2\pi D_{11} R_{11} v_1^2, \quad (1)$$

где D_{11} — константа относительной диффузии; v_1 — число одиночных клеток в единице объема; R_{11} — радиус взаимодействия. Уравнение (1) характеризует процесс коагуляции клеток одной фазы только в начальной стадии, так как через некоторое время образуются агрегаты из двух, трех и более клеток; поэтому необходимо учитывать влияние столкновений их с одиночными клетками, а также друг с другом.

Пусть число одиночных клеток в единице объема на некоторой стадии процесса будет v_1 , агрегатов из двух клеток — v_2 или в общем случае число агрегатов из i -клеток (i -агрегатов) — v_i ; тогда число k -агрегатов возрастает при столкновении i - и j -агрегатов ($k=i+j$) и уменьшается при любом столкновении k -агрегатов с другими частицами. Обозначая константы относительной диффузии i - и j -агрегатов через D_{ij} а эффективный радиус их взаимодействия через R_{ij} , запишем уравнение, описывающее изменение концентрации k -агрегатов:

$$\frac{dv_k}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{\substack{i=1, \\ j=k-i}}^{j=k-1} 4\pi D_{ij} R_{ij} v_i v_j - v_k \sum_{i=1}^{\infty} 4\pi D_{ik} R_{ik} v_i. \quad (2)$$

Заметим, что $D_{ij} = D_i + D_j$ (D_i — константа диффузии i -агрегата) и радиус взаимодействия R_{ij} приближенно равен $r_i + r_j$, где r_i , r_j — радиусы i - и j -агрегатов. Кроме того, константа диффузии D_i обратно пропорциональна r_i [3]. Следовательно,

$$D_{ij} R_{ij} = (D_i + D_j) (r_i + r_j) = D_i r_j (1/r_i + 1/r_j) (r_i + r_j). \quad (3)$$

Система уравнений (2) получена Смолуховским [8] для случая быстрой коагуляции (каждое столкновение приводит к образованию агрегата) с постоянными константами слипания. Суспензию клеток можно рассматривать как псевдоколлоидный раствор, в котором протекает процесс медленной коагуляции. Для медленной коагуляции вводится коэффициент α (правая часть (2) умножается на этот коэффициент) — доля столкновений, приводящих к образованию агрегатов.

Предположим:

— суспензия клеток состоит из смеси клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла;

— каждой фазе соответствует своя константа коагуляции α_i^2 ;

— для агрегатов, находящихся в l -, m -фазах, константа скорости агрегации будет

$$\alpha_{lm} = \alpha_l \alpha_m. \quad (4)$$

Для простоты величину $\alpha_l D_1^l r_1^l$ (индекс l обозначает принадлежность к l -фазе) представим одной константой α_l и введем обозначение

$$a_{ij}^l = \left(\frac{1}{r_i^l} + \frac{1}{r_j^l} \right) (r_i^l + r_j^l).$$

Для того чтобы наглядно представить структуру системы дифференциальных уравнений, описывающих процесс агрегации клеток, запишем ее для смеси клеток из двух фаз, ограничиваясь динамикой агрегатов, состоящих не более чем из двух клеток:

$$\begin{aligned} \dot{v}_1 &= -v_1 \left[\alpha_1^2 (a_{11}v_1 + a_{111}v_{11}) + \alpha_1\alpha_2 (a_{12}v_2 + a_{1;2}v_{22}) + \right. \\ &\quad \left. + a_{112}\alpha_1 \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} v_{12} \right]; \\ \dot{v}_{11} &= -v_{11} \left[\alpha_1^2 (a_{111}v_1 + a_{1111}v_{11}) + \alpha_1\alpha_2 (a_{112}v_2 + \right. \\ &\quad \left. + a_{1122}v_{22}) + a_{1122}\alpha_1 \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} v_{12} \right] + \frac{\alpha_1^2}{2} v_1^2; \\ \dot{v}_2 &= -v_2 \left[\alpha_1\alpha_2 (a_{12}v_1 + a_{112}v_{11}) + \alpha_2^2 (a_{22}v_2 + a_{2;2}v_{22}) + \right. \\ &\quad \left. + a_{112}\alpha_2 \frac{(\alpha_1 + \alpha_2)}{2} v_{12} \right]; \\ \dot{v}_{22} &= -v_{22} \left[\alpha_1\alpha_2 (a_{122}v_1 + a_{1122}v_{11}) + \alpha_2^2 (a_{222}v_2 + \right. \\ &\quad \left. + a_{2222}v_{22}) + a_{1222}\alpha_2 \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} v_{12} \right] + \frac{\alpha_2^2}{2} v_2^2; \\ \dot{v}_{12} &= -v_{12} \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} \left[\alpha_1 (a_{112}v_1 + a_{1112}v_{11}) + \alpha_2 (a_{122}v_2 + \right. \\ &\quad \left. + a_{1222}v_{22}) + \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} a_{1122}v_{12} \right] + \alpha_1\alpha_2 a_{12}v_1v_2. \end{aligned} \quad (5)$$

(Индексы в описании системы (5) означают принадлежность к 1-й или 2-й фазам, а число цифр в индексе — количество клеток в образуемом агрегате.) Из (5) видно, что

$$\begin{aligned} \dot{v}_I &= - \left[\begin{array}{l} \text{исчезновение КА одной} \\ \text{фазы при слипании с КА} \\ \text{той же фазы} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{исчезновение КА одной} \\ \text{фазы при слипании с КА} \\ \text{других фаз} \end{array} \right] - \\ &\quad - \left[\begin{array}{l} \text{исчезновение КА одной} \\ \text{фазы при слипании со} \\ \text{«смешанными» агрегатами} \end{array} \right] + \left[\begin{array}{l} \text{образование агрегатов одной} \\ \text{фазы слипанием с КА этой} \\ \text{фазы} \end{array} \right]; \\ \dot{v}_{II} &= - \left[\begin{array}{l} \text{исчезновение агрегатов из} \\ \text{смеси фаз при слипании} \\ \text{с КА одной фазы} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{исчезновение агрегатов из} \\ \text{смеси фаз при слипании со} \\ \text{«смешанными» агрегатами} \end{array} \right] + \\ &\quad + \left[\begin{array}{l} \text{образование агрегатов из} \\ \text{фаз путем слипания КА,} \\ \text{принадлежащих к различным} \\ \text{фазам} \end{array} \right] + \left[\begin{array}{l} \text{образование агрегатов смеси} \\ \text{фаз путем слипания «смешанных»} \\ \text{агрегатов и «смешанных» агрегатов} \\ \text{с агрегатами одной фазы} \end{array} \right], \end{aligned} \quad (6)$$

где v_I — координаты системы, описывающие поведение клеток и агрегатов одной фазы; v_{II} — координаты, описывающие поведение «смешанных» агрегатов фаз.

Если учитывать все агрегаты, даже в случае одной фазы, порядок системы дифференциальных уравнений будет равным числу взаимодействующих клеток. Поэтому необходимо ввести условия, позволяющие ограничить порядок системы, что давало бы возможность практически

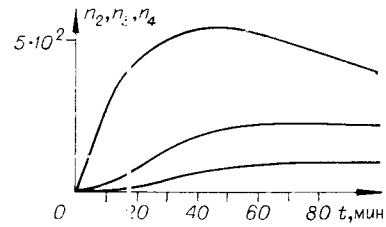
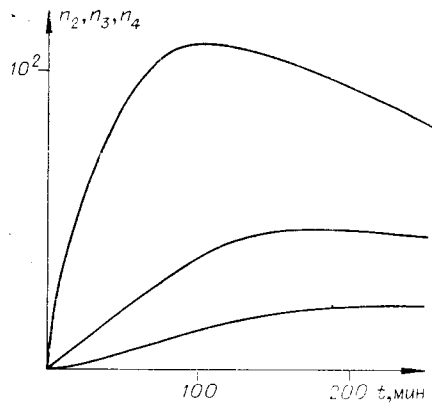


Рис. 2.

Рис. 1.

использовать построенную ММ. Для оценки «допустимого» количества клеток в одном агрегате было использовано уравнение (2) в случае медленной коагуляции одной фазы с константой коагуляции $\alpha = 10^{-7}$ и различных начальных концентраций (10^3 , $5 \cdot 10^3$, 10^4 клеток в единице объема). На рис. 1—3 приведены кривые зависимости числа агрегатов из двух, трех и четырех клеток от времени. Они показывают, что в условиях эксперимента пренебречь возможностью образования агрегатов из трех и четырех клеток нельзя, так как они составляют от 10 до 40% от числа агрегатов из двух клеток. Количество клеток в агрегатах, состоящих из пяти и более клеток, не превышает 10% от их общего числа.

Исходя из вышеизложенного, при построении ММ кинетики слипания клеток были введены следующие ограничения:

1) учитывается образование агрегатов, состоящих не более чем из четырех клеток (размерность системы дифференциальных уравнений равна 34);

2) рассматривается суспензия, содержащая клетки в трех фазах: С, G, S [1], что практически легко выполнимо;

3) образование агрегатов одновременным слипанием трех клеток не рассматривается.

Систему дифференциальных уравнений запишем в виде

$$\dot{v} = \Phi(\alpha, R, v), \quad (7)$$

где $v = [v_I, v_{II}]$.

Возможные сочетания клеток и агрегатов для рассматриваемого случая трех фаз и агрегатов из четырех клеток, соответствующие координатам системы дифференциальных уравнений, следующие:

$$\left. \begin{array}{l} 1, 11, 111, 1111, \\ 2, 22, 222, 2222, \\ 3, 33, 333, 3333 \end{array} \right\} \text{— клетки и агрегаты, принадлежащие одной фазе;}$$

$$\left. \begin{array}{l} 12, 13, 23, \\ 112, 113, 122, 133, 223, 233, \\ 1112, 1122, 1222, 1113, 1133, \\ 1333, 2223, 2233, 2333 \end{array} \right\} \text{— агрегаты, состоящие из смеси клеток двух фаз;}$$

$$123, 1123, 1223, 1233 \text{— агрегаты, состоящие из смеси клеток трех фаз,}$$

где числа 1, 2, 3 соответствуют определенной фазе, а их количество — числу клеток в агрегате.

Процедура оценивания параметров ММ. Для принятой ММ и экспериментальных распределений клеток и агрегатов по объему необходимо оценить параметры α_i , которые характеризуют способность к слипанию клеток, находящихся в i -фазе. Для определения параметров α_i используем χ^2 критерий Пирсона:

$$J = \sum_i \sum_j (n_o(V_j, t_i) - n_T(V_j, t_i))^2 \beta_i, \quad (8)$$

где n_o и n_T — соответственно экспериментальное и теоретическое распределения; β_i — веса, зависящие от $n_o(V_j, t_i)$.

Теоретическое распределение может быть получено из координат ММ преобразованием

$$n_T = P \nu. \quad (9)$$

Возможность такого представления фаз и соответствующих координат системы обоснована в работе [2]. Для минимизации критерия использован «модифицированный метод» Ньютона, который состоит из эвристической комбинации метода Гаусса — Зейделя и метода Ньютона. Для его реализации необходимы частные производные от критерия (8) по параметрам α_i . Аналитически получить $\partial J / \partial \alpha_i$, $\partial^2 J / \partial \alpha_i^2$ невозможно, поэтому производные вычисляются приближенно:

$$\frac{\partial J}{\partial \alpha_i} \approx \frac{J(\alpha_i + \Delta \alpha_i) - J(\alpha_i - \Delta \alpha_i)}{2 \Delta \alpha_i};$$

$$\frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_i^2} \approx \frac{J(\alpha_i + \Delta \alpha_i) - 2J(\alpha_i) + J(\alpha_i - \Delta \alpha_i)}{2 \Delta \alpha_i^2};$$

что требует четырех интегрирований системы (7).

Предварительная обработка экспериментальных данных. В дальнейшем при статистической обработке экспериментальных данных будем учитывать зависимость дисперсии шума от величины сигнала.

Рассмотрим установку для измерения клеток и агрегатов по объемам, вернее, лишь те характеристики, которые необходимы для выявления статистики шума, сопровождающего измеряемое распределение.

Установка состоит из кондуктометрического датчика, измеряющего объем одиночных микрочастиц (в нашем случае клеток и агрегатов); накопителя, регистрирующего число частиц $n_i (i=1, k)$, объем которых лежит в данном i -м диапазоне $V_i - \Delta V / 2 \leq V \leq V_i + \Delta V / 2$, и устройства вывода данных. В используемой установке в качестве накопителя применялся 200-канальный амплитудный анализатор «Didak» [1]. Обработывались последовательности распределений по объемам клеток и агрегатов, снятых через равные интервалы времени при стационарных условиях инкубирования. Вариация условий инкубирования в разных экспериментах осуществлялась путем введения в исследуемую суспензию различных биологически активных веществ. Всего было получено более 500 различных распределений.

При последующем анализе выяснилось, что гистограммы распределений, кроме случайного шума, содержали грубые прсмахи (выбросы), обусловленные ошибками ввода, а также различного рода сбоями измерительных устройств. Хотя процент сбойных отсчетов невелик ($\sim 1\%$), но без их коррекции последующая обработка распределений была бы неправомерна. Поэтому первичной обработкой являлась отбраковка выбросов, причем работа алгоритма отбраковки [4] контролировалась

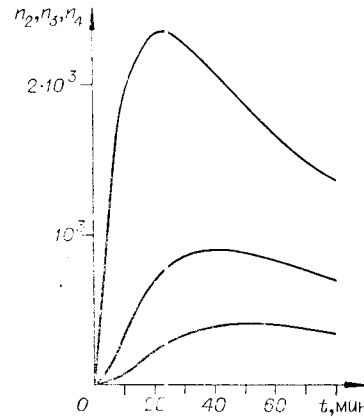


Рис. 3.

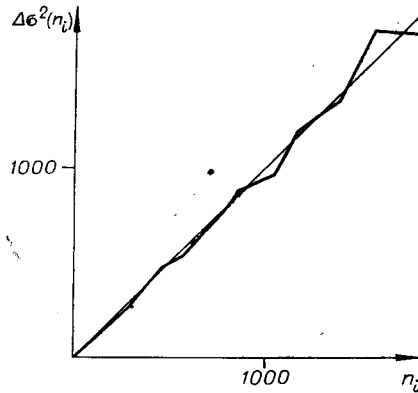


Рис. 4.

просмотром в режиме активного диалога анализируемых массивов на экране дисплея «Дельта» [5], и неустраненные выбросы корректировались вручную световым пером.

Определим статистические свойства шумов, сопровождающих измерения. Пусть исходный состав клеток и агрегатов (частиц) имеет распределение $\varphi(V)$, тогда частица попадает в i -й канал с вероятностью, равной

$$p_i = \int_{v_i - \Delta V/2}^{v_i + \Delta V/2} \varphi(V) dV \approx \varphi(V_i) \Delta V.$$

В этом случае число частиц n_i , попавших в i -й канал, имеет биномиальное распределение, которое при достаточно больших объемах выборки хорошо аппроксимируется распределением Пуассона:

$$M\{n_i\} = n_{\Sigma} p_i = n_{\Sigma} \Delta V \varphi(V_i) = K \varphi(V_i);$$

$$D\{n_i\} = K \varphi(V_i),$$

где n_{Σ} — объем выборки. В этом случае приходим к линейной зависимости дисперсии шума, сопровождающего измерения, от величины сигнала. Для экспериментального подтверждения этого факта была проведена совместная обработка всех зарегистрированных распределений. Распределения сглаживались скользящим полиномиальным фильтром, и на основе отклонений измеренных распределений от сглаженных рассчитывалась зависимость дисперсии измерений $\sigma^2(n_i)$ от среднего значения величины сигнала n_i .

Зависимость $\sigma_i^2 = \sigma^2(n_i)$ от величины n_i для неравномерного разбиения диапазона изменения сигнала (неравномерное разбиение проводилось для выравнивания числа попаданий в каждый диапазон) представлена на рис. 4. Из анализа гистограммы следует, что зависимость дисперсии шума от величины сигнала можно считать линейной.

Определение начальных условий. Для интегрирования системы дифференциальных уравнений необходимо знать начальные условия ($v_0 = v|_{t=0}$), т. е. состояние системы в начальный момент времени. Поскольку первое распределение частиц по объемам снимается через малый промежуток времени (~ 5 мин) после начала процесса агрегации, то доля агрегатов из трех и более клеток незначительна. Следовательно, в первом распределении будут отличными от нуля только координаты системы, характеризующие число одиночных клеток $v_i(t_0)$ и число агрегатов, состоящих из двух клеток $v_{ij}(t_0)$:

$$n_{\Sigma}(V, t_0) = \sum_{i=1}^3 v_i(t_0) f_i(V) + \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 v_{ij}(t_0) F_{ij}(V).$$

Здесь $f_i(V)$ и $F_{ij}(V)$ — распределения одиночных клеток и агрегатов из двух клеток соответственно. Так как система базисных функций f_i и F_{ij} существенно косоугольна, то для повышения точности оценивания используем метод Байеса:

$$\hat{v}(t_0) = (P^T \Lambda^{-1} P + s^2 W)^{-1} (P^T \Lambda^{-1} N + s^2 W^{-1} v^*(t_0)),$$

где P — матрица, составленная из вектор-столбцов $f_i(V_l)$ и $F_{ij}(V_l)$, $l=1, k$ (k — число измерений); N — вектор измерений; $v^*(t_0)$ — априорное значение вектора состояния $v(t_0)$; W — диагональная матрица дис-

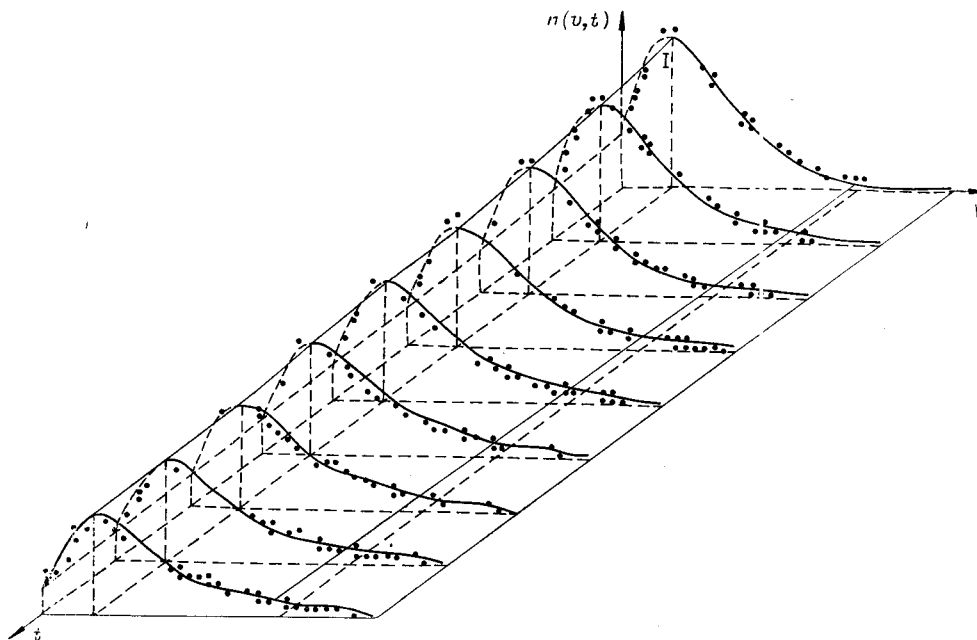


Рис. 5.

персий априорных значений $v^*(t_0)$; s^2 — дисперсия случайного шума; Λ — диагональная матрица шума измерений:

$$\{\Lambda\}_{ii} = n_i, \quad i = 1, k.$$

Так как константы скоростей агрегации различны для разных фаз, то в алгоритме оценивания предусматривается возможность исключения из числа оцениваемых тех параметров, для которых выполняется гипотеза о равенстве их нулю. Это возможно, поскольку число агрегатов, состоящих из клеток с относительно малыми способностями к слипанию, к моменту регистрации процесса может быть пренебрежимо мало. Поэтому после оценивания всех компонентов вектора $v(t_0)$ осуществляем проверку гипотезы о равенстве нулю компонентов вектора $v(t_0)$. Компоненты $\{v(t_0)\}_i$, для которых гипотезы $H_i: \{v(t_0)\}_i = 0$ выполняются, приравниваются нулю и в дальнейшей обработке не участвуют. Проверка гипотезы осуществляется стандартным критерием. Гипотеза H_i отвергается, если

$$\frac{|\{v(t_0)\}_i|}{\sqrt{\sigma_i^2}} > C,$$

где C — α -квантиль распределения Стьюдента с $k-m$ степенями свободы (m — число оцениваемых параметров).

После проведения всех процедур отбраковки и оценивания для уточнения оценок используется также и тот факт, что сумма всех состояний клеток и агрегатов равна общему числу зарегистрированных частиц:

$$\sum_{i=1}^m \alpha_i \{v(t_0)\}_i = n_{\Sigma}, \quad \alpha_i = \sum_{j=1}^n \{P\}_{ji}, \quad i = 1, m.$$

Для учета этого равенства используем метод наименьших квадратов при наличии ограничений:

$$\tilde{v}(t_0) = \hat{v}(t_0) - ((x^T \hat{v}(t_0) - n_{\Sigma}) K_{v,x}) / (x^T K_{v,x}).$$

T, с		0	900	1800	2700	3600	4500	5400	6300	7200
Одиночные клетки	1*	2 938	2 240	1 749	1 392	1 124	919	759	632	530
	2	15 839	15 030	14 345	13 748	13 221	12 750	12 325	11 938	11 582
Агрегаты двух клеток	3	2 049	1 998	1 952	1 908	1 868	1 830	1 794	1 760	1 728
	11	1 138	994	863	750	654	573	503	445	394
	12	2 644	2 899	3 078	3 204	3 293	3 355	3 398	3 426	3 442
	13	0	13	22	28	32	35	36	36	36
	22	0	184	343	483	606	716	815	904	983
	23	0	19	36	52	67	81	94	106	117
33	604	589	576	563	552	542	532	522	514	
Сумма агрегатов трех клеток		0	217	384	514	622	714	793	863	927
Сумма агрегатов четырёх клеток		0	25	58	90	121	148	177	201	223

* 1,2,3—клетки, соответствующие C, G₁, S фазам митотического цикла [1].

Здесь K_v — корреляционная матрица оценок $\hat{v}(t_0)$, полученных по формуле (1):

$$K_v = [(P^T \Lambda^{-1} P) + s^2 W^{-1}]^{-1};$$

x — вектор, составленный из суммы элементов базисных функций:

$$\{x\}_i = x_i;$$

$\hat{v}(t_0)$ — новый вектор оценок.

Результаты обработки. Алгоритм оценивания параметров построенной модели был реализован на ЭВМ М-4030.

Приведем результаты обработки типового эксперимента. На рис. 5 представлены экспериментальные (обозначены точками) и полученные из модели (сплошная линия) распределения клеток и агрегатов по объемам в различные моменты времени ($\Delta t = 300$ с). Распределение под номером I соответствует началу агрегации. Оценки параметров α_i для этого эксперимента равны:

$$\begin{aligned} \alpha_{1m} &= 0,7827; & \sigma_1 &= 0,036; \\ \alpha_{2m} &= 0,1784; & \sigma_2 &= 0,003; \\ \alpha_{3m} &= 0,0698; & \sigma_3 &= 0,011, \end{aligned}$$

где σ_i — оцененные среднеквадратичные отклонения полученных оценок.

В качестве критерия согласия модели эксперименту использовался критерий χ^2 . Значение величины критерия $J = 1307,2$, который подчинен распределению χ^2 с 1257 степенями свободы, свидетельствует о хорошем согласии модели и экспериментальных данных. Константы скоростей слипания согласно (4) и с учетом масштабных коэффициентов, введен-

ных при реализации программы на ЭВМ, будут

$$\alpha_i = \alpha_{им}^2 0,55 \cdot 10^{-7} \left[\frac{1}{n \cdot c} \right].$$

В таблице приведены количества клеток и агрегатов для различных фаз в моменты времени, соответствующие рис. 5. Из таблицы нетрудно видеть, что число одиночных клеток с течением времени уменьшается, а число агрегатов растет. Также следует обратить внимание на то, что нельзя пренебречь агрегатами, состоящими из трех клеток. К концу эксперимента число клеток в агрегатах из трех частиц составляло 9,4% от общего числа клеток.

Обработка данных имеющегося количества экспериментов подтвердила адекватность ММ агрегации суспензии клеток трех фаз, что позволило активно исследовать динамику агрегации клеток. Кроме того, предлагаемая методика с построенной моделью может быть использована для исследования других (не биологических) процессов медленной коагуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов Л. А., Ахмаметьев М. А., Мецгер Б. М., Хижняк Е. В., Штокман М. И. Использование спектров распределения клеток культуры ткани по объемам в изучении механизмов действия биологически активных соединений.— Препринт, № 12. Новосибирск, Изд. ИАиЭ СО АН СССР, 1973.
2. Иванов В. А., Иванченко Г. А., Кожемякин Г. А. О построении математической модели кинетики агрегации клеток в различных фазах митотического цикла.— «Автометрия», 1976, № 1, с. 103—107.
3. Кройт Г. Р. Наука о коллоидах. Т. 1. Необратимые процессы. М., Изд-во иностр. лит., 1955.
4. Перетягин Г. И. К проблеме отбраковки аномальных данных.— В кн.: Вопросы построения систем сбора и обработки данных. Новосибирск, изд. ИАиЭ СО АН СССР, 1973.
5. Гинзбург А. Н., Радионов Ю. И. Автономный диспетчер графического терминала «Дельта».— «Автометрия», 1974, № 4, с. 67—73.

Поступила в редакцию 27 декабря 1976 г.

УДК 681.3.142

В. М. ЕФИМОВ, А. Л. РЕЗНИК

(Новосибирск)

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ЭВМ СТАТИСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОЦЕССА ЩЕЛЕВОГО СКАНИРОВАНИЯ ПОТОКА БЕРНУЛЛИ

В работе [1] описываются алгоритмы аналитического решения с помощью ЭВМ достаточно широкого класса задач, частным случаем которых является следующая:

Имеется выборка объема n из равномерного распределения на отрезке $[0,1]$. Найти вероятность события, состоящего в том, что внутри отрезка не существует интервала длины ε ($0 < \varepsilon < 1$), содержащего более k ($k \leq n$) элементов выборки.

Эта модель описывает процесс щелевого сканирования изображений дискретной структуры [2]. Кроме того, ее можно интерпретиро-