

гидрогелей, их сорбционная способность к экссудату. Установлены закономерности кинетики десорбции лекарственных препаратов из криогелей ПВС/хитозан. Показано, что десорбция лекарственных веществ контролируется диффузией.

Ключевые слова: криогель, поливиниловый спирт, хитозан, лечение ран.

УДК 577.3

СКІЛЬКИ СТРУКТУР НАЛІЧУЄ ПОВНА МНОЖИНА Н-ЗВ'ЯЗАНИХ САМОАСОЦІАТИВ m^9Ade-m^9Ade . КВАНТОВО-ХІМІЧНА ВІДПОВІДЬ НА БІОФІЗИЧНЕ ПИТАННЯ

Д. Плоднік^{1*}, І. Войтешенко¹, Д. Говорун^{1,2}

¹*Інститут високих технологій Київського національного університету
імені Тараса Шевченка*

просп. Глушкова, 4-г, Київ 03022, Україна

²*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України*

вул. Академіка Заболотного, 150, Київ 03143, Україна

e-mail: dimkamystery@ukr.net

Методами квантової хімії на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) вперше отримано повну множину самоасоціатів m^9Ade-m^9Ade , зв'язаних міжмолекулярними Н-зв'язками, яка налічує 21 конформер. Досліджено їхні основні фізико-хімічні, зокрема енергетичні та структурні властивості. Описано міжмолекулярні Н-зв'язки, що їх стабілізують; при цьому основну увагу звернено на Н-зв'язки CH...N.

Ключові слова: аденін, самоасоціація, водневі зв'язки, квантова хімія.

Вивчення гомо- та гетероасоціації нуклеотидних основ між молекулярними водневими (Н) зв'язками – це одна із класичних тем молекулярної біофізики, яка далека від свого остаточного вирішення. Попри істотні як експериментальні, так і теоретичні зусилля [1], нині отримано лише часткову інформацію, яка стосується кількох енергетично найвигідніших комплексів. У той же час відповіді на біофізично важливе питання, що стосується реалізації усіх можливих Н-контактів між двома нуклеотидними основами, які визначаються електронною будовою останніх, так і не отримано.

У попередніх наших роботах [3, 4] започатковано квантово-хімічне дослідження всіх можливих структур Н-зв'язування комплементарних основ ДНК на прикладі $m^9Ade \cdot m^1Thy$. Показано, що кількість таких структурних реалізацій становить 32 для пар у основній і 79 для пар у рідкісних таутомерних формах. Енергетично найвигіднішою є конформація пар основ, що стабілізуються водневими зв'язками за Хугстинівським типом зв'язування [11].

Ця робота, що присвячена вивченню самоасоціації m^9Ade , є логічним продовженням вищезгаданої роботи: її актуальність пов'язана з тим, що гетероасоціація $m^9Ade \cdot m^1Thy$ відбувається за умов конкуренції зі самоасоціацією основ, які формують комплементарну пару.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження слугували усі можливі Н-зв'язані гомоасоціати $m^9Ade \cdot m^9Ade$, у яких аденін (Ade), метильований за глікозидним атомом нітрогену (N9), перебуває у основній, амінній таутомерній формі. Предмет дослідження – енергетичні та геометричні характеристики вищезгаданих самоасоціатів і основні фізико-хімічні параметри Н-зв'язків, які їх стабілізують.

Квантово-хімічні розрахунки геометричної та електронної будови досліджуваних об'єктів проводили на рівні теорії $MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p)$ у вакуумному наближенні, який для цього завдання є адекватним [13, 14]. Усі зоптимізовані структури перевірено на стійкість за відсутністю уявних частот у їхніх коливальних спектрах. Дослідження проведене з використанням програмного пакету «GAUSSIAN03» для платформи Win32 [9].

Розподіл електронної густини у парах основ аналізували, використовуючи теорію Бейдера «Атомів у молекулах» [5] та хвильові функції, одержані на рівні теорії $B3LYP/6-311++G(d,p)$. Міжмолекулярні Н-зв'язки [2] ідентифікували за наявністю критичної точки (3,-1) між двома валентно незв'язаними атомами та додатного значення лапласіану електронної густини в цій точці. Топологію електронної густини аналізували за допомогою програмного пакету AIMALL [6], використовуючи стандартні опції.

Результати і їхнє обговорення

Нами вперше отримано повну множину Н-зв'язаних гомоасоціатів $m^9Ade \cdot m^9Ade$, що налічує 21 структуру. Зафіксовані комплекси лежать у енергетичних межах відносної енергії Гіббса 0–7,19 ккал/моль за нормальних умов (рис. 1, табл. 1).

Таблиця 1

Енергетичні характеристики усіх можливих Н-зв'язаних комплексів $m^9\text{Ade}\cdot m^9\text{Ade}$, у яких основа перебуває в основній таутомерній формі. Розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G (d,p) у вакуумі

Пара	ΔG , ккал/моль	μ , D	Н-зв'язки
1	0,00	4,84	N6H...N1, N6H...N7
2	1,40	0,00	N6H...N1, N6H...N1
3	2,15	2,18	N6H...N7, N6H...N7
4	2,56	4,69	N6H...N3, C9H...N7
5	3,46	3,83	N6H...N7, C8H...N1
6	3,74	4,60	N6H...N7, C8H...N7
7	4,09	1,86	C9H...N1, N6H...N3
8	4,49	5,46	N6H...N1, C2H...N7
9	5,04	3,60	N6H...N3, C2H...N1
10	5,18	3,20	C9H...N7, C8H...N3
11	5,24	1,48	N6H...N1, C2H...N1
12	5,32	2,55	N6H...N3, C2H...N7
13	5,48	0,00	C8H...N7, C8H...N7
14	5,51	0,83	C9H...N3, C9H...N3
15	5,53	2,82	C9H...N1, C2H...N3
16	5,75	5,36	C2H...N7, C8H...N3
17	6,01	0,00	C2H...N1, C2H...N1
18	6,80	5,44	C8H...N1, C2H...N7
19	7,05	3,31	C2H...N1, C2H...N3
20	7,14	0,00	C2H...N3, C2H...N3
21	7,19	4,61	C9H...N3, C2H...N3

Примітки : ΔG – відносна енергія Гіббса за нормальних умов, μ – дипольний момент.

Таблиця 2

Електронно-топологічні, геометричні й енергетичні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків у всіх можливих самоасоціатах $m^9\text{Ade}\cdot m^9\text{Ade}$. Розрахунок на рівні теорії DFT B3LYP/6-31++G(d,p) у вакуумі.

Самоасоціат	Н-зв'язок AH...B	ρ , ат.од.	$\Delta\rho$, ат.од.	$d_{A...B}$, Å	$d_{H...B}$, Å	$\angle AH...B$, град	Δd_{AH} , Å	$E_{НВ}$, ккал/моль
1	N6H...N1	0,026	0,078	3,015	2,011	166,4	0,0175	4,74
	N6H...N7	0,026	0,079	3,020	1,998	177,2	0,0171	4,75
2	N6H...N1	0,028	0,079	3,017	1,991	178,7	0,0197	5,28
	N6H...N1	0,029	0,081	3,005	1,979	179,5	0,0200	5,35
3	N6H...N7	0,024	0,074	3,039	2,045	164,0	0,0146	4,03
	N6H...N7	0,024	0,074	3,040	2,046	164,0	0,0148	4,02
4	N6H...N3	0,023	0,071	3,056	2,065	163,3	0,0143	3,94
	C9H...N7	0,012	0,033	3,517	2,430	173,6	0,0018	1,76
5	N6H...N7	0,022	0,072	3,064	2,051	171,8	0,0130	3,78
	C8H...N1	0,012	0,036	3,356	2,431	142,5	0,0028	1,89
6	N6H...N7	0,022	0,070	3,080	2,068	172,3	0,0124	3,50
	C8H...N7	0,013	0,041	3,327	2,360	147,3	0,0023	2,10
7	C9H...N1	0,012	0,034	3,489	2,426	164,1	0,0011	1,85
	N6H...N3	0,024	0,073	3,059	2,046	171,2	0,0152	4,29
8	N6H...N1	0,022	0,069	3,086	2,078	169,5	0,0135	3,80
	C2H...N7	0,010	0,029	3,488	1,085	149,8	-0,0004	1,57

9	N6H...N3	0,024	0,074	3,059	2,039	179,9	0,0142	4,06
	C2H...N1	0,008	0,021	3,612	2,678	143,8	0,0006	1,17
10	C9H...N7	0,009	0,027	3,555	2,527	156,6	0,0014	1,45
	C8H...N3	0,012	0,012	0,035	3,467	2,412	0,0033	1,80
11	N6H...N1	0,023	0,071	3,077	2,058	175,8	0,0145	4,17
	C2H...N1	0,010	0,027	3,509	2,547	147,2	0,0003	1,50
12	N6H...N3	0,021	0,066	3,107	2,100	169,8	0,0127	3,53
	C2H...N7	0,011	0,033	3,459	2,457	152,9	-0,0003	1,73
13	C8H...N7	0,010	0,030	3,417	2,489	143,0	0,0020	1,54
	C8H...N7	0,010	0,030	3,417	2,489	143,0	0,0020	1,54
14	C9H...N3	0,011	0,029	3,578	2,487	176,0	0,0002	1,57
	C9H...N3	0,011	0,029	3,583	2,493	176,0	0,0003	1,59
15	C9H...N1	0,009	0,023	3,634	2,594	159,0	0,0004	1,30
	C2H...N3	0,010	0,027	3,591	2,525	166,7	0,0007	1,46
16	C2H...N7	0,006	0,019	3,655	2,702	146,3	0,0001	1,03
	C8H...N3	0,010	0,030	3,440	2,475	147,9	0,0023	1,59
17	C2H...N1	0,006	0,018	3,579	2,588	151,5	0,0001	1,32
	C2H...N1	0,009	0,024	3,687	2,742	145,3	-0,0001	1,00
18	C8H...N1	0,010	0,031	3,437	2,473	147,6	0,0023	1,63
	C2H...N7	0,007	0,019	3,646	2,688	146,8	0,0001	1,06
19	C2H...N1	0,008	0,023	3,583	2,610	148,7	-0,0001	1,28
	C2H...N3	0,007	0,020	3,638	2,684	146,5	0,0001	1,09
20	C2H...N3	0,007	0,021	3,602	2,653	145,7	-0,0001	1,16
	C2H...N3	0,007	0,021	3,602	2,652	145,7	-0,0001	1,16
21	C9H...N3	0,009	0,026	3,598	2,536	163,8	0,0018	1,42
	C2H...N3	0,009	0,024	3,629	2,580	162,3	0,0005	1,31

Примітки : ρ і $\Delta\rho$ – значення електронної густини і лапласіану електронної густини у критичній точці відповідно; $d_{A...B}$, $d_{H...B}$ – відстань між атомами А і В та Н і В відповідно, які беруть участь у Н-зв'язку АН...В; $\angle AH...B$ – кут Н-зв'язування; Δd_{AH} – подовження зв'язку АН при утворенні Н-зв'язку АН...В; E_{HB} – енергія Н-зв'язку, розрахована методом Йогансена (у випадку класичних контактів) [12], або ж за формулою Еспінози [8] (у випадку Н-зв'язків СН...N). Нумерація атомів така ж як на рис. 1.

Показано, що глобальному мінімуму вільної енергії Гіббса відповідає плоскосиметрична пара **1** (симетрія C_3), яка стабілізується двома міжмолекулярними Н-зв'язками N6H...N1 і N6H...N7 (рис. 1, табл. 1). Наступними у шкалі енергій з доволі великим енергетичним відривом розташовуються центросиметрична (C_2h) і непланарна (C_1) пари **2** і **3**, відповідно. За ними розміщується суттєво непланарна (C_1) пара **4** (табл. 1), яка стабілізована двома Н-зв'язками N6H...N3 і C9H...N7 (табл. 2). Сумарна заселеність пар **1-4** за нормальних умов становить 87,6% (**1**) + 8,2% (**2**) + 2,3% (**3**) + 1,2% (**4**) = 99,3%. Саме вони визначають рівновагу комплексоутворення у вакуумі за нормальних умов.

Усі зафіксовані нами гомоасоціати $m^9Ade \cdot m^9Ade$ є полярними комплексами, дипольний момент яких лежить у межах від 0,00 до 5,46 D. Серед них 8 структур – плоскосиметричні (частина з них – центросиметричні), решта 13 пар мають непланарну будову.

Детально досліджено основні фізико-хімічні характеристики міжмолекулярних Н-зв'язків, що стабілізують гомоасоціати (табл. 2). Загальна кількість зафіксованих нами міжмолекулярних Н-зв'язків становить 42, а саме: 14 NH...N і 28 СН...N зв'язків. При цьому

їхня енергія лежить у межах 1,00–5,35 ккал/моль. В усіх без винятку досліджених парах спостерігали тільки по два Н-зв'язки.

Найсильніший Н-зв'язок типу NH...N має енергію 5,35 ккал/моль і такі геометричні параметри: $d_{AB}=3,005 \text{ \AA}$, $d_{HB}=1,979 \text{ \AA}$, $\angle AHB=179,5^{\circ}$. Найслабший же Н-зв'язок цього ж типу має енергію E_{HB} 3,50 ккал/моль і такі геометричні параметри: $d_{AB}=3,080 \text{ \AA}$, $d_{HB}=2,068 \text{ \AA}$, $\angle AHB=172,3^{\circ}$.

Найсильніший Н-зв'язок типу CH...N має енергію 2,10 ккал/моль і характеризується такими геометричними показниками: $d_{AB}=3,327 \text{ \AA}$, $d_{HB}=2,360 \text{ \AA}$, $\angle AHB=147,3^{\circ}$. Найслабший же Н-зв'язок цього ж типу має енергію 0,96 ккал/моль і такі геометричні характеристики: $d_{AB}=3,577 \text{ \AA}$, $d_{HB}=2,583 \text{ \AA}$, $\angle AHB=151,7^{\circ}$.

Варто зазначити, що для всіх 28 міжмолекулярних Н-зв'язків CH...N за участі групи СН як донора протона характерна додатна стала Грюненберга [10] (13,95 – 96,15 $\text{\AA}/\text{мдин}$), а також ненульове значення енергії $E^{(2)}$ (0,8–3,7 ккал/моль) згідно з NBO-аналізом [15]. Це дає змогу зробити однозначний висновок про те, що ці неканонічні Н-зв'язки є справжніми Н-зв'язками і нічим не відрізняються від класичних Н-зв'язків, наприклад NH...N.

Залежність енергії неканонічних Н-зв'язків CH...N від електронної густини у критичній точці демонструє лінійну залежність (рис. 2). Цікаво, що екстраполяція цієї залежності до енергії 0,1 ккал/моль, яка вважається нижньою енергетичною межею Н-зв'язування, дає значення $\rho_{\min}=0,0013 \text{ а.о.}$ [7].

Зазначимо, що у всіх комплексах, включаючи ті, де метильна група у 9-му положенні Ade бере участь у Н-зв'язуванні як донор протона, орієнтація метильної групи залишається такою ж, як і у вільній основі: один із її СН зв'язків затіняє сусідній зв'язок C8H, а інші два розміщуються симетрично щодо площини основи. Отже, метилування глікозидного зв'язку Ade не зводить нанівець можливі Н-зв'язки за участі метильної групи у положенні N9, а лише їх мінімізує: показовим у цьому сенсі є комплекс **4** (рис. 1). Цю обставину треба враховувати при плануванні молекулярно-біофізичних експериментів.

Уперше на квантово-хімічному рівні MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) отримано повну множину воднево-зв'язаних самоасоціатів $m^9\text{Ade}\cdot m^9\text{Ade}$, яка налічує 21 структуру. Отримано дані щодо їхніх структурних і фізико-хімічних параметрів, а також проаналізовано міжмолекулярні Н-зв'язки, що їх стабілізують. Встановлено, що за самоасоціацію $m^9\text{Ade}$ у вакуумі за кімнатної температури відповідають три комплекси **1**, **2** і **3**, які стабілізуються Н-зв'язками N6H...N1, N6H...N7, а у випадку **2** і **3** – парами антипаралельних зв'язків N6H...N1 і N6H...N7 відповідно. З практичної точки зору ці дані можуть бути корисними для експериментальної інтерпретації особливостей самоасоціації $m^9\text{Ade}$ методами спектроскопії, зокрема коливальної та ЯМР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Зенгер В.* Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М: Мир, 1987. 584 с.
2. *Соколов Н. Д., Чулановский В. М.* Водородная связь. М.: Наука, 1964. 340 с.
3. *Плоднік Д. П., Войтешенко І. С., Говорун Д. М.* Квантово-хімічний аналіз усіх можливих пар основ ДНК $m^1\text{Thy}\cdot m^9\text{Ade}$ // Доп. НАН України. 2014. №7. С. 158–164.
4. *Плоднік Д. П., Войтешенко І. С., Говорун Д. М.* Квантово-хімічний аналіз усіх можливих пар основ ДНК $m^1\text{Thy}\cdot m^9\text{Ade}$ у рідкісній таугомерній формі, асоційованих водневими зв'язками // *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2013. № 2. С. 12–20.
5. *Bader R. W. F.* Atoms in molecules. A quantum theory. Oxford: Calendon Press, 1990. P. 436.
6. *Biegler-Konig F., Schonbohm J., Bayles D.* AIM2000 - A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules // *J. Comput. Chem.* 2001. Vol. 22. N 5. P. 545–559.
7. *Brovarets' O. O., Hovorun D. M.* The physicochemical essence of the purine-pyrimidine transition mismatches with Watson-Crick geometry in DNA: A·C* versa A*·C. A QM and QTAIM atomistic understanding // *J. Biomol. Struct. Dynam.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2013.852133>.
8. *Espinosa E., Alkorta I., Rozas I.* et al. About the evaluation of the local kinetic, potential and total energy densities in closed-shell interactions // *Chem. Phys. Lett.* 2001. Vol. 336. N 5–6. P. 457–461.
9. Gaussian 03, Revision C. 02, *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., and Pople J.A.* // Gaussian, Inc., Wallingford CT. 2004.
10. *Grunenberg J., Barone G.* Are compliance constants ill-defined descriptors for weak interactions? // *Royal Society of Chem.* 2013. N 3. P. 4757–4762.
11. *Hoogsteen K.* The crystal and molecular structure of a hydrogen-bonded complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine // *Acta Cryst.* 1963. Vol. 16. P. 907–916.

12. *Iogansen A. V.* Direct proportionality of the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching $\nu(\text{XH})$ vibration in infrared spectra // *Spectrochim. Acta. Part A.* 1999. Vol. 55. P. 1585–1612.
13. *Nedderman A. N. R., Stone M. J., Williams D. H.* et al. Molecular-basis for methoxyamine-initiated mutagenesis - H-1 nuclear-magnetic-resonance studies of oligonucleotide duplexes containing base-modified cytosine residues // *J. Mol. Biol.* 1993. Vol. 230. N 3. P. 1068–1076.
14. *Petrushka J., Sowers L. C., Goodman M. F.* Comparison of nucleotide interactions in water, proteins, and vacuum: Model for DNA polymerase fidelity // *Ibid.* 1986. Vol. 83. P. 1559–1562.
15. *Weinhold F., Landis C. R.* Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts // *Chem. Educ. Res. Pract. Eur.* 2001. N 2. P. 91–104.

Стаття: надійшла до редакції 12.05.14

доопрацьована 23.09.14

прийнята до друку 24.09.14

HOW MANY STRUCTURES A COMPLETE SET OF H-BONDED SELF ASSOCIATES OF $m^9\text{Ade}\cdot m^9\text{Ade}$ HAS. QUANTUM-CHEMICAL ANSWER ON THE BIOPHYSICAL QUESTION

D. Plodnik^{1*}, I. Voitshenko¹, D. Hovorun^{1,2}

¹*Institute of High Technologies, Kyiv National Taras Shevchenko University*

4-g, Hlushkov Ave, Kyiv 03022, Ukraine

²*Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine*

150, Zabolotnyi St., Kyiv 143, Ukraine

e-mail: dimkamystery@ukr.net

A complete family of self associates $m^9\text{Ade}\square m^9\text{Ade}$, stabilized by intermolecular H-bonds, which consists of 21 conformer was obtained for the first time by the methods of quantum chemistry at the level of theory MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p). Their basic physic-chemical, energetic and structural properties were investigated. We describe the intermolecular hydrogen bonds that stabilize the structures; while the main attention is paid to the H-bonds CH...N.

Keywords: adenine, self association, hydrogen bonds, quantum chemistry.

**СКОЛЬКО СТРУКТУР НАСЧИТЫВАЕТ ПОЛНОЕ МНОЖЕСТВО Н-СВЯЗАННЫХ
САМОАССОЦИАТОВ $m^9Ade \cdot m^9Ade$. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ВОПРОС**

Д. Плодник^{1*}, И. Войтешенко¹, Д. Говорун^{1,2}

¹*Институт высоких технологий Киевского национального университета
имени Тараса Шевченко,*

просп. Глушкова, 4-г, Киев 03022, Украина

²*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины*

ул. Академика Заболотного, 150, Киев 143, Украина

e-mail: dimkamystery@ukr.net

Методами квантовой химии на уровне теории MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) впервые получено полное множество самоассоциатов $m^9Ade \cdot m^9Ade$, которые стабилизированы межмолекулярными Н-связями, насчитывающее 21 конформер. Исследованы их основные физико-химические, энергетические и структурные свойства. Описаны межмолекулярные водородные связи, которые их стабилизируют; при этом основное внимание удалено на Н-связям СН...N.

Ключевые слова: аденин, самоассоциация, водородные связи, квантовая химия.

УДК 616-006.04

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ УТВОРЕННЯ ДРУГОЇ ПУХЛИНИ В
ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Є. Радзішевська, Т. Кочарова*, Н. Гордієнко, А. Солодовніков

Харківський національний медичний університет

пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна

e-mail: taniko75@mail.ru

Побудована ймовірнісна математична модель утворення других пухлин та одержані вирази для обчислення функції розподілу часу утворення вторинної пухлини. Наведені формули для обчислення ймовірності утворення у певний час другої пухлини, якщо відомим є час утворення першої пухлини та відома функція розподілу часу утворення першої пухлини. Побудована в роботі математична модель утворення вторинних пухлин може застосовуватися для уточнення характеру розподілу числа а-генів у популяції.

Ключові слова: перша та друга пухлини, генотип, а-гени.

Проблема утворення другої пухлини викликає у наш час значний інтерес [2, 3].