

УДК 51.76 : 517.9 : 57.085.23

Анализ влияния частоты спонтанной анеуплоидии на развитие клеточной популяционной системы

Нефедов Г. А.^{1,*}, Ткачев С. Б.¹

* mathmod@bmstu.ru

¹МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

Проводится качественный анализ предложенной Виноградовой М.С. нелинейной модели динамики клеточной популяционной системы, описывающей развитие стволовых клеток в лабораторных условиях при наличии ограничений на ресурсы. Система состоит из двух популяций — популяции нормальных и популяции аномальных клеток. Одним из ключевых параметров, влияющих на реализацию сценария развития системы, является параметр, определяющий долю нормальных клеток, переходящих при делении в популяцию аномальных клеток. Проведен анализ условий существования точек покоя, а также анализ изменения сценариев развития популяционной системы при изменении указанного параметра и фиксированных остальных параметров системы. Показано наличие в системе седло-узловой бифуркации, найдено бифуркационное значение параметра. Приведены результаты математического моделирования.

Ключевые слова: математическое моделирование; стволовые клетки; популяционная динамика; бифуркация; сценарии развития; точки покоя

Введение

Математическое моделирование активно используется для качественного анализа поведения различных клеточных популяционных систем, развивающихся в лабораторных условиях (*in vitro*) или рассматриваемых как изолированные системы, и включающих в себя популяции анеуплоидных клеток [1], а также популяции раковых клеток [2].

Интерес к развитию в лабораторных условиях клеточной популяционной системы, содержащей анеуплоидные клетки, связан с тем, что в популяции нормальных клеток анеуплоидные клетки появляются в силу естественной изменчивости, а согласно современным представлениям из анеуплоидных клеток могут возникать раковые клетки [3, 4, 5].

В работах [6, 7] предложена и исследована нелинейная модель развития клеточной популяционной системы, состоящей из популяций нормальных и аномальных клеток, учитывающая ограниченность ресурсов. Следуя указанным работам, анеуплоидные клетки будем называть аномальными, не выделяя различные случаи анеуплоидии. Соответственно, рас-

сма­три­ва­е­мая в ука­зан­ных ра­бо­тах по­пу­ля­ци­он­ная си­сте­ма со­сто­ит из двух по­пу­ля­ций — по­пу­ля­ции нор­маль­ных и по­пу­ля­ции а­но­маль­ных кле­ток.

О­со­бен­но­стью пред­ло­жен­ной мо­де­ли яв­ля­ет­ся ис­поль­зо­ва­ние ли­ней­ных за­ви­си­мо­стей частот де­ле­ния каж­до­го ти­па кле­ток от чис­лен­но­стей по­пу­ля­ций. Ис­поль­зо­ва­ние та­ких за­ви­си­мо­стей по­зво­ли­ло по­лу­чить мо­де­ль с по­ли­но­ми­аль­ны­ми пра­вы­ми ча­стя­ми, для ко­то­рых до­ста­точ­но про­сто мож­но на­йти точ­ки по­ко­я си­сте­мы, од­на­ко при­ве­ло к не­ко­то­ро­му ус­лож­не­нию опи­са­ния по­ве­де­ния си­сте­мы. Так, в ра­бо­те [8] по­ка­за­но, что в об­щем слу­чае об­ла­сть опре­де­ле­ния мо­де­ли из [7] (ле­жа­щая в пер­вом квад­ран­те) раз­би­ва­ет­ся на че­ты­ре под­мно­же­ства G_i , $i = \overline{1,4}$, в каж­дом из ко­то­рых сле­ду­ет не­за­ви­си­мо про­во­дить а­на­лиз воз­мож­но­го ко­ли­че­ства точ­ки по­ко­я и опре­де­лять их ха­рак­тер.

На­и­бо­лее ин­те­рес­ным с би­о­ло­гиче­ской точ­ки зре­ния яв­ля­ет­ся мно­же­ство G_1 , где частоты ми­то­за для каж­дой из по­пу­ля­ций не равны нулю. По­след­нее озна­ча­ет, что обе по­пу­ля­ции ак­тив­но раз­мно­жа­ют­ся, по­это­му в ра­мках дан­но­го ис­сле­до­ва­ния бу­дем рас­сма­три­вать по­пу­ля­ци­он­ную си­сте­му имен­но на этом мно­же­стве.

При а­на­ли­зе из­ме­не­ния чис­лен­но­стей по­пу­ля­ций, со­став­ля­ю­щих по­пу­ля­ци­он­ную си­сте­му, раз­ли­ча­ют вы­ро­ж­ден­ные точ­ки по­ко­я, у ко­то­рых хо­тя бы одна из ко­ор­ди­нат равна нулю, и внут­рен­ние точ­ки по­ко­я, все ко­ор­ди­на­ты ко­то­рых по­ло­жи­тель­ны [9]. Ра­вен­ство нулю чис­лен­но­сти одной из по­пу­ля­ций со­от­вет­ст­ву­ет ее вы­ро­ж­де­нию (ги­бе­ли). В [8] по­ка­за­но, что на мно­же­стве G_1 мож­ет быть не бо­лее двух вы­ро­ж­ден­ных точ­ки по­ко­я и не бо­лее двух внут­рен­них точ­ки по­ко­я, а так­же про­ве­ден ис­чер­пы­ва­ю­щий а­на­лиз ус­ло­вий су­ще­ст­во­ва­ния и ус­той­чи­во­сти вы­ро­ж­ден­ных точ­ки по­ко­я в за­ви­си­мо­сти от зна­че­ний па­ра­мет­ров мо­де­ли по­пу­ля­ци­он­ной си­сте­мы. Од­на­ко из-за до­ста­точ­но бо­ль­шо­го ко­ли­че­ства па­ра­мет­ров мо­де­ли а­на­лиз внут­рен­них точ­ки в об­щем слу­чае за­труд­ни­те­лен и в [8] про­ве­де­ны лишь кон­крет­ные при­ме­ры.

От­ме­тим, что при ис­сле­до­ва­нии ди­на­ми­ки кле­точ­ной по­пу­ля­ци­он­ной си­сте­мы од­ним из клю­че­вых па­ра­мет­ров, влия­ю­щих на ре­а­ли­за­цию сценария раз­ви­тия си­сте­мы, яв­ля­ет­ся па­ра­метр, опре­де­ля­ю­щий до­лю нор­маль­ных кле­ток, пе­ре­хо­дя­щих при де­ле­нии в по­пу­ля­цию а­но­маль­ных кле­ток.

Целью на­сто­я­щей ра­бо­ты яв­ля­ет­ся а­на­лиз ус­ло­вий су­ще­ст­во­ва­ния внут­рен­них точ­ки по­ко­я в мно­же­стве G_1 , а так­же а­на­лиз из­ме­не­ния сценариев раз­ви­тия по­пу­ля­ци­он­ной си­сте­мы при из­ме­не­нии ука­зан­но­го па­ра­метра и фик­си­ро­ван­ных ос­та­ль­ных па­ра­мет­рах си­сте­мы.

1. Мо­де­ль по­пу­ля­ци­он­ной си­сте­мы

Рас­смот­рим мо­де­ль, пред­ло­жен­ную в [7, 8]. Пе­ре­мен­ны­ми мо­де­ли служат ве­ли­чи­ны $x = \frac{X}{X^0}$ и $y = \frac{Y}{X^0}$ — нор­ми­ро­ван­ные чис­лен­но­сти по­пу­ля­ций нор­маль­ных и а­но­маль­ных кле­ток со­от­вет­ст­вен­но. Здесь X и Y — аб­со­лют­ные чис­лен­но­сти по­пу­ля­ций в не­ко­то­рый мо­мент вре­ме­ни, а X^0 — чис­лен­ность по­пу­ля­ции нор­маль­ных кле­ток при на­ча­ле про­цес­са куль­ти­ви­ро­ва­ния. Пред­по­ла­га­ет­ся, что $X^0 > 0$.

Напомним, что при выводе модели были введены величины T^0 (средняя продолжительность клеточного цикла в популяции нормальных клеток), T^1 (средняя продолжительность клеточного цикла в популяции аномальных клеток) и $\mu = \frac{T^0}{T^1}$.

Зависимости долей клеток, разделившихся за среднее время клеточного цикла, имеют вид

$$M^j(x, y) = \begin{cases} 0, & f_j(x, y) \leq 0; \\ 1, & f_j(x, y) \geq 1; \\ f_j(x, y), & 0 < f_j(x, y) < 1, \end{cases} \quad (1)$$

где

$$f_0(x, y) = \alpha_0 - \beta_{00}x - \beta_{01}y, \quad f_1(x, y) = \alpha_1 - \beta_{10}x - \beta_{11}y. \quad (2)$$

Все коэффициенты в (2) неотрицательные.

Модель динамики развития клеточной популяционной системы рассматривается на множестве

$$G_1 = \{(x, y): x \geq 0, y \geq 0, f_1(x, y) \geq 0, f_2(x, y) \geq 0\}, \quad (3)$$

и имеет вид

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy, \\ \frac{dy}{dt} = h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy + h_{15}y^2, \end{cases} \quad (4)$$

где

$$\begin{cases} h_{01} = (1 - A^0)(1 - 2\gamma^0)\alpha_0 - A^0, & h_{02} = -\beta_{00}(1 - A^0)(1 - 2\gamma^0), \\ h_{03} = -\beta_{01}(1 - A^0)(1 - 2\gamma^0), & h_{11} = 2\alpha_0(1 - A^0)\gamma^0, \\ h_{12} = \mu((1 - A^1)\alpha_1 - A^1), & h_{13} = -2\beta_{00}(1 - A^0)\gamma^0, \\ h_{14} = -(\mu\beta_{10}(1 - A^1) + 2\beta_{01}(1 - A^0)\gamma^0), & h_{15} = -\mu\beta_{11}(1 - A^1). \end{cases} \quad (5)$$

Здесь A^j — доля клеток в j -й популяции, погибающих на временном интервале длительности T^j , $0 < A^j < 1$, $j = 1, 2$; γ^0 — доля нормальных клеток, переходящих при делении на временном интервале длительности T^0 в популяцию аномальных клеток ($0 < \gamma^0 < 1$); индекс 0 относится к популяции нормальных клеток, а 1 — к популяции аномальных.

2. Внутренние точки покоя

Для определения внутренних точек покоя популяционной системы необходимо найти положительные решения системы алгебраических уравнений

$$\begin{cases} h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy = 0, \\ h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy + h_{15}y^2 = 0, \end{cases} \quad (6)$$

лежащие в множестве G_1 .

Будем рассматривать систему (4) при следующих значениях параметров:

$$\begin{aligned} A^0 = 0.40, \quad A^1 = 0.30, \quad \alpha_0 = 0.95, \quad \alpha_1 = 0.95, \\ \beta_{00} = 0.05, \quad \beta_{01} = 0.10, \quad \beta_{10} = 0.15, \quad \beta_{11} = 0.10, \quad \mu = 1. \end{aligned} \quad (7)$$

Согласно работе [8], при $\gamma^0 = 0.01$ в системе (4) имеются четыре точки покоя: две вырожденных и две внутренних. При этом вырожденная точка покоя $(0, 0)$ — неустойчивый узел, вырожденная точка покоя $(0, 5.21)$ — устойчивый узел, внутренняя точка покоя $(4.917, 0.239)$ — устойчивый узел, а вторая внутренняя точка покоя $(2.762, 1.316)$ — седло. Характер вырожденных точек покоя определен на основе аналитических результатов, приведенных в [8], а характер внутренних точек покоя — на основе анализа устойчивости по первому приближению: для первой точки $\lambda_1 \approx -0.088$, $\lambda_2 \approx -0.247$, а для второй $\lambda_1 \approx 0.050$, $\lambda_2 \approx -0.244$. Здесь λ_1, λ_2 — собственные числа матрицы первого приближения системы (4) в соответствующих точках. Для координат точек покоя, как и для собственных чисел, приведены приближенные значения.

рис.1

На рис. 1 (взят из [8]) приведен вид векторного поля системы (4), отмечены точки покоя и проведены сепаратрисы. Также на рисунке представлена траектория, исходящая из стандартной стартовой точки $(1, 0)$ и идущая в устойчивый узел.

Прямые линии на рис. 1 задают границу области G_1 . Можно видеть, что область G_1 не зависит от параметра γ^0 и при указанных в (7) значениях параметров задается в следующими соотношениями:

$$G_1 = \{(x, y): x \geq 0, y \geq 0, 0.95 - 0.15x - 0.1y \geq 0\}.$$

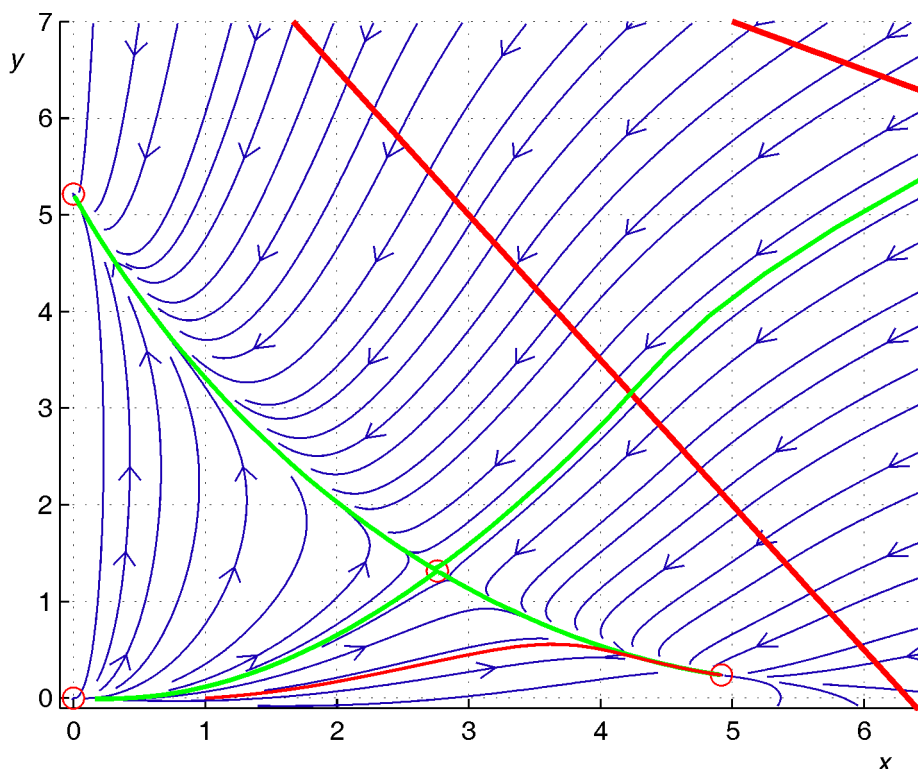


Рис. 1. Векторное поле системы (4)

Первое уравнение системы (6) с учетом условия $x \neq 0$ запишется в виде

$$0.17 - 1.14\gamma^0 + (0.06\gamma^0 - 0.03)x + (0.12\gamma^0 - 0.06)y = 0. \quad (8)$$

Его можно преобразовать в стандартную форму

$$y = kx + b = -0.5x + \frac{0.17 + 1.14\gamma^0}{0.06 - 0.12\gamma^0}. \quad (9)$$

Отметим, что коэффициент $k = -0.5$ не зависит от γ^0 и соотношение (9) задает семейство параллельных прямых, пересекающих ось Oy в точках $(0, b)$, где

$$b = \frac{0.17 + 1.14\gamma^0}{0.06 - 0.12\gamma^0}.$$

Условие $b > 0$ является необходимым условием наличия положительного решения у системы (6), поэтому $\gamma^0 \in \left(0, \frac{17}{114}\right)$. Поэтому $b \in \left(0, \frac{17}{6}\right)$.

Второе уравнение системы (6) при выбранных значениях параметров имеет вид

$$1.14\gamma^0 x + 0.365y - 0.06\gamma^0 x^2 - (0.105 + 0.12\gamma^0)xy - 0.07y^2 = 0. \quad (10)$$

Уравнение (10) задает на плоскости кривую второго порядка. Поскольку

$$\begin{vmatrix} -0.06 & -(0.0525 + 0.06\gamma^0) \\ -(0.0525 + 0.06\gamma^0) & -0.07 \end{vmatrix} = -0.0021\gamma^0 - 0.00275625 - 0.0036(\gamma^0)^2 < 0$$

при $\gamma^0 \geq 0$, то уравнение (10) задает либо гиперболу, либо пару пересекающихся прямых [10].

Заметим, что при $\gamma^0 = 0$ уравнение (10) задает пару пересекающихся прямых

$$y = 0, \quad 0.365 - 0.105x - 0.07y = 0.$$

Можно видеть, что при $\gamma^0 > 0$ уравнение (10) задает семейство гипербол. Каждая гипербола этого семейства пересекает оси координат в точках $(0, 0)$, $\left(0, \frac{73}{14}\right)$ и $(19, 0)$. Отметим, что координаты точек пересечения не зависят от параметра γ^0 .

На рис. 2 приведена графическая иллюстрация решения системы (6) при значении параметра $\gamma^0 = 0.01$. В данном случае имеются две точки пересечения, лежащие в области G_1 .

рис.2

3. Анализ поведения системы при изменении параметра γ_0

Получим аналитические соотношения, определяющие внутренние точки покоя.

Подставив (9) в (10), получим

$$Ax^2 + Bx + C = 0, \quad (11)$$

где

$$A = \frac{7}{200}, \quad B = \frac{1098\gamma_0 - 169}{600(1 - 2\gamma_0)}, \quad C = -\frac{(5 + 18\gamma_0)(114\gamma_0 - 17)}{180(1 - 2\gamma_0)^2}. \quad (12)$$

Квадратное уравнение (11) имеет два действительных корня, если дискриминант

$$D = B^2 - 4AC = \frac{593388(\gamma^0)^2 - 99068\gamma^0 + 1587}{120000(2\gamma^0 - 1)^2} \quad (13)$$

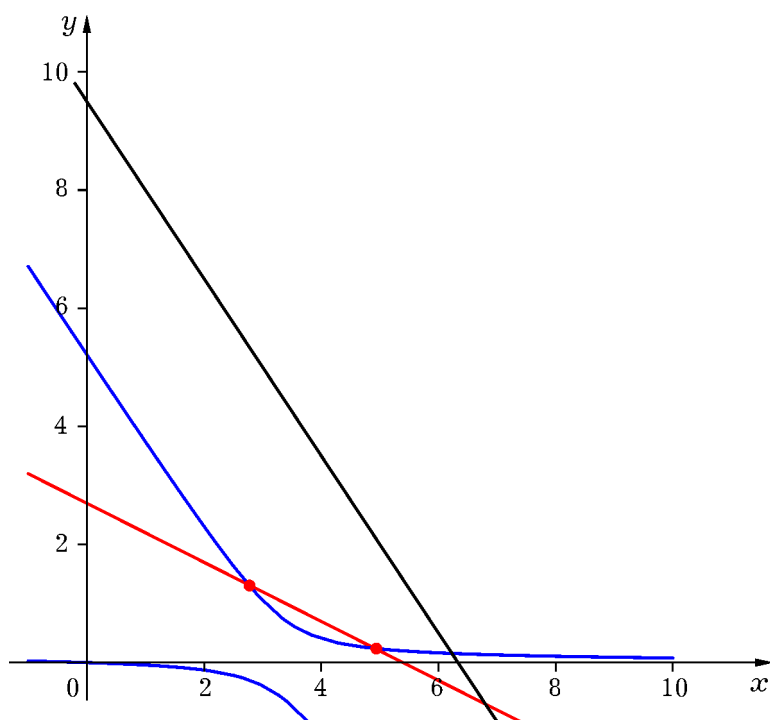


Рис. 2. К решению системы (6) при $\gamma^0 = 0.01$

положителен; один корень, если дискриминант равен нулю и не имеет действительных корней при отрицательном дискриминанте.

Выясним, при каких значениях параметра γ^0 существует ровно один корень уравнения (11), для чего исследуем уравнение $D = 0$. Это уравнение также сводится к квадратному уравнению относительно γ^0 и имеет два положительных корня

$$\gamma_{1,2}^0 = \frac{24767 \mp 80\sqrt{59059}}{296694},$$

приближенные значения которых равны 0.017949 и 0.149004 соответственно.

Дискриминант D положителен при $0 < \gamma^0 < \gamma_1^0$, отрицателен при $\gamma_1^0 < \gamma^0 < \gamma_2^0$ и положителен при $\gamma^0 > \gamma_2^0$. Заметим, что $\gamma_1^0, \gamma_2^0 \in \left(0, \frac{17}{114}\right)$, поэтому для обоих значений параметра выполнено необходимое условие положительности координат точек покоя.

Найденному значению параметра $\gamma_1^0 \approx 0.017949$ соответствует точка покоя с координатами $x_1 \approx 3.686925$, $y_1 \approx 0.741640$, которая, как можно проверить, лежит в области G_1 . Анализ ее устойчивости по первому приближению дает следующие значения собственных чисел: $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 \approx -0.2405$.

Значению параметра $\gamma_2^0 \approx 0.149004$ соответствует точка с координатами $x_2 \approx 0.182929$, $y_2 \approx -0.088254$, которая не принадлежит множеству G_1 .

Проведенные расчеты показали, что при $0 < \gamma^0 < \gamma_1^0$ в системе существуют две внутренние точки покоя (устойчивый узел и седло) (рис. 3), при $\gamma^0 = \gamma_1^0$ устойчивый узел и седло сливаются в одну точку покоя — вырожденный седло-узел (рис. 4), а при $\gamma^0 = \gamma_1^0$ внутренних точек не существует.

рис.3

рис.4

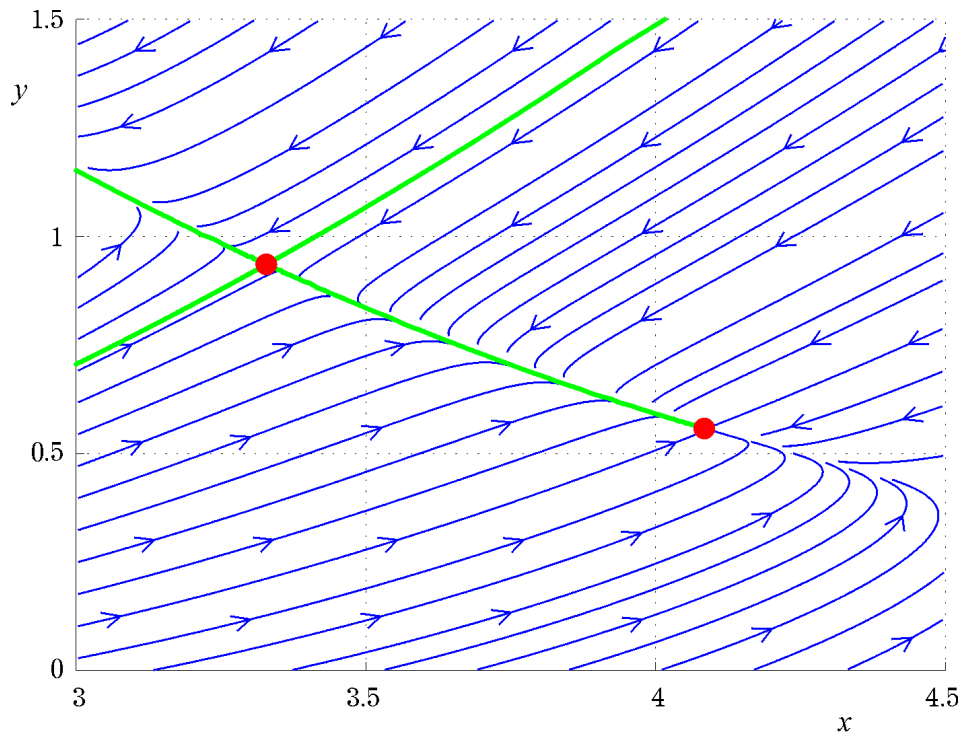


Рис. 3. Случай $0 < \gamma^0 < \gamma_1^0$ — имеются две внутренние точки покоя (устойчивый узел и седло)

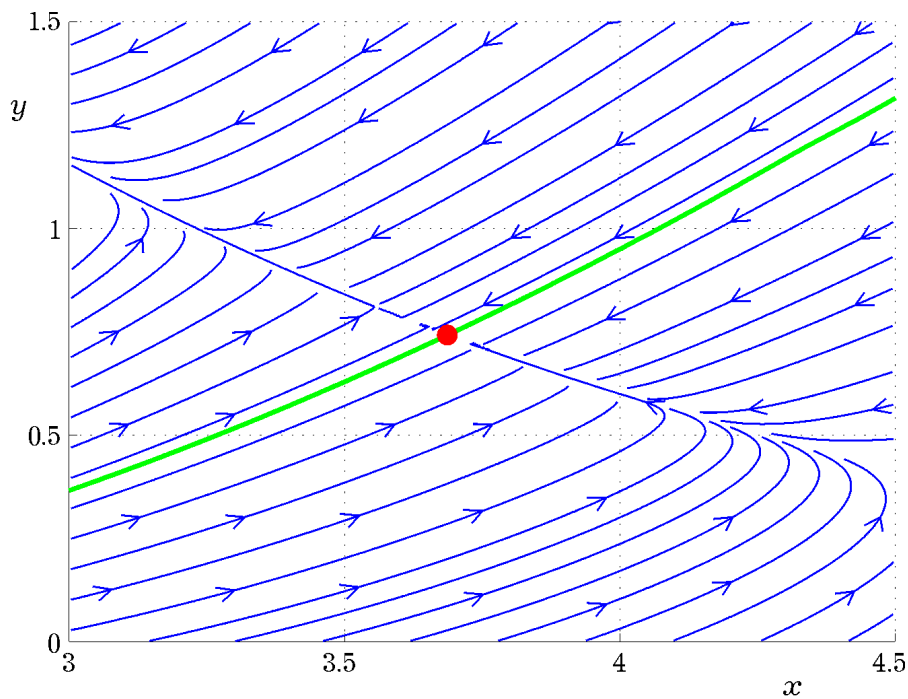


Рис. 4. Случай $\gamma^0 = \gamma_1^0$ — имеется одна внутренняя точка (вырожденный седло-узел)

Таким образом, при изменении параметра γ_0 в этой системе наблюдается седло-узловая бифуркация [11] — локальная бифуркация, при которой пара особых точек (устойчивая и неустойчивая) сливаются в одну особую точку (седло-узел), которая затем исчезает.

Заключение

Найденное значение параметра γ^0 (доли нормальных клеток, переходящих на временном интервале длительности T^0 в процессе деления в популяцию аномальных клеток), определяет границу, при достижении которой происходит качественная перестройка фазового портрета популяционной системы, состоящей из нормальных и аномальных клеток и, следовательно, существенное изменение сценария развития популяционной системы.

При $0 < \gamma^0 < \gamma_1^0$ реализуется благоприятный сценарий развития популяционной системы, при котором траектория, выпущенная из стартовой точки $(1, 0)$, приходит в устойчивый узел. С биологической точки зрения осуществление такого сценария означает, что в популяционной системе в равновесии сосуществуют две популяции, причем преобладающей является популяция нормальных клеток.

При превышении параметром γ^0 порогового значения реализуется только неблагоприятный сценарий развития, при котором популяция нормальных клеток вырождается, а остается только популяция аномальных клеток.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 13-07-00720).

Список литературы

1. Sachs R.K., Hlatky L. A Rapid-Mutation Approximation for Cell Population Dynamics // Bulletin of Mathematical Biology. 2010. Vol. 72, iss. 2. P. 359–374. DOI: [10.1007/s11538-009-9450-6](https://doi.org/10.1007/s11538-009-9450-6)
2. Nagy J.D. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer // Bulletin of Mathematical Biology. 2004. Vol. 66, iss. 4. P. 663–687. DOI: [10.1016/j.bulm.2003.10.001](https://doi.org/10.1016/j.bulm.2003.10.001)
3. Тимошевский В.А., Назаренко С.А. Биологическая индикация мутагенных воздействий и генетической нестабильности у человека путем учета числовых хромосомных нарушений // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2006. Т. 10, № 3. С. 530-539.
4. Duesberg P., Li R., Fabarius A., Nehlmann R. The chromosomal basis of cancer // Cellular Oncology. 2005. Vol. 27, iss. 5-6 P. 293–318.
5. Duesberg P., Mandrioli D., McCormack A., Nicholson J.M. Is carcinogenesis a form of speciation? // Cell Cycle. 2011. Vol. 10, no. 13. P. 2100–2114. DOI: [10.4161/cc.10.13.16352](https://doi.org/10.4161/cc.10.13.16352)
6. Виноградова М.С. Качественный анализ модели функционирования взаимодействующих клеточных популяций // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал. 2011. № 11. Режим доступа: <http://technomag.edu.ru/doc/251409.html> (дата обращения: 07.07.2015).
7. Виноградова М.С. Динамическая модель клеточной популяционной системы // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал. 2013. № 12. С. 175–192. DOI: [10.7463/1213.0646463](https://doi.org/10.7463/1213.0646463)

8. Виноградова М.С. Анализ сценариев развития клеточной популяционной системы // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал. 2014. № 11. С. 607–622. DOI: [10.7463/1114.0735732](https://doi.org/10.7463/1114.0735732)
9. Моран П. Статистические процессы эволюционной теории. М.: Наука, 1973. 288 с.
10. Моденов П.С. Аналитическая геометрия. М.: Изд-во Моск. Ун-та. 1969. 698 с.
11. Магницкий Н.А. Теория динамического хаоса. М.: ЛЕНАНД, 2011. 320 с.

Analysing the Influence of the Spontaneous Aneuploidy Frequency on the Cell Population System Cultivation

Nefedov G. A.¹, Tkachev S. B.¹

*mathmod@bmstu.ru

¹Bauman Moscow State Technical University, Russia

Keywords: mathematical modeling, stem cells, population dynamics, bifurcation, development scenarios, rest points

The paper provides a qualitative analysis of M.S. Vinogradova's nonlinear model for dynamics of the cell population system. This system describes the stem cells cultivation in vitro under resource constraints. The system consists of two populations, namely: population of normal cells and population of abnormal cells. Resource constraints are considered as linear dependences of mitosis parameters on the normalized densities of each population.

One of the key parameters that effects on the realization of the system evolution scenarios is a parameter that determines a share of the normal cells, which pass, when dividing, into population of the abnormal cells. The paper analyses both the existence conditions of the rest points and the changes of the evolution scenarios of population system with changing abovementioned parameter and other system parameters held fixed. It is shown that there is a saddle-node bifurcation in the system; the bifurcation value of the parameter is found. The paper shows the interval of parameter values in which the favorable scenarios of population system evolution are implemented. It also presents results of mathematical modeling.

References

1. Sachs R.K., Hlatky L. A Rapid-Mutation Approximation for Cell Population Dynamics. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2010, vol. 72, iss. 2, pp. 359–374. DOI: [10.1007/s11538-009-9450-6](https://doi.org/10.1007/s11538-009-9450-6)
2. Nagy J.D. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2004, vol. 66, iss. 4, pp. 663–687. DOI: [10.1016/j.bulm.2003.10.001](https://doi.org/10.1016/j.bulm.2003.10.001)
3. Timoshevskij V.A., Nazarenko S.A. Biological indication of mutagenic and genetic instability in humans by integrating numerical chromosome abnormalities. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 530–539. (in Russian)

4. Duesberg P., Li R., Fabarius A., Hehlmann R. The chromosomal basis of cancer. *Cellular Oncology*, 2005, vol. 27, iss. 5–6, pp. 293–318.
5. Duesberg P., Mandrioli D., McCormack A., Nicholson J.M. Is carcinogenesis a form of speciation? *Cell Cycle*, 2011, vol. 10, no. 13, pp. 2100–2114. DOI: [10.4161/cc.10.13.16352](https://doi.org/10.4161/cc.10.13.16352)
6. Vinogradova M.S. Quality analysis of interacting cell populations' functional model. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2011, no. 11. Available at: <http://technomag.edu.ru/doc/251409.html>, accessed 07.05.2015. (in Russian)
7. Vinogradova M.S. A dynamic model of a cell population system. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2013, no. 12, pp. 175–192. DOI: [10.7463/1213.0646463](https://doi.org/10.7463/1213.0646463) (in Russian)
8. Vinogradova M.S. Analysing scenarios of cell population system development. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2014, no. 11, pp. 607–622. DOI: [10.7463/1114.0735732](https://doi.org/10.7463/1114.0735732) (in Russian)
9. Moran P. *Statisticheskie protsessy evoljucionnoj teorii* [Statistical processes of evolutionary theory], Moscow, Nauka publ., 1973, 288 p. (in Russian)
10. Modenov P.S. *Analiticheskaja geometrija* [Analytic geometry]. Moscow, MSU publ., 1969, 698 p. (in Russian)
11. Magnitskij N.A. *Teorija dinamicheskogo haosa* [The theory of dynamical chaos]. Moscow, Lenand publ., 2011, 320 p. (in Russian)