

да агрегата при входе в датчик скорее зависит от его траектории, чем от состава. Характер разностного распределения (см. рис. 4) соответствует распределению первых двух фаз, для которых авторами [4] была найдена высокая способность к агрегации. Полученный результат прямо подтверждает правомерность ММ, построенной в [4], и косвенным образом — ММ, предложенную в [5], поскольку описываемый в настоящей работе подход можно считать независимым.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А. Поликар. Поверхность клетки и ее микросреда. М., «Мир», 1975.
2. Действие физиологически активных соединений на биологические мембраны. Под ред. Л. А. Пирузяна, М. Б. Паперной. М., «Наука», 1974.
3. Ф. М. Рабинович. Кондуктометрический метод дисперсионного анализа. Л., «Химия», 1970.
4. В. А. Иванов, Г. А. Иванченко, Г. А. Кожемякин. О построении математической модели кинетики агрегации клеток в различных фазах митотического цикла. — «Автометрия», 1976, № 1.
5. Л. А. Андрианов, М. А. Ахаметьев, О. П. Федорова, Е. В. Хижняк, Б. М. Штокман, М. И. Штокман. Автоматизированный анализ митотического цикла L-клеток по спектрам объемов. — «Автометрия», 1975, № 6.
6. А. М. Искольдский, В. С. Киричук. Обработка результатов эксперимента, описываемого математической моделью с особыми точками. — «Автометрия», 1975, № 4.

*Поступила в редакцию 7 июля 1975 г.*

УДК 62—505+62—506

**В. А. ИВАНОВ, Г. А. ИВАНЧЕНКО, Г. А. КОЖЕМЯКИН**

*(Новосибирск)*

### **О ПОСТРОЕНИИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КИНЕТИКИ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОК В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА**

**Введение.** В последнее время автоматизация биологического эксперимента находит все большее признание, что позволяет резко повысить эффективность исследований. Важная роль в этом принадлежит обработке результатов эксперимента, которая может быть успешной при наличии обоснованной математической модели (ММ).

Механизмы и динамика адгезивных взаимодействий между клетками интенсивно изучаются как в СССР, так и за рубежом. Отмечается несомненная роль клеточной адгезии в становлении многоклеточности и в эмбриогенезе [1, 2]. События в отдельно взятой клетке нельзя рассматривать без учета состояния клеточной популяции в целом [3—5]. Состоянию межклеточного контакта не без основания отводится решающая роль в саморегуляции клеточного роста, что наглядно показано при патологической трансформации нормальных клеток в опухолевые (см., например, [6]).

Поскольку блокада клеточного деления при контактном торможении происходит не в любой фазе митотического цикла, а лишь в наиболее чувствительной к такому воздействию — пресинтетической фазе (подробнее см. [7]), то можно предположить, что адгезивные свойства клеток в этой фазе отличаются от таковых в других фазах, т. е. состоя-

ние межклеточного контакта является решающим для запуска следующего митотического цикла. Нам не удалось обнаружить работ, где бы приводились прямые данные по измерению адгезивности клеток в различных фазах митотического цикла.

Резкое увеличение агрегации под действием конканавалина *A* замечено у трансформированных лимфоцитов при переходе ими из  $G_2$  в фазу митоза [8, 9]. Показано, что состоянию митоза соответствует наибольшая способность связывать этот аглютинин нормальными и трансформированными клетками [10]. Изменение способности к адгезии в присутствии аглютинина можно поставить в соответствие со структурными изменениями в самих поверхностных мембранах [11, 12].

**Постановка задачи.** На основе экспериментальных данных, полученных с помощью кондуктометрического метода и представляющих собой распределения клеток и агрегатов по объему, необходимо обосновать и построить математическую модель (ММ) динамики (кинетики) процесса слипания клеток, а также создать комплекс алгоритмов и программ для проверки построенной ММ и обработки результатов массового эксперимента.

**Методика.** Исследования проведены на монослойной культуре опухолевых клеток линии *L* [13]. Клетки культивировались в течение 3 суток при 37°C на 199-й среде с 10% бычьей сыворотки с добавлением 100 ед. пенициллина и 100 мкг на 1 мл стрептомицина. Одноклеточные суспензии клеток приготавливались кратковременной трипсинизацией монослоя, ресуспендированием в растворе гидролизата с 2% сыворотки при 37°C.

Для изучения кинетики слипания клеток суспензии (50 тыс. кл/мл) заливались в 50 мл тефлоновые камеры ( $\varnothing$  50 мм), которые равномерно вращались для предотвращения осаждения клеток (16 об/мин, радиус вращения 55 мм). Установка была помещена в термостат, и весь процесс проводился при 37°C. Пробы для анализа (1—2 мл) отбирались каждые 1800 с.

Спектры объемов клеточных суспензий снимались установкой УРКО-1, связанной с 200-канальным амплитудным анализатором [14].

**Основные предположения.** (К обоснованию ММ процессов адгезии клеток.)

1. Будем предполагать, что взаимодействие клеток протекает по схеме

$$n_a + n_b \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha} n_{a+b}, \quad (1)$$

где  $n_a$ ,  $n_b$  — концентрации (или число) клеток или агрегатов в состояниях  $a$  и  $b$ ;  $n_{a+b}$  — концентрация агрегатов, состоящих из клеток в этих состояниях;  $\alpha$ ,  $\beta$  — коэффициенты скоростей прямого и обратного процессов. Следуя [15], будем считать, что скорость образования и распада агрегатов из двух клеток, находящихся в состояниях  $a$  и  $b$ , пропорциональна их концентрациям, поэтому процесс (1) можно описать дифференциальным уравнением

$$\frac{dn_{a+b}}{dt} = \alpha(a, b) n_a n_b - \beta(a + b) n_{a+b}. \quad (2)$$

2. Коэффициенты скоростей прямого ( $\alpha$ ) и обратного ( $\beta$ ) процессов взаимодействия клеток являются функцией объемов агрегирующихся (слипающихся) частиц и независимы от времени  $t$  при мало меняющихся условиях опыта.

3. Возможностью одновременного слипания трех клеток, а также распадом агрегата на три частицы пренебрегаем.

Регистрируемый сигнал  $n(v, t)$ , являющийся распределением клеток и агрегатов по объемам, представим суперпозицией распределений клеток и агрегатов в момент времени  $t$  в виде

$$n(v, t) = n^1(v_1, t) + n^2(v_1, v_2, t) + \dots + n^i(v_1, \dots, v_i, t) + \dots + \xi(v, t), \quad (3)$$

где  $n^i(v_1, v_2, \dots, v_i, t)$  — распределение агрегатов по объемам, состоящих из  $i$  клеток объема  $v = v_1 + v_2 + \dots + v_i$ ;  $\xi(v, t)$  — шум, сопровождающий измерения. Исходя из предположений 1—3 и формулы (3), запишем систему дифференциальных уравнений, описывающих кинетику процесса агрегации:

$$\begin{aligned} \frac{dn^1(v)}{dt} = & -n^1(v) \left\{ \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \alpha^1(v, v_1) n^1(v_1) dv_1 + \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \alpha^2(v, v_1, v_2) n^2(v_1, v_2) dv_1 dv_2 + \dots \right. \\ & \left. \dots + \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \dots \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \alpha^i(v, v_1, \dots, v_i) n^i(v_1, v_2, \dots, v_i) dv_1 \dots dv_i + \dots \right\} + \\ & + \left\{ \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \beta^2(v, v_1) n^2(v, v_1) dv_1 + \dots \right\}, \quad (4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dn^2(v_1, v_2)}{dt} = & n^1(v_1) n^2(v_2) \alpha^2(v_1, v_2) - n^2(v_1, v_2) \left\{ \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \alpha^1(v, v_1) n^1(v_1) dv_1 + \right. \\ & + \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \alpha^2(v, v_1, v_2) n^2(v_1, v_2) dv_1 dv_2 + \dots + \\ & \left. + \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \dots \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} \alpha^i(v, v_1, \dots, v_i) n^i(v_1, v_2, v_3, \dots, v_i) dv_1 \dots dv_i + \dots \right\}. \quad (5) \end{aligned}$$

(Аналогичные дифференциальные уравнения можно записать и для распределения агрегатов, состоящих из 3, 4 и более клеток.) В (4), (5) использованы следующие обозначения:  $\alpha^i(v_1, v_2, \dots, v_i)$  — коэффициент скорости слипания клеток объема  $v_1$  с агрегатом из  $i-1$  клеток объема  $v_2 + v_3 + \dots + v_i$ ;  $\beta^i(v_1, \dots, v_i)$  — коэффициент скорости распада агрегата на клетку объема  $v_1$  и агрегат, состоящий из клеток  $v_2, v_3, \dots, v_i$ ;  $v_{\max}, v_{\min}$  — максимальный и минимальный объемы клеток. Для простоты записи в уравнениях (4), (5) аргумент  $t$  опущен.

Очевидно, что получение оценок параметров  $\alpha^i, \beta^i$  системы (4), (5) невозможно без введения каких-либо разумных ограничений.

Наиболее жестким ограничением было бы предположение о существовании двух равных констант  $\alpha$  и  $\beta$  для всех состояний. Но, как показано в [14], это ограничение является слишком жестким.

Отметим особенности эксперимента и введем следующие предположения об исследуемом процессе.

1. Распределения одиночных клеток по объемам могут быть представлены в виде суммы пяти распределений [15], которые в отдельности соответствуют определенной фазе клеточного цикла (I — C, II — G<sub>1</sub>, III — S, IV — G<sub>2</sub>, V — M), т. е. число одиночных клеток можно представить выражением

$$n_1 = \sum a_i(t) f_i(v),$$

где  $a_i(t)$  — положительные функции времени, равные числу клеток в данной фазе;  $f_i(v)$  — плотность распределения клеток по объемам в фазах митотического цикла.

2. Соответствующие агрегаты образуются слипанием клеток из различных фаз, при этом вероятности образования прочного агрегата (коэффициенты скорости агрегации) неодинаковы при взаимодействии клеток, относящихся к этим фазам.

3. Число агрегатов из трех частиц невелико до тех пор, пока не образуется достаточного количества агрегатов из двух частиц. Условия эксперимента, в свою очередь, были такими, что влиянием агрегатов из трех клеток можно пренебречь.

4. В начальной стадии процесса агрегации влиянием обратного процесса (разлипанием клеток) можно пренебречь, что обеспечивалось при проведении экспериментов.

5. Вероятность агрегации постоянна для определенной фазы клеточного цикла, т. е. коэффициенты  $\alpha_{ij}$ ,  $\beta_{ij}$  — константы.

Покажем, что распределение частиц в каждой фазе не зависит от времени, а изменяется число содержащихся в ней частиц. Система дифференциальных уравнений, описывающих кинетику с учетом предположений 1—5, принимает вид

$$\frac{da_i(t) f_i(v, t)}{dt} = -a_i(t) f_i(v, t) \sum_{j=1}^5 \alpha_{ij} \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} f_j(v^*, t) dv^*.$$

В силу того что  $\int_{v_{\min}}^{v_{\max}} f_j(v^*, t) dv^* = 1$ , так как функции распределения нормированы по объему, получаем

$$\frac{d \ln(a_i(t) f_i(v, t))}{dt} = - \sum_{j=1}^5 \alpha_{ij} a_j(t) = \psi(t).$$

Отсюда

$$\ln(a_i(t) f_i(v, t)) = \int_{t_0}^t \psi(\tau) d\tau + \varphi(v) = \eta(t) + \varphi(v)$$

или

$$\ln a_i(t) + \ln f_i(v, t) = \eta(t) + \varphi(v). \quad (6)$$

Из (6) видно, что  $f_i(v, t)$  — функция только объема  $f_i(v)$ . Поэтому система дифференциальных уравнений, описывающая процесс слипания, принимает вид:

$$\begin{aligned} \frac{da_i}{dt} &= -a_i(t) \sum_{j=1}^5 \alpha_{ij} a_j \quad (i = 1, 5); \\ \frac{da_{ij}}{dt} &= \alpha_{ij} a_i a_j, \end{aligned} \quad (7)$$

где  $a_{ij}$  — число частиц агрегата, образованного клетками  $i$  и  $j$  фаз. Заметим, что вид плотности распределения агрегатов не зависит от времени и равен

$$F_{ij} = \int_{v_{\min}}^{v_{\max}} f_i(v - v^*) f_j(v^*) dv^*.$$

Теперь распределение клеток и агрегатов по объемам является суперпозицией 20 функций распределений (5 одиночных и 15 агрегатов) и имеет вид

$$n(v, t) = \sum_{i=1}^5 a_i(t) f_i(v) + \sum_{i=1}^5 \sum_{j=1}^5 a_{ij}(t) F_{ij}(v) \quad (a_{ij} = a_{ji}, F_{ij} = F_{ji}). \quad (8)$$

Коэффициенты  $a_i, a_{ij}$  (8) связаны системой д. у. (7), которая содержит 15 параметров.

**Получение оценок координат  $a_i, a_{ij}$  системы (7).** Для того чтобы найти константы скоростей слипания  $\alpha_{ij}$ , необходимо по распределению  $n(v, t)$  получить оценки величин  $a_i, a_{ij}$  для каждого момента времени, что дает возможность оценить параметры  $\alpha_{ij}$ .

В реальном эксперименте учитываются только три первые фазы  $C, G_1, S$  [15] (это обусловлено тем, что относительная концентрация фаз  $G_2+M$  в опыте не превышала 10%), поэтому константы скоростей слипания определялись для агрегатов из двух клеток одной фазы, а также с другими фазами.

На первом этапе по распределению клеток и агрегатов  $n(v, t)$  определялись 9 величин:  $a_1, a_2, a_3$  — число клеток в фазах  $C, G_1, S$ ;  $a_{11}, a_{12}, a_{13}, a_{22}, a_{23}, a_{33}$  — число агрегатов в соответствующих состояниях  $F_{ij}$ . Попытка применения метода наименьших квадратов [16]

$$\bar{A} = (P^T P)^{-1} P^T X \quad (p_{ij} = f_i(v_j))$$

не дала положительных результатов из-за слабой обусловленности матрицы  $P^T P$ . Это, например, приводило к отрицательным значениям оценок  $a_i$ . Поэтому для оценивания вектора параметров был использован метод Байеса [17], который позволил ввести в обработку априорные сведения о величине и разбросе (дисперсии) оценок и тем самым регуляризовать задачу. Вычисление оценок  $a_i, a_{ij}$  осуществлялось согласно выражению

$$\bar{A} = (P^T P + S^2 W^{-1})^{-1} (P^T X + S^2 W^{-1} A_0), \quad (9)$$

где  $A_0$  — априорное значение вектора  $A$ ;  $W$  — диагональная матрица априорных значений дисперсий  $A$ ;  $S$  — дисперсия шума распределения частиц по объемам, которая определялась из скользящего сглаживания сигнала.

На рис. 1 приведены графики  $n(v, t)$  экспериментальной (обозначена точками) и оцененной (обозначена кружками) кривых. В табли-

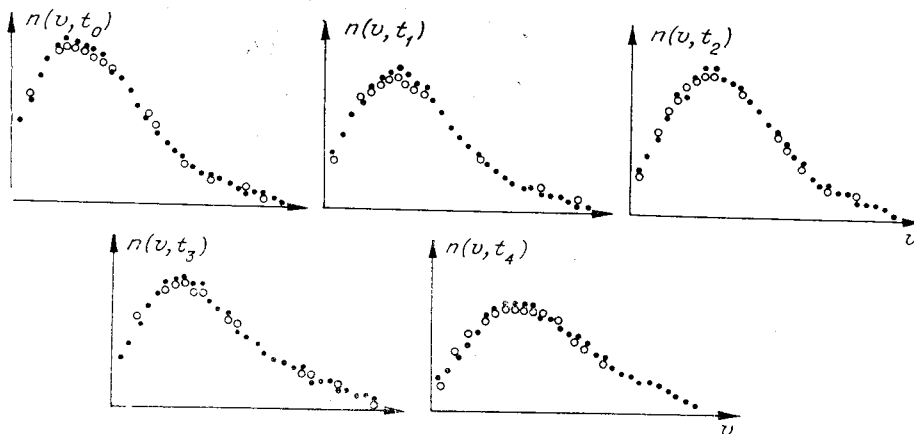


Рис. 1.

$a_1$	$a_2$	$a_3$	$a_{11}$	$a_{12}$	$a_{13}$	$a_{22}$	$a_{23}$	$a_{33}$
4580	15200	11800	2190	2220	1670	1140	270	759
3160	12600	12000	2990	2030	1920	1340	590	806
1450	11200	12100	4610	2730	1900	1350	620	1190
2800	11600	10600	2700	2650	2020	1440	484	1030
1650	8230	9880	4490	3250	2310	1800	1020	1740
168	442	517	361	520	647	662	586	437

це представлены значения  $a_i$ ,  $a_{ij}$  и их дисперсии для каждого момента времени. (Приводимые в статье результаты обработки соответствуют одному эксперименту.) Анализ результатов обработки и рис. 1 подтверждают правильность выбранного метода оценивания и справедливость предположений о свойствах распределения одиночных фаз и агрегатов. Полученные оценки координат  $\hat{a}_i$ ,  $\hat{a}_{ij}$  системы (7) являются исходными для идентификации процесса слипания.

**Оценивание констант скоростей слипания.** Перед тем как перейти к вопросам оценивания констант скоростей слипания, отметим особенности, которые значительно осложняют эту задачу.

1. Система дифференциальных уравнений (7), описывающая динамику состояний, нелинейна относительно координат  $a_i$ ,  $a_{ij}$ , что приводит к многоэкстремальности.

2. Отсутствие начального приближения по параметрам  $\alpha_{ij}$ .

3. Ограниченное число точек по времени (5—10 точек при 6 оцениваемых параметрах).

4. Значительные погрешности измерений неслучайного характера.

В литературе не удалось найти приемлемого метода оценивания при наличии таких особенностей. Поэтому рассмотрим несколько подходов, которые в какой-то мере позволяют решить задачу идентификации.

Воспользуемся введенным ранее ограничением, что процесс разлипания можно не учитывать и рассматривать только три первых уравнения (7), которые запишем

$$\frac{da_i(t)}{dt} = -a_i(t) \sum_{j=1}^3 \alpha_{ij} a_j(t) \quad (i = 1, 2, 3). \quad (10)$$

Для нахождения первого приближения параметров  $\alpha_{ij}$  на основании теоремы о среднем представим систему (9) в виде

$$\frac{da_i(t)}{dt} = -\alpha_i a_i(t) \sum_{j=1}^3 a_j(t) \quad (i = 1, 2, 3). \quad (11)$$

Кроме того, параметры  $\alpha_i$  будем считать постоянными. Такое приближение (10) будет грубым, но оно позволяет достаточно просто оценить параметры  $\alpha_i$  и тем самым исключить ручную оценку первого приближения, например, методом касательных по имеющимся кривым  $a_i$ . Определение параметров  $\alpha_i$  системы (11) было проделано методом настраиваемой модели. На рис. 2 приведены экспериментальное и теоретическое распределения клеток по объемам, полученные путем интегрирования систем (10) с параметрами  $\alpha_{ij}$  и применением формулы (8). (Здесь и далее кружки соответствуют экспериментальному рас-

пределению, точки — теоретическому, рассчитанному на ЭВМ М-4030.) Значения параметров  $\alpha_{ij}$  для интегрирования (10) получены из  $\alpha_i$  на основе априорных предположений относительно соотношений между параметрами  $\alpha_{ij}$ , которые были взяты в виде весовой матрицы с элементами:  $\gamma_{11}=1$ ;  $\gamma_{12}=\gamma_{21}=0,6$ ;  $\gamma_{13}=\gamma_{31}=0,2$ ;  $\gamma_{22}=0,3$ ;  $\gamma_{23}=\gamma_{32}=0,1$ ;  $\gamma_{33}=0,05$ . Значения первого приближения параметров  $\alpha_{ij}$  вычислены согласно формуле

$$\alpha_{ij}^* = \frac{\alpha_i \gamma_{ij}}{(\sum \gamma_{il})/3}$$

для каждого значения индекса  $i$ . Так как  $\alpha_{ij}^* \neq \alpha_{ji}^*$  при  $i \neq j$ , то в качестве значения  $\alpha_{ij}$  было принято  $\alpha_{ij} = \alpha_{ji} = \frac{\alpha_{ij}^* + \alpha_{ji}^*}{2}$ . Для обрабатываемых экспериментальных данных получены следующие значения  $\alpha_i$  и  $\alpha_{ij}$ :  $\alpha_1=0,555$ ;  $\alpha_2=0,328$ ;  $\alpha_3=0,143$ ;  $\alpha_{11}=0,93$ ;  $\alpha_{12}=\alpha_{21}=0,57$ ;  $\alpha_{13}=\alpha_{31}=\alpha_{22}=0,293$ ;  $\alpha_{32}=\alpha_{23}=0,11$ ;  $\alpha_{33}=0,06$ .

Из рис. 2 видно, что полученные  $\alpha_{ij}$  дают приемлемые значения для первого приближения, которые далее уточняются. (По мере увеличения числа обработанных экспериментов элементы матрицы  $\gamma_{ij}$  можно корректировать, что позволит повысить точность первого приближения оценок  $\alpha_{ij}$ .) Достоинство примененного здесь метода настраиваемой модели заключается в том, что для оценивания трех параметров  $\alpha_i$  требуется не более пяти интегрирований численным методом системы д. у. (11).

Уточнение первого приближения осуществлено двумя путями. Первый основан на эмпирическом уточнении. Сущность этого подхода заключается в том, что на основании визуального сравнения распределений по объемам  $n(v, t)$  и координат экспериментальных данных ( $a_i, a_{ij}$ ) (см. рис. 2) с теоретическими (т. е. полученными интегрированием (10) с задаваемыми  $\alpha_{ij}$ ), параметры  $\alpha_{ij}$  изменяются так, чтобы свести к минимуму различие между экспериментальным и теоретическим распределениями. Второй подход использует широко известный градиентный метод оптимизации для системы (10) по параметрам  $\alpha_{ij}$ . На рис. 3, 4 представлены экспериментальные распределения и распределения, полученные после уточнения первого приближения первым и вторым способом соответственно. Из этих рисунков видно, что наиболее близкие значения констант скоростей слипания дает эмпирическое уточнение. Этот факт обусловлен тем, что при минимизации функционала градиентным методом достоверность всех координат  $a_i$  системы (10) для каждого момента времени принималась одинаковой, что не соответствует реальному положению.

Введение весовых коэффициентов по времени в минимизируемый функционал будет возможным при совместной обработке большого числа экспериментов. А эмпирический же подбор осуществлялся с учетом имеющихся качественных соображений о достоверности исходных данных, что и позволило добиться более точного совпадения экспериментального и теоретического распределений.

Окончательные оценки для рассматриваемого в работе эксперимента имеют значения:  $\alpha_{11}=1,05$ ;  $\alpha_{12}=0,75$ ;  $\alpha_{13}=0,05$ ;  $\alpha_{22}=0,45$ ;  $\alpha_{23}=\alpha_{33}=0,015$  (для получения реальных оценок  $\alpha_{ij}^p$  величины  $\alpha_{ij}$  необходимо умножить на  $10^{-7}$ ). Полученные оценки констант скоростей (вероятностей) агрегации для фаз митотического цикла  $C, G_1, S$  [16] показывают, что способность к агрегации клеток, находящихся в  $S$ -фазе, значительно меньше, чем для фаз  $C$  и  $G_1$ .

Используемая методика обработки дает близкие к истинным (в рамках принятой ММ) оценки и может быть использована для проверки предполагаемых ММ процессов слипания (агрегации).

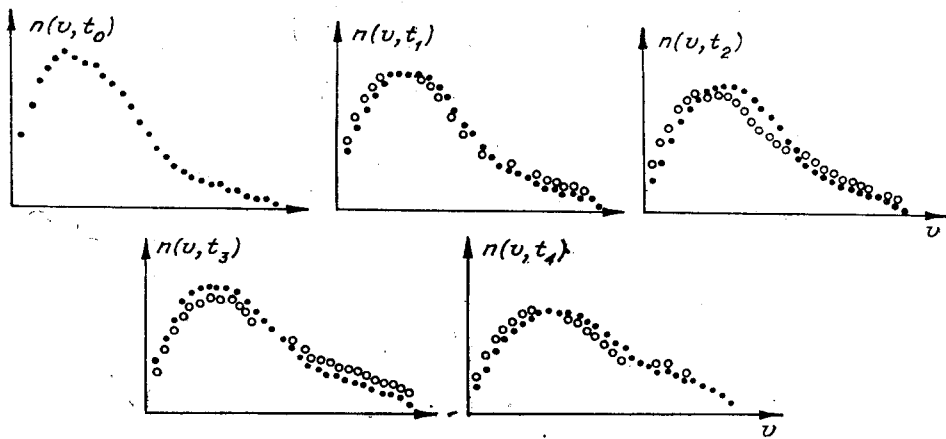


Рис. 2.

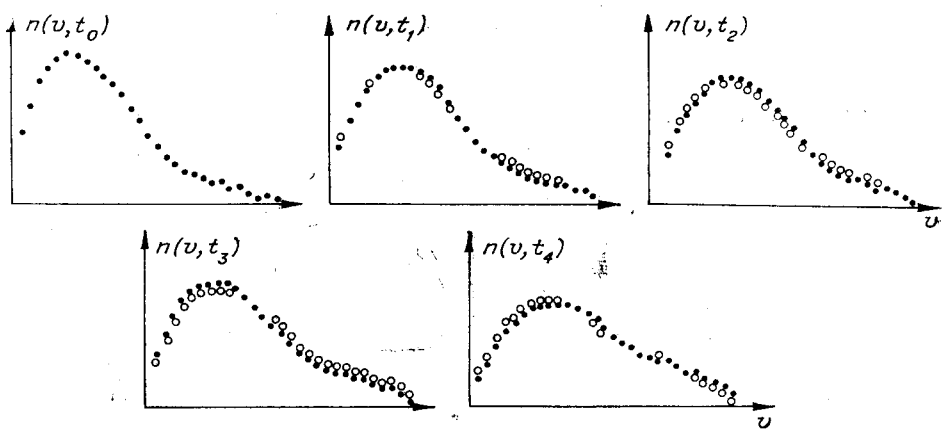


Рис. 3.

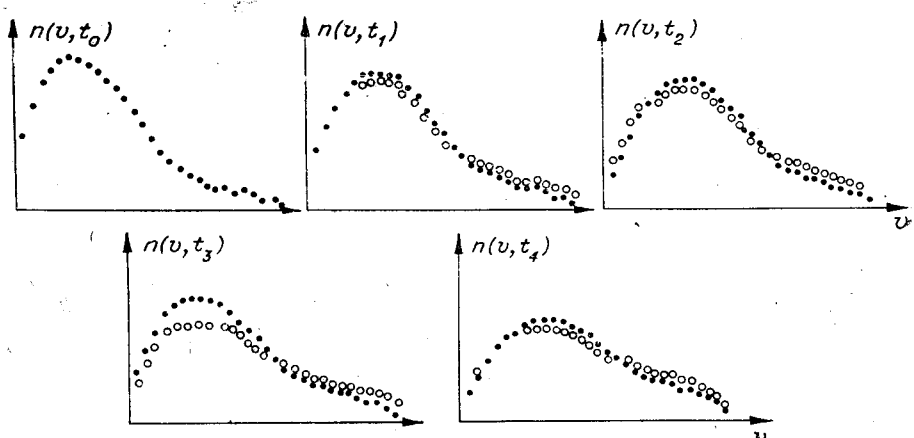


Рис. 4.



Совершенно очевидно, что развиваемый подход исследования кинетики процессов агрегации клеток не решает всех вопросов, так как даже при введенных ограничениях число параметров полной системы д. у. велико ( $n=15$ ) и увеличивается до 40 при введении агрегатов, состоящих из трех частиц. Поэтому основные результаты работы заключаются в выявлении специфики процессов агрегации и соответствующих параметров. Для продолжения исследований необходимо создание комплекса алгоритмов и программ обработки, что является основанием для построения более точной ММ. Исследование адгезивных свойств клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла, может помочь в объяснении таких феноменов, как контактное торможение, процесс саморегуляции на уровне органа или целого организма, а также потери способности к такой саморегуляции при злокачественном росте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Тринкауc. От клеток к органам. М., «Мир», 1972.
2. A. S. G. Curtis. The cell surface: its molecular role in morphogenesis. London, Logos Press. Academic Press, 1967.
3. M. Abercrombie, E. I. Ambrose. Interference microscope studies of cell contact in tissue culture.—“Exp. Cell. Res.”, 1958, vol. 15, p. 332—345.
4. J. Otten, G. S. Johnson, J. Pastan. Cyclic AMP levels in fibroblasts: Relationship to growth rate and contact inhibition of growth.—“Biochem. Biophys. Res. Commun.”, 1971, vol. 44, № 5.
5. H. Rasmussen. Cell communication, calcium ion, and cyclic adenosine monophosphate.—“Science”, 1970, vol. 170, p. 3956.
6. Ю. М. Васильев, А. Г. Маленков. Клеточная поверхность и реакции клеток. Л., «Медицина», 1968.
7. Клеточный цикл. Проблема регуляции. Под ред. О. И. Епифановой. М., «Наука», 1973.
8. K. D. Noonan, M. M. Burger. Concanavalin A-as a probe of membrane structure.—“9th Jnt. Congr. Biochem., Stockholm, 1973. Abstr. Book”. Stockholm, 1973.
9. J. Shoham, L. Sach. Different cyclic changes in the surface membrane of normal and malignant transformed cells.—“Exp. Cell. Res.”, 1974, vol. 85, p. 8—14.
10. L. A. Smets. Agglutination with Con A dependent on cell cycle.—“Nature. New Biology”, 1973, vol. 245, № 143.
11. T. O. Fox, J. R. Sheppard, M. M. Burger. Cyclic membrane changes in animal cells: Transformed cells permanently display a surface architecture detected in normal cells only during mitosis.—“Pros. Natl. Acad. Sci.”, US, 1971, vol. 68, p. 244—247.
12. L. T. Furcht, R. E. Scott. Influence of cell cycle and cell movement on the distribution of intramembranous particles in contact-inhibited and transformed cells.—“Exp. Cell. Res.”, 1974, vol. 88, p. 311—318.
13. K. K. Sanford, N. R. Earle, G. D. Likely. The growth *in vitro* of single isolated tissue cells.—“J. Nat. Cancer. Inst.”, 1948, vol. 9, p. 229—246.
14. Л. А. Андрианов, М. А. Ахмаметьев, Б. М. Мецгер, Е. В. Хижняк, М. И. Штокман. Использование спектров распределения клеток культуры ткани по объемам в изучении механизмов действия биологически активных соединений.—Препринт № 12, Новосибирск, Изд. ИАиЭ СО АН СССР, 1973.
15. Л. А. Андрианов, В. С. Киричук. Изучение агрегации живых клеток культуры ткани на основе анализа амплитудно-временной последовательности сигналов кондуктометрического датчика.—«Автометрия», 1976, № 1.
16. Л. А. Андрианов, М. А. Ахмаметьев, О. П. Федорова, Е. В. Хижняк, Б. М. Штокман, М. И. Штокман. Автоматизированный анализ митотического цикла L-клеток по спектрам объемов.—«Автометрия», 1975, № 6.
17. С. Р. Рао. Линейные статистические методы и их применение. М., «Наука», 1968.

Поступила в редакцию 16 июня 1975 г.