

Оценка устойчивости работы проточного хемостата с постоянным и периодическим входным потоком

С. Н. ГЕРАСИН*, Н. А. МАТИЙЧЕНКО**, В. В. ШЛЯХОВ*

Украина, Харьковский национальный университет внутренних дел*
Украина, Харьковский национальный университет радиоэлектроники**

Предложена математическая модель сосуществования в проточном хемостате типа Михаэлиса-Ментен двух видов популяций микроорганизмов. Исследован установившийся процесс в управляемом хемостате в случае, когда входной поток питательного субстрата постоянен или имеет периодический характер, определены все стационарные состояния такой системы.

Запропонована математична модель взаємодії в хемостаті типа Міхаеліса-Ментен двох популяцій мікроорганізмів. Досліджуються сталі процеси в керованому хемостаті в результаті зміни величини вхідного потоку живильного субстрату (розглянуто постійний та періодичний випадок). Знайдені всі стаціонарні стани даної системи, які описують можливі результати взаємодії популяцій.

A mathematical coexistence model of two kinds of populations in ductal Michaelis-Menten chemostate was introduced. The case when incoming flow of nutritious substratum is constant was investigated and all the stationary states of such system were defined.

Введение. В настоящее время методы искусственного биосинтеза различных микроорганизмов находят широкое применение в биологической и медицинской промышленности. В связи с этим, большое значение приобретает разработка методов управления численностями микробных популяций. Учитывая при этом общую тенденцию развития биотехнологий, наибольший интерес приобретает разработка методов оптимального управления отдельными популяциями и биологическими сообществами.

Анализ публикаций. Следует отметить, что хотя в последнее время появилось довольно большое число публикаций, посвященных задачам управления (в том числе и оптимального) численностями популяций, описываемых детерминированными моделями эволюционного типа, тем не менее, широкий круг практически важных задач анализа и управления биологическими сообществами, поведение которых описывается нелинейными детерминированными и стохастическими дифференциальными уравнениями, до настоящего времени остается мало изученным [1].

Цель исследований. Цель работы состоит в исследовании стационарного режима работы проточного хемостата при постоянном и периодическом характере входного потока питательного субстрата.

Изложение основных результатов. Известно, что выращивание полезной биомассы микроорганизмов (бактерий) производится в специальных приборах - хемостатах и биореакторах.

Хемостат предназначен для непрерывного культивирования микроорганизмов и состоит из трех основных частей: герметичного резервуара, заполненного специальным раствором (субстратом), устройства подачи питающего субстрата и выходного отверстия для выхода приросшей биомассы.

Управление скоростью роста биомассы в хемостате осуществляется путем изменения концентрации питательного субстрата, которая регулируется либо скоростью подачи субстрата, либо скоростью вымывания (удаления) продуктов

жизнедеятельности на выходе хемостата.

1. Математические модели синтеза проточной культуры микроорганизмов. В микробиологии общепринят эмпирический подход к построению моделей. Из всех факторов, влияющих на рост клетки, выбирают лимитирующий, и опытным путем находят зависимость скорости роста μ популяции от концентрации субстрата. В общем виде кинетика концентрации клеток в непрерывной культуре описывается уравнением:

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - \nu) \quad (1)$$

Здесь x - концентрация клеток в культиваторе; μ - функция, описывающая размножение популяции. Она может зависеть от концентрации клеток x , концентрации субстрата (обычно обозначается S), температуры, pH среды и прочих факторов; ν - скорость вымывания.

Для поддержания культуры в области нелимитированного роста требуются внешние регуляторы. В случае лимитирования роста внешним фактором, например, недостатком субстрата, стационарный режим работы культиватора устанавливается путем саморегуляции. Это имеет место в природных проточных системах и в наиболее распространенном типе непрерывных культиваторов - хемостате, где задается скорость разбавления культуры или скорость протока. Теория хемостата впервые была разработана Моно и Гербергом и с той поры постоянно совершенствуется. В современных моделях учитывается структурная неоднородность биомассы, возрастная неоднородность культуры (распределение численностей особей по возрастам в популяции), применяется дискретное и непрерывное представление возрастной структуры и другие детали культивирования [2].

При непрерывном перемешивании можно считать весь объем культиватора однородно заполненным, концентрации субстрата и клеток в каждой точке культиватора одинаковыми, и описывать поведение этих концентраций во времени с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \mu(S)x - D_x x, \\ \frac{dS}{dt} = DS_0 - \alpha\mu(S)x - DS, \\ \mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S}. \end{cases} \quad (2)$$

Здесь S - концентрация субстрата; x - концентрация клеток в культиваторе; S_0 - концентрация субстрата, поступившего в культиватор; D - скорость протока (разбавления) культуры; α^{-1} - экономический коэффициент, показывающий, какая часть поглощенного субстрата идёт на приращение биомассы. Смысл членов, входящих в правые части уравнений:

$\mu(S)x$ - прирост биомассы за счёт поглощения субстрата;

$-D_x x$ - отток биомассы из культиватора;

$-\alpha\mu(S)x$ - количество субстрата, поглощённого клетками культуры;

DS_0 - приток субстрата в культиватор;

$-DS$ - отток неиспользованного субстрата из культиватора;

K_m - константа Михаэлиса-Ментен [моль/л].

Скорость роста биомассы предполагается зависящей только от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно (третье уравнение в (2)).

В хемостате скорость разбавления D задается произвольно, а микроорганизмы «выбирают» свою концентрацию и поддерживают удельную скорость μ равной D . Этот процесс саморегуляции микробами темпа размножения связан с зависимостью удельной скорости роста μ от концентрации органического субстрата в окружающей среде.

Подробный анализ этого вопроса был проведен Моно и Гербергом [3]. В том случае, когда удельная скорость роста μ оказывается меньше заданной удельной скорости разбавления D , плотность популяции микробных клеток в культиваторе начинает уменьшаться, т.е. микроорганизмы постепенно вымываются потоком среды. В результате этого в культиваторе повышается концентрация субстрата (так как уменьшается скорость утилизации субстрата микробной популяцией). С повышением концентрации субстрата увеличивается удельная скорость роста. Когда значение μ станет равным D , в системе установится положение равновесия. При уменьшении удельной скорости разбавления D картина будет обратной. Неравенство $D < \mu$, означает, что число клеток в хемостате возрастает, а концентрация субстрата уменьшается.

Следовательно, будет уменьшаться и удельная скорость роста μ до тех пор, пока она не станет равной D . В результате установится новое положение равновесия. Из этого вытекает, что непрерывные процессы обладают способностью к саморегуляции. Эти рассуждения верны при $D < \mu_{\max}$. В противном случае, т.е. когда $D \geq \mu_{\max}$, микроорганизмы всегда вымываются из культиватора.

Культиваторы такого типа можно соединять последовательно, что приводит к многоступенчатому непрерывному культивированию, названному Гербергом [4] однопоточным многоступенчатым.

Наконец, описанные выше системы могут быть дополнены рециркуляцией некоторого количества

клеточной биомассы. В этом случае, взвесь клеток, выходящая из последнего ферментера, концентрируется в непрерывно-поточной центрифуге. Часть клеток рециркулируется (возвращается) в первый ферментер.

Для устройств, в которых регулируются и абиотические факторы (концентрации), и биотические условия существования особей (в частности плотность), был предложен общий термин «экостат».

Рассмотренная модель является упрощенной и для описания реальных процессов требует дополнений. Например, при больших концентрациях субстрат может оказывать ингибирующее действие, и тогда формулу для скорости роста следует записывать в виде:

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S + AS^2} \quad (3)$$

В системе, где существует такая зависимость скорости роста от субстрата, возможны триггерные режимы - наличие двух устойчивых стационарных состояний (режим функционирования системы, который устанавливается с течением времени; в дальнейшем его характеристики остаются неизменными. К таким режимам относятся устойчивое стационарное состояние, автоколебания (предельный цикл), квазистохастические режимы типа "странный аттрактор) и зависимость стационарных значений концентраций субстрата и биомассы от начальных условий (от величины затравки и начальной концентрации биомассы).

2. Математическая модель хемостата Михаэлиса-Ментен. Система дифференциальных уравнений, описывающих процесс культивирования микробного сообщества в хемостате при наличии одного субстрата, записывается в виде:

$$\begin{cases} \dot{S} = D(S_0 - S) - \sum \frac{1}{y_j} \mu_j(S) x_j, \\ \dot{x}_i = (-D + \mu_j(S)) x_i, \\ i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (4)$$

Субстрат подаётся с питательным раствором в концентрации S_0 , а вымывается из культиватора в концентрации S , x_i - концентрация микроорганизмов i -той популяции в хемостате, y_i - постоянная роста микроорганизмов j -той популяции.

Большинство известных динамических моделей для хемостата отличается друг от друга видом функции $\mu(S)$ удельной скорости роста культуры (некоторые из них рассмотрены в [5]).

При непрерывной ферментации в хемостате, как правило, все параметры культивирования поддерживаются на постоянном уровне. Однако в следствии каких-либо причин (физико-химических или биологических), некоторые параметры могут измениться, что естественно приведет к нарушению равновесного состояния процесса ферментации.

Многими авторами экспериментально исследовался вопрос о характере поведения культивируемой популяции микроорганизмов при скачкообразном изменении одного или нескольких параметров таких, как удельная скорость разбавления D , концентрация субстрата S , температура. В результате исследований показано, что после скачкообразного изменения параметра возникает переходный процесс, в

результате которого или система переходит в новое состояние, или процесс ферментации вообще прекращается. При резком изменении численности культивируемой популяции система, как правило возвращается в исходное стационарное состояние (резкое уменьшение концентрации живых организмов может быть вызвано, например, сильной дозой радиоактивного излучения или каким-либо другим фактором воздействия).

3. Оценка устойчивости модели хемостата Мехаллиса-Ментена. Будем рассматривать динамическую модель хемостата Михаэлиса-Ментена [6] с одним органическим субстратом и двумя видами микроорганизмов, в которой удельная скорость роста культуры:

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{a + S} \quad [\text{моль/с}] \quad (5)$$

Модель хемостата Михаэлиса-Ментена описывается следующей системой дифференциальных уравнений [10]:

$$\begin{cases} S'(t) = (u(t) - S(t))D - \frac{m_1 x_1(t) S(t)}{a_1 + S(t)} - \frac{m_2 x_2(t) S(t)}{a_2 + S(t)}, \\ x_1'(t) = \left(\frac{m_1 x_1(t) S(t)}{a_1 + S(t)} - D \right) x_1(t), \\ x_2'(t) = \left(\frac{m_2 x_2(t) S(t)}{a_2 + S(t)} - D \right) x_2(t), \end{cases} \quad (6)$$

где $S(t)$, $x_1(t)$, $x_2(t)$ обозначают плотности питательного субстрата и микроорганизмов в момент времени t .

Скалярная управляющая функция $u(t) \geq 0$ определяет скорость подачи питательного субстрата в хемостат.

Остальные параметры D , m_i , a_i , m_2 , a_2 модели (6) являются заданными положительными числами.

Число D (коэффициент вымывания) определяет скорость потока вещества через хемостат, числа m_i [моль/л/сек] ($i=1,2$) определяют максимальную скорость роста i -й популяции, а числа a_i [моль/л] - (константы Михаэлиса-Ментена) обозначают плотность субстрата, при которой удельная скорость роста - $m_i S / (a_i + S)$ для i -й популяции равна половине максимального значения m_i . Основные математические результаты для хемостата Михаэлиса-Ментена представим в виде сформулированных ниже утверждений, доказательство которых приводится в [7], и экспериментальных данных, подтверждающих утверждения этих утверждений для модели хемостата Михаэлиса-Ментена с конкретными числовыми параметрами.

Поскольку в хемостате концентрация лимитирующего органического субстрата обычно невелика, то и удельная скорость роста $\mu(S)$, в основном, определяется величиной m/a . В связи с этим, в хемостате происходит селекция тех видов микроорганизмов, у которых величины m/a максимальны. В случае равенства максимальных удельных скоростей m у нескольких видов в хемостате с течением времени остается лишь тот, у которого значение a минимально.

Рассмотрим решения системы (6) на бесконечном интервале времени $0 < t < +\infty$. Непосредственно из уравнений (6) следует, что если

начальные концентрации неотрицательны

$$S(0) = S^0 \geq 0; \quad x_1(0) = x_1^0 \geq 0; \quad x_2(0) = x_2^0 \geq 0 \quad (7)$$

то решение задачи Коши (6), (7) для любой ограниченной неотрицательной управляющей функции $u(t)$ (кусочно-непрерывной или измеримой по t) содержит лишь неотрицательные функции времени $S(t) \geq 0$, $x_1(t) \geq 0$, $x_2(t) \geq 0$ $[0, \infty)$. Только такие решения задачи (6), (7) имеют физический смысл и рассматриваются в дальнейшем.

Заметим также, что если просуммировать дифференциальные уравнения системы (1.16), то для суммы концентраций $z(t) = S(t) + x_1(t) + x_2(t)$ получаем линейное дифференциальное уравнение:

$$z'(t) = D(u(t) - z(t)), \quad t \geq 0,$$

$$z(0) = z_0 = S_0 + x_1^0 + x_2^0 \quad (8)$$

решение которого можно записать в общем виде:

$$z(t) = z_0 e^{-Dt} + D \int_0^t e^{D(\tau-t)} u(\tau) d\tau. \quad (9)$$

Отсюда следует, что вынужденная составляющая $z(t) = z_0 e^{-Dt} + D \int_0^t e^{D(\tau-t)} u(\tau) d\tau$ решения уравнения (8) асимптотически устойчива. Таким же свойством будет обладать и всякое установившееся решение $z^*(t)$, т.е. решение уравнения (8), в которое переходит $z(t)$ при $t \rightarrow \infty$.

Очевидно, что при постоянной входной концентрации питательного субстрата $u(t) = u_0$ установившееся решение $z^*(t) = u_0$. При периодическом (гармоническом) изменении входной концентрации $u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t)$ решение $z^*(t)$ имеет вид:

$$z^*(t) = u_0 + z_m \sin(\omega t + \varphi) = u_0 + z_s \sin(\omega t) + z_c \cos(\omega t) \quad (10)$$

$$z_m = \frac{D u_m}{\sqrt{D^2 + \omega^2}}; \quad \varphi = -\arctg \frac{\omega}{D};$$

$$z_s = u_0 + z_m \cos \varphi; \quad z_c = u_0 + z_m \sin \varphi.$$

Таким образом, при гармоническом входном воздействии $u(t)$ в хемостате устанавливается колебательный процесс, при котором сумма концентраций питательного вещества $S^*(t)$ и популяций $x_1^*(t)$ и $x_2^*(t)$ изменяется по гармоническому закону с частотой и средним значением входного воздействия и с амплитудой и фазой, определяемыми соотношениями (1.20). При этом каждая из функций $S^*(t)$, $x_1^*(t)$ и $x_2^*(t)$, будучи периодической с периодом $T = 2\pi/\omega$ (это установлено в [7]), может существенно отличаться от гармонического колебания.

Детальное исследование асимптотического поведения решений системы уравнений вида (6) при $t \rightarrow \infty$ содержится в работах [4, 5]. Основные результаты этих работ применительно к управляемому хемостату, описываемому уравнениями (6), состоят в следующем.

При постоянном входном воздействии ($u(t) \equiv u_0 = const$) в хемостате с течением времени устанавливаются постоянные концентрации питательного субстрата и обеих популяций $S^* = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$; $x_1^* = \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t)$;

$$x_2^* = \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t)$$

Численные значения S^* , x_1^* и x_2^* однозначно определяются заданными положительными параметрами u_0 , D , m_1 , a_1 , m_2 , a_2 системы (6).

Обозначим $\lambda_i = a_i D / (m_i - D)$, $i = 1, 2$. Тогда справедливы следующие утверждения.

Утверждение 1 (постоянное входное воздействие u_0).

Пусть скорость подачи питательного субстрата в хемостате (6) является заданной постоянной величиной $U(t) \equiv U_0 = \text{const} > 0$, тогда в зависимости от конкретных значений хемостата, в системе (6) при $t \rightarrow \infty$ реализуется один из трёх стационарных режимов:

1.1. $S^* = u_0$, $x_1^*(t) = 0$, $x_2^* = 0$, если

а) $m \leq D$ или

б) $m_i > D$, $\lambda_i > u_0$, или

в) $m_i > D$, $\lambda_i = u_0$, $\lambda_j < \lambda_2$, или

г) $m_i > D$, $\lambda_2 = u_0$, $\lambda_2 < \lambda_1$, $i = 1, 2$

1.2. $S^* = \lambda_i$; $x_1^*(t) = u_0 - \lambda_i$; $x_2^*(t) = 0$, если $m_i < D$; $\lambda_i < u_0$; $\lambda_1 < \lambda_2$

1.3. $S^* = \lambda_2$; $x_1^*(t) = 0$; $x_2^*(t) = u_0 - \lambda_2$;

если $m_1 > D$; $\lambda_2 < u_0$; $\lambda_1 < \lambda_2$

При этом любое из трех возможных стационарных состояний:

1. $(u_0, 0, 0)$,

2. $(\lambda_1, u_0 - \lambda_1, 0)$

3. $(\lambda_2, 0, u_0 - \lambda_2)$

системы (6) асимптотически устойчиво.

Таким образом, при $u(t) \equiv u_0$ в хемостате с течением времени либо обе популяции вымирают, либо выживает только одна из них, имеющая наименьшее значение параметра λ_i . Отметим, что при $\lambda_1 = \lambda_2$ теоретически возможно сосуществование двух популяций, когда $x_1^*(t)$, $x_2^*(t) > 0$, однако этот случай считается биологически нереализуемым, и обычно, не исследуется.

Утверждение 2 (гармоническое входное воздействие).

Пусть скорость подачи питательного субстрата в хемостате (6) является периодической функцией времени $u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t)$, тогда в зависимости от конкретных значений параметров хемостата и функции $u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t)$, u_0 , u_m , D , m_1 , a_1 , m_2 , a_2 , в системе (6) при $t \rightarrow \infty$ устанавливается один из четырех устойчивых колебательных режимов:

1. $(S^*(t), 0, 0)$;

2. $(\bar{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), 0)$;

3. $(\tilde{S}^*(t), 0, \tilde{x}_2^*(t))$;

4. $(\hat{S}^*(t), \hat{x}_1^*(t), \hat{x}_2^*(t))$

где $S^*(t)$, $\bar{S}^*(t)$, $\bar{x}_1^*(t)$, $\tilde{S}^*(t)$, $\tilde{x}_2^*(t)$, $\hat{S}^*(t)$, $\hat{x}_1^*(t)$, $\hat{x}_2^*(t)$ - некоторые положительные периодические функции времени с периодом $T = 2\pi/\omega$.

В отличие от случая $u(t) \equiv u_0 = \text{const}$, когда, по крайней мере, одна из двух популяций в хемостате с течением времени обязательно вымирает в данном случае возможно неограниченно долгое сосуществование двух популяций в форме устойчивого колебательного режима $\hat{S}^*(t)$, $\hat{x}_1^*(t)$, $\hat{x}_2^*(t)$.

Обозначим

$$\nu_1 = \frac{\omega}{2} \pi \int_0^{2\pi} \frac{z^*(t) dt}{a_1 + z^*(t)} = 1 - \frac{a_1}{\sqrt{(a_1 + u_0)^2 - D u_m^2} \sqrt{D^2 + \omega^2}}. \quad (11)$$

Тогда:

1) если $m_i \nu_i < D$, $i = 1, 2$,

то $(S^*(t), 0, 0)$ - является глобально (в первом октанте) асимптотически устойчивым решением системы (6) (при этом очевидно, что $S^*(t) = z^*(t)$), где $z^*(t)$ определяется (10);

2) если $m_1 \nu_1 > D$, $m_2 \nu_2 < D$,

или $m_i \nu_i < D$, $i = 1, 2$ и $\lambda_1 < \lambda_2$, $m_1 > m_2$, то асимптотически устойчивым решением системы (6) является решение вида $(\bar{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), 0)$;

3) если $m_1 \nu_1 < D$, $m_2 \nu_2 > D$,

или $m_i \nu_i > D$, $\lambda_2 < \lambda_1$, $m_1 < m_2$, то в системе (6) устанавливается решение $(\tilde{S}^*(t), 0, \tilde{x}_2^*(t))$;

4) если $m_i \nu_i < D$, $i = 1, 2$, $a_2 > a_1$, $\lambda_1 < \lambda_2$, $m_2 > m_1$

или $m_i \nu_i > D$, $i = 1, 2$, $a_1 > a_2$, $\lambda_2 < \lambda_1$, $m_1 > m_2$, то в системе (6) возможно существование устойчивого периодического решения вида:

$$(\hat{S}^*(t), \hat{x}_1^*(t), \hat{x}_2^*(t)).$$

Очевидно, что в последнем случае сосуществование двух популяций $\hat{x}_1^*(t)$, $\hat{x}_2^*(t)$ в установившемся режиме не может иметь места при достаточно малых значениях амплитуды входного воздействия u_m , поскольку при $u_m \rightarrow 0$ рассматриваемый случай переходит в случай постоянной входной функции $u(t) \equiv u_0$, когда в установившемся режиме сосуществование невозможно. Устойчивый периодический режим $(\hat{S}^*(t), \hat{x}_1^*(t), \hat{x}_2^*(t))$ в системе (6)

наступает тогда, когда амплитуда колебаний входного воздействия u_m превосходит некоторое пороговое значение u'_m , определяемое параметрами хемостата. При дальнейшем увеличении амплитуды входного воздействия u_m в системе (6) может произойти еще одна перемена типа установившихся колебаний (переход к новому колебательному режиму определяется еще одним пороговым значением $u''_m > u'_m$). При этом каждому из трех интервалов входных амплитуд u_m соответствуют разные типы установившихся колебаний. Так, например, если при $0 < u_m < u'_m$ в системе (6) устанавливается колебательный режим вида $(\bar{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), 0)$, то при $u'_m < u_m \leq u''_m$ устанавливаются колебания вида $(\hat{S}^*(t), \hat{x}_1^*(t), \hat{x}_2^*(t))$, а при $u_m > u''_m$ установившийся колебательный процесс принимает вид $(\tilde{S}^*(t), 0, \tilde{x}_2^*(t))$.

Подробное исследование изменения колебательных режимов при увеличении амплитуды входного воздействия u_m , а также расчет пороговых значений u'_m и u''_m и параметров установившихся колебаний в системе (6) при периодическом входном воздействии $u(t)$ содержится в [8-9]. Следует отметить, что, строго говоря, полученные результаты справедливы лишь для малых значений амплитуд входных воздействий u_m , поскольку при анализе колебательных процессов используется приближенный метод, при котором решения $S(t)$, $x_1(t)$ и $x_2(t)$ системы (6) ищутся в форме асимптотических разложений по степеням величины u_m , играющей роль малого параметра.

Были проведены численные расчеты системы (6) для случая различных входных воздействий, при этом имело место достаточно точное совпадение модельных

данных с результатами непосредственных измерений.

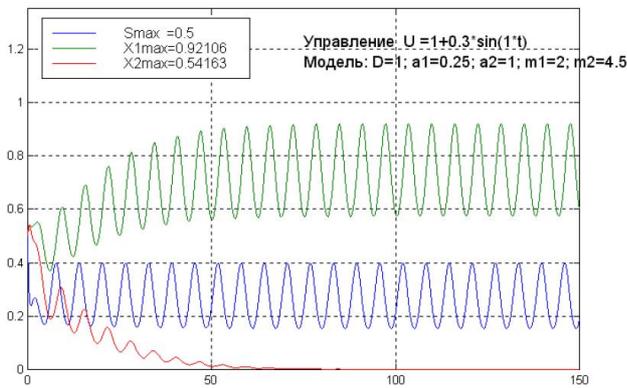


Рис. 1. Установившийся режим для случая постоянного входного воздействия $u_0 = 1$

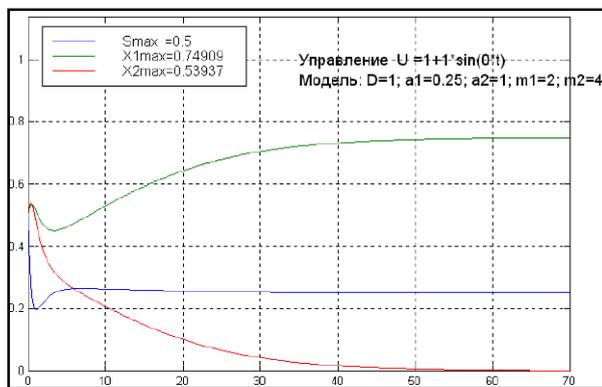


Рис. 2. Установившийся режим для случая гармонического входного воздействия $u_0 = 1 + 0.3 \sin t$

Выводы

Результаты численного моделирования процессов в хемостате показали, что изменением параметров колебаний входного потока субстрата можно осуществлять управление процессами выживания и вымирания различных популяций, находящихся внутри хемостата; в частности, для случая двух популяций - популяция вымирающая при постоянной концентрации входного потока субстрата,

при периодическом входном воздействии может иметь плотность, большую, чем стационарная плотность популяции, выживающей при постоянном. Данный факт имеет большое практическое значение, поскольку он дает возможность управлять процессами производства полезной биомассы и получать различные выходные продукты, не строя специализированные биореакторы, а просто меняя амплитуду и частоту колебаний концентрации субстрата на входе хемостата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базыкин А. Д. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М.: Наука. — 1985. — 181 с.
2. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М.: Наука. — 1984. — 304 с.
3. Дегерменджи А. Г., Печуркин Н. С., Шкидченко А. Н. Аутостабилизация факторов, контролирующих рост в биологических системах. Новосибирск: Наука. — 1979. — 44 с.
4. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. М.: Мир. — 1983. — 498 с.
5. Блохина И. Н., Угодчикова Г. А. Исследование динамики микробных популяций (системный подход). Горький: Волго-Вятское кн. изд. — 1980. — 168 с.
6. Степанова Н. В., Романовский Ю. М., Иерусалимский Н. Д. Математическое моделирование роста микроорганизмов при непрерывном культивировании // Докл. АН СССР. — 1965. — т. 163. — № 5. — С. 1266—1269.
7. Колосов Г. Е., Нежеметдинова Д. В. Исследование установившихся колебательных процессов в хемостате // Автоматика и телемеханика. — № 1. — 2000. — С. 118-132.
8. Яловега И. Г. Устойчивость стационарных состояний смешанной культуры с видом взаимодействия типа комменсализм // Радиоэлектроника и информатика. — № 4. — 2005. — С. 149 – 153.
9. Яловега И. Г. Качественный и количественный анализ математической модели производства смешанной культуры с комменсальным взаимодействием // Радиоэлектроника и информатика. — № 2. — 2007. — С. 57—63.

пост. 05.06.12