

## СВЯЗЬ НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ И СИСТЕМ ОДУ ВЫСОКОЙ РАЗМЕРНОСТИ В МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

**О. Ф. Воропаева**

*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий,  
г. Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7349-7406>, ✉ [vorop@ict.nsc.ru](mailto:vorop@ict.nsc.ru)*

*Аннотация:* в вычисленных экспериментах на примере моделей сети p53–микроРНК показана связь нелинейной системы дифференциальных уравнений с запаздыванием и специального вида системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Рассмотрены вопросы практических приложений.

*Ключевые слова:* сеть p53–микроРНК, система ОДУ, система уравнений с запаздыванием, предельный переход.

*Благодарности:* работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

*Для цитирования:* Воропаева О. Ф. Связь нелинейных систем уравнений с запаздыванием и систем ОДУ высокой размерности в математических моделях генных сетей. *Успехи кибернетики*. 2025;6(4):127–133.

*Поступила в редакцию:* 15.10.2025.

*В окончательном варианте:* 12.11.2025.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN NONLINEAR SYSTEMS OF DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS AND HIGH-DIMENSIONAL ODE SYSTEMS IN MATHEMATICAL MODELS OF GENE NETWORKS

**O. F. Voropaeva**

*Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk,  
Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7349-7406>, ✉ [vorop@ict.nsc.ru](mailto:vorop@ict.nsc.ru)*

*Abstract:* we studied the relationship between a nonlinear system of delay differential equations and a specific type of ordinary differential equation system using models of the p53–microRNA network. We also explored potential practical applications of this relationship.

*Keywords:* the p53–microRNA network, ODE system, system of delay differential equations, passage to the limit.

*Acknowledgements:* this is a part of a government contract granted by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation to the Federal Research Center for Information and Computational Technologies.

*Cite this article:* Voropaeva O. F. The Relationship between Nonlinear Systems of Delay Differential Equations and High-Dimensional ODE Systems in Mathematical Models of Gene Networks. *Russian Journal of Cybernetics*. 2025;6(4):127–133.

*Original article submitted:* 15.10.2025.

*Revision submitted:* 12.11.2025.

### Введение

Идея описания сложного трудноформализуемого объекта (системы), насколько это возможно, более понятной, наблюдаемой, управляемой и вычислительно эффективной, но все еще содержательной математической моделью находит отражение в классических моделях механики, а в современной биологии поддерживается теорией генных сетей. Считается, в частности, что более ясное понимание фундаментальных закономерностей развития сложных систем на макроуровне не требует полного учета механизмов функционирования системы на ее микроуровнях. Эта точка зрения математически реализуется в минимальных (малоразмерных) базовых моделях, основанных на дифференциальных уравнениях с запаздыванием (ДУЗ). В случае процессов, связанных с передачей биохимических сигналов в генных сетях, параметр запаздывания имеет смысл среднего времени, требуемого для реализации сложного процесса, который обеспечивает достижение «конечной» цели — формирование отклика

некоторого элемента системы (например, белка) на поступающий сигнал, или для перехода некоторого сегмента сети из начального состояния в финальное.

В рамках теории гипотетических генных сетей та же самая проблема может быть решена введением в модель большого числа быстропротекающих (в пределе — мгновенных) гипотетических «промежуточных» стадий, которые фактически не являются точками действия регуляторных механизмов, так что из всех этих стадий важны лишь начальная и конечная, а также характерное время выполнения всех этих стадий. И хотя этот путь приводит к необходимости решения систем ОДУ высокой размерности ( $n \gg 10$ ), модель остается содержательной в той же мере, что и минимальные модели на основе ДУЗ.

Начало активных теоретических и численных исследований в этой области было положено, в частности, в работах [1, 2]. основополагающее значение имеют несколько «предельных» теорем, доказывающих для важных с точки зрения биологии модельных примеров существование предельного перехода от «многостадийных» систем высокой размерности к дифференциальному уравнению с запаздыванием, а также возможность аппроксимации уравнения с запаздыванием с помощью специальных классов систем ОДУ. В настоящей работе, являющейся развитием и продолжением [3, 4], представлены новые примеры и подводятся итог численного анализа подобной связи для нелинейной системы дифференциальных уравнений с несколькими запаздывающими аргументами, представляющей интерес как математическая модель гипотетической генной сети с двумя петлями обратной связи с большим потенциалом в контексте практических приложений в биомедицине.

### **Постановка задачи и методология ее решения**

#### ***Вычислительная схема***

Установить явную связь моделей, основанных на ДУЗ, с соответствующими им моделями в виде систем ОДУ в тех случаях, теоретический анализ которых связан со значительными трудностями или попросту невозможен, позволяет реализация вычислительной схемы [2, 3]. Основное содержание вычислительной схемы составляет проверка условий «предельных» теорем. Алгоритм действий состоит в следующем: а) численное решение начальной задачи для системы, основанной на ДУЗ, и формирование последовательности численных решений задачи Коши для системы ОДУ, размерность которой наращивается за счет увеличения количества «промежуточных» стадий  $n$ ; б) анализ сходимости компонент вектора решения системы ОДУ, определяющих финальную стадию моделируемого процесса, к решению системы ДУЗ; в) проверка сходимости к нулю компонент решения системы ОДУ, описывающих «промежуточные» стадии в зависимости от  $n$ ; г) анализ близости систем по качественным свойствам при  $n \rightarrow \infty$ . Принципиальное значение имеет условие устойчивости вида  $n \leq C\tau/h$  ( $C \approx 1$ ), которое для сходимости требует согласованности в выборе трех ключевых параметров дифференциальных задач и их дискретного аналога — параметра запаздывания  $\tau$ , количества гипотетических стадий  $n$  и шага интегрирования  $h$ .

Для всех моделей настоящей работы принимаются нулевые начальные условия. Алгоритм численного решения начальной задачи для систем ДУЗ и ОДУ основан на применении метода шагов и методов семейства Адамса 1–2-го порядка, а также идеи блочного аналога метода Зейделя [3].

#### ***Базовая минимальная модель динамики сигнального пути $P_1 - P_2 - P_3$ (модель 1)***

Пусть рассматривается система общего вида  $P_1 - P_2 - P_3$ , которая представляет собой «центральное» звено реальной сложной генной сети, организованное по схеме на рисунке 1а: элемент этой системы  $P_1$  вовлечен в петлю отрицательной обратной связи  $P_1 - P_2$ , где  $P_2$  является отрицательным регулятором  $P_1$ . При этом  $P_2$  сам находится под контролем элемента  $P_3$ , так что через  $P_2$  замыкается петля положительной обратной связи  $P_1 - P_3$ , причем реализация этих связей характеризуется наличием временных лагов. Данная схема является в достаточной мере универсальной — по такому принципу могут быть организованы самые разные группы элементов реальных генных сетей. Одним из наиболее ярких примеров служит сеть белка p53 — молекулярного биомаркера рака, деменций и других дегенеративных заболеваний, обеспечивающего стабильность генома и генетическую однородность клеток через запуск генетических программ старения, гибели клеток (апоптоза) и репарации ДНК после повреждения. Ключевое звено этой сети, согласно имеющимся данным (см. [3, 4] и библиографию к ним), образуют сам белок p53 ( $P_1$ ), его белок-ингибитор ( $P_2$ ) и подконтрольные p53 микроРНК ( $P_3$ ) (рис. 1б).

Принятая в настоящей работе математическая модель имеет следующий вид [3]:

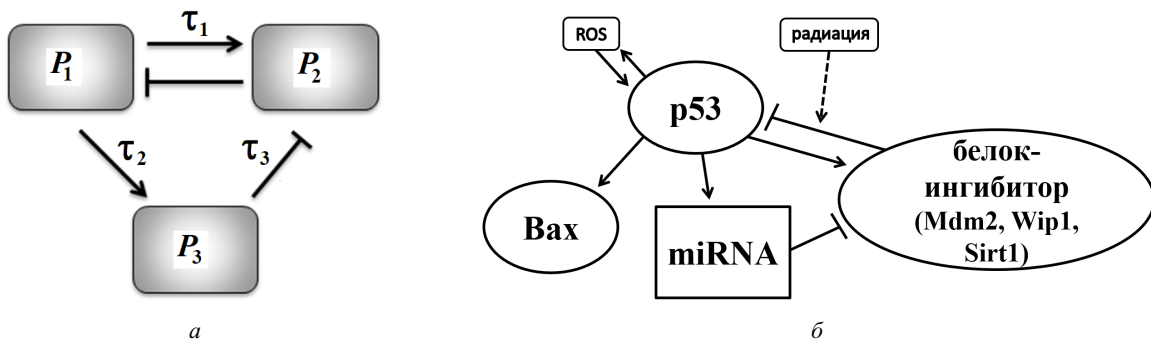
$$\frac{dp_1(t)}{dt} = a_1 - a_2 f(p_1(t), p_2(t), k_1) - a_3 p_1(t), \quad (1)$$

$$\frac{dp_2}{dt} = b_1 g(p_1(t - \tau_1), p_2(t - \tau_1), k_g, k_1) - b_2 p_2(t) - b_3 f(p_2(t - \tau_3), p_3(t - \tau_3), k_2), \quad (2)$$

$$\frac{dp_3(t)}{dt} = c_1 + c_2 f(p_1(t - \tau_2), p_3(t - \tau_2), k_3) - c_3 p_3(t), \quad (3)$$

где  $p_q$  – уровень  $P_q$  ( $q = 1, 2, 3$ ); функции  $f$  и  $g$  – известные кинетические модели типа Гольдбетера–Кошланда и Михаэлиса–Ментен:

$$f(u, v, k) = 2uv \left( u + v + k + \sqrt{(u + v + k)^2 - 4uv} \right)^{-1}, \quad g(u, v, k_g, k) = \frac{u - f(u, v, k)}{u + k_g - f(u, v, k)}. \quad (4)$$



**Рис. 1.** Общая схема «центрального звена» (а) и его структура в моделируемой геной сети (б) Заостренные стрелки указывают на положительную прямую связь; тупые — на отрицательное (ингибирующее) воздействие; двойные стрелки обозначают обратную связь

Отметим, что в [3] модель 1 использовалась в качестве базовой минимальной модели при математическом моделировании функционирования конкретных сегментов проапоптозного сигнального пути p53, включающих p53, белки-ингибиторы Mdm2, Wip1 или Sirt1, белки-мишени p21 и Bax, одно или несколько известных семейств p53-зависимых микроРНК (далее — miR) при дегенеративных заболеваниях, терапевтических и стрессовых воздействиях. Для формального математического описания лабораторных экспериментов в [1] был разработан также уточняющий за счет мРНК p53 вариант модели 1 (далее — модель 1а), который не выявил значимых отличий в результатах моделирования (см., например, рис. 2а). Показана умеренная чувствительность параметров системы к малым изменениям параметров и к шуму в экспериментальных измерениях. Особое внимание уделялось анализу робастности модели, а также изучению биологически значимых режимов ее функционирования (стационарные, периодические и квазипериодические).

### «Многостадийная» модель динамики сигнального пути $P_1 - P_2 - P_3$ (модель 2)

Рассмотрим также систему ОДУ, которая предположительно представляет функционирование системы  $P_1 - P_2 - P_3$  в фиксированный момент времени как двухэтапный нелинейный процесс, где каждый из двух этапов разворачивается как многостадийный процесс с упрощенным линейным представлением вклада тех факторов, которые не вошли в состав параметров состояния модели 1:

$$\frac{dp'_1(t)}{dt} = a_1 - a_2 f(p'_1(t), p'_2(t), k_1) - a_3 p'_1(t), \quad (5)$$

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = b_1 g(p'_1(t), p'_2(t), k_g, k_1) - b_3 f(p'_2(t), p'_3(t), k_2) - \frac{n-1}{\bar{\tau}} x_1(t), \quad (6)$$

$$\frac{dx_l(t)}{dt} = \frac{n-1}{\bar{\tau}} (x_{l-1}(t) - x_l(t)), \quad l = 2, \dots, n-1, \quad (7)$$

$$\frac{dp'_2(t)}{dt} = \frac{n-1}{\bar{\tau}} x_{n-1}(t) - b_2 p'_2(t), \quad (8)$$

$$\frac{dz_1(t)}{dt} = c_2 f(p'_1(t), p'_3(t), k_3) - \frac{m-1}{\tau_2} z_1(t), \quad (9)$$

$$\frac{dz_k(t)}{dt} = \frac{m-1}{\tau_2} (z_{k-1}(t) - z_k(t)), \quad k = 2, \dots, m-1, \quad (10)$$

$$\frac{dp'_3(t)}{dt} = c_1 + \frac{m-1}{\tau_2} z_{m-1}(t) - c_3 p'_3(t). \quad (11)$$

Здесь гипотетические «промежуточные» стадии в функционировании звеньев  $P_1 - P_2$  и  $P_1 - P_3$  определяются динамикой переменных  $x_1(t), \dots, x_{n-1}(t)$  и  $z_1(t), \dots, z_{m-1}(t)$  соответственно; переменные  $p'_q(t)$  определяют динамику параметров состояния динамической системы на условной финальной стадии двухэтапного процесса;  $\bar{\tau}$  имеет смысл характерного времени преодоления «промежуточных» стадий, соответствующего условиям конкретной задачи. Согласно условиям «предельных» теорем, в численных экспериментах необходимо показать, что при нулевых начальных условиях имеет место равномерная сходимость компонент векторов решения моделей 1 и 2:  $\|p_q(t) - p'_q(t)\| \rightarrow 0$  при  $n \rightarrow \infty$  и  $m \rightarrow \infty$ ; при этом также существуют пределы  $\lim_{n \rightarrow \infty} x_l(t) = 0$  и  $\lim_{m \rightarrow \infty} z_k(t) = 0$  для всех  $0 < l < n$  и  $0 < k < m$  соответственно. В ходе численных экспериментов для более тщательного контроля меры отклонения и скорости сходимости «предельного» перехода по каждой компоненте вектора решения использовались дискретные аналоги векторных норм  $\varepsilon_q = \|p_q - p'_q\|_C$  и  $\delta_q = \|p_q - p'_q\|_1$ . Следует отметить, что ранее предельные свойства моделей, подобных моделям 1 и 2, были в полном объеме продемонстрированы в [3] для системы с единственной петлей обратной связи  $P_1 - P_2$  (при  $b_3 = 0$ ), там же впервые идея связи двух постановок задач рассматривалась применительно к условиям лабораторного эксперимента в контексте оптимального числа «промежуточных» стадий в модели на основе ОДУ. В [4] были представлены некоторые начальные сведения о связи решений моделей 1 и 2 в предложенных выше постановках.

### Примеры практических приложений

#### Активация сети $p53$ - $Wip1$ - $miR-16$ в клетках остеосаркомы человека

В лабораторных экспериментах [5] воздействие ионизирующим облучением на раковые клетки линии U2OS вызывало искусственное повреждение ДНК, что, в свою очередь, приводило к активации «центрального» сегмента  $p53$ - $Wip1$ - $miR-16$  генной сети, контролирующей состояние ДНК и формирующей клеточные ответы на сигналы о повреждении ДНК. В этом процессе белок  $p53$  выполняет роль онкосупрессора (инициатора апоптоза раковых клеток), а белок  $Wip1$  действует как критический ингибитор сигнального пути  $p53$  и онкоген, однако эта его функция находится под контролем  $miR-16$ . Для описания лабораторных данных [5] используются модели 1 и 2 при одних и тех же значениях параметров [3]. На рисунке 2а показано, что полученные численные решения моделей 1, 1а и 2 весьма близки к экспериментальным данным [5]. Процесс сходимости решений моделей 1 и 2 (при конечных  $M = n = m$ ) иллюстрируют данные на рисунке 2б: видно, что  $\varepsilon_q$  и  $\delta_q$  ( $q = 1, 2$ ) имеют тенденцию к выходу на асимптотику  $M^{-1}$  с ростом числа стадий (эта оценка повторяет результат [3], полученный на модельном примере), однако процесс сдерживается за счет более «капризного» поведения  $p'_3$ . Следует отметить также, что основной трудностью реализации вычислительного эксперимента стала не растущая размерность системы ОДУ в модели 2, а проблемы выполнения жестких требований по устойчивости  $n \leq C\tau/h$  на фоне существенного разброса в значениях параметров запаздывания. Реализация вычислительного эксперимента существенно облегчается посредством контроля шага сетки и «синхронизации» стадий (когда полагается  $M = n = m$ ) и шага интегрирования.

#### Математические модели активации пути $p53$ , ассоциированной с ранними признаками болезни Альцгеймера у трансгенных мышей с синдромом Дауна

Снижение когнитивных функций мозга из-за массового самоуничтожения (через генетически детерминированную программу апоптоза) нейронов в гиппокампе и других отделах головного мозга проявляется у человека с синдромом Дауна и у его живых моделей (например, мышей) в раннем возрасте. В исследованиях последних лет эти ранние молекулярно-клеточные признаки болезни Альцгеймера рассматриваются как важнейший фактор патогенеза при синдроме Дауна, причем повышенная

готовность нейронов к запуску программы самоликвидации ассоциируется, прежде всего, с нарастанием оксидативного стресса (гиперпродукцией активных форм кислорода и азота). В [6] показано, что активация апоптоза в этом патологическом процессе связана именно с активацией проапоптозного сигнального пути p53–Sirt1–Bax. Для описания динамики p53–Sirt1–Bax, наблюдаемой в лабораторных экспериментах [6], привлекается модель 3, в основе которой лежит система (1)–(4), причем в ходе решения задачи структурной и параметрической идентификации этой модели [3] было установлено, что время запаздывания  $\tau_1 \leq 1$  (день), что, очевидно, весьма мало в сравнении с периодом лабораторных наблюдений (около полутора лет). Модель 3 имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= k_1 + k_2 \frac{p_1}{p_1 + k_3} R - k_4 R, \\ \frac{dp_1(t)}{dt} &= a_1 + \frac{a_{1R} R}{R + a_{2R}} - a_2 f(p_1, p_2, k_1) - a_3 p_1, \\ \frac{dp_2}{dt} &= b_0 + b_1 g(p_1, p_2, k_g, k_1) - b_2 p_2 - b_3 f(p_2(t - \tau_3), p_3(t - \tau_3), k_2), \\ \frac{dp_3(t)}{dt} &= c_1 + c_2 f(p_1(t - \tau_2), p_3(t - \tau_2), k_3) - c_3 p_3(t), \\ \frac{dp_4}{dt} &= d_1 + d_2 g(p_1(t - \tau_4), p_4(t - \tau_4), d_4) - d_3 p_4.\end{aligned}$$

Здесь и далее  $p_1$  – уровень активной (ацетилированной) формы белка p53,  $p_2$  – уровень Sirt1,  $p_3$  – уровень miR-34a,  $p_4$  – уровень белка Bax,  $R$  – уровень оксидативного стресса. Рассмотрим также в качестве модели систему ОДУ, которая может применяться для описания функционирования той же самой генной сети. Эта система (модель 4) составлена по тому же принципу, что и система (5)–(11), но вместо (5) в нее входят уравнения

$$\begin{aligned}\frac{dR'}{dt} &= k_1 + k_2 \frac{p'_1}{p'_1 + k_3} R' - k_4 R', \\ \frac{dp'_1}{dt} &= a_1 + \frac{a_{1R} R'}{R' + a_{2R}} - a_2 f(p'_1, p'_2, k_1) - a_3 p'_1(t),\end{aligned}$$

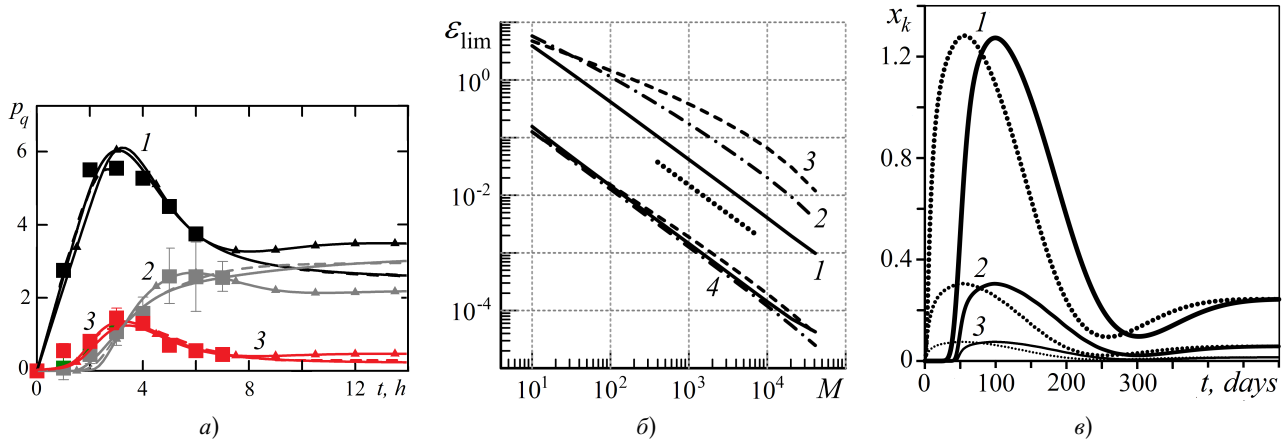
к ним присоединяются уравнения (6)–(11) (вклад  $b_0$  следует учесть только на последней стадии (8)), а также новая цепочка уравнений, воспроизводящих динамику  $p_4$  с учетом  $\kappa$  «промежуточных» стадий на этапе передачи биохимического сигнала от p53 к Bax:

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= c_2 g(p'_1, p'_4, k_{y3}) - \frac{\kappa - 1}{\tau_4} y_1, \quad \frac{dy_k}{dt} = \frac{\kappa - 1}{\tau_4} (y_{k-1} - y_k), \quad k = 2, \dots, \kappa - 1, \\ \frac{dp'_4}{dt} &= d_1 + \frac{\kappa - 1}{\tau_4} y_{\kappa-1} - d_3 p'_4.\end{aligned}$$

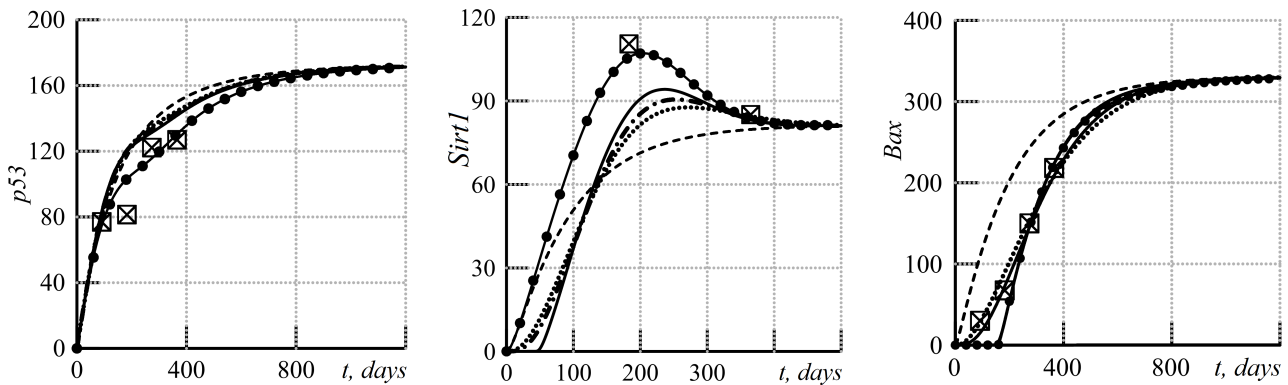
В согласии с экспериментальными данными принимаются нулевые начальные условия. Оптимальные значения параметров можно найти в [3]. На рисунке 2в показаны в динамике характеристики «промежуточных» стадий для трех наиболее показательных значений  $x_k$ , полученных при  $M = \{32, 132, 532\}$ . Можно заметить, что основная роль линейных стадий состоит в коррекции «фазового» сдвига соответствующей переменной по временной шкале на величину запаздывания. При этом введение «промежуточных» стадий можно рассматривать как попытку замены разрывной функции  $p_q(t)$  ее «достаточно гладким» аналогом  $p'_q(t)$  (см. также [3]). Эти данные указывают также на то, что, по-видимому, существуют пределы  $\lim_{n \rightarrow \infty} x_l(t) = 0$  и  $\lim_{m \rightarrow \infty} z_k(t) = 0$  для всех  $0 < l < n$  и  $0 < k < m$  соответственно, однако процесс сходимости решений двух моделей весьма затруднен из-за комплекса вышеназванных причин.

В качестве иллюстрации на рисунке 3 приведены в сопоставлении с экспериментальными данными [6] основные компоненты векторов решений моделей 3 и 4 при достаточно большом числе стадий  $M$ . Поэтому далее представляется важным проанализировать адекватность модели на основе ОДУ в контексте ее использования для описания лабораторных данных [6] при разумном количестве

стадий или (в методических целях) при их полном отсутствии. Результат эксперимента, в котором полагалось  $M = 2$  или  $3$ , свидетельствует о том, что модель 4 может описывать условия лабораторного эксперимента [6] с точностью около 20 %. При этом для лучшего согласия с экспериментом может потребоваться корректировка значений параметров, априори настроенных на модель 3 с запаздыванием, однако вероятен и отрицательный результат перенастройки. Наиболее проблемным оказался вариант с отсутствием стадий: погрешность по двум из трех представленных на рисунке 3 параметрам состояния системы приближается к 50 %, не отражая при этом реальную динамику уровней Sirt1 и Bax. Поэтому вопрос о работоспособности «бесстадийного» варианта модели 4 остается открытым для пользователя, требуя нового раунда решения задачи идентификации модели на основе ОДУ.



**Рис. 2.** а) динамика системы  $p53$ – $Wip1$ – $miR16$  в раковых клетках с  $p53$  дикого типа под влиянием гамма-облучения. Линии: немаркированные – модель 1, маркированные – модель 1а, штриховые – модель 2; квадраты – эксперимент [5]; б) погрешность «предельного» перехода  $\varepsilon_{lim} = \varepsilon_q$  (1–3) и  $\varepsilon_{lim} = \delta_q(4)$ , пунктир –  $\varepsilon_{lim} = M^{-1}$ . Линии: 1 –  $q = 1$  ( $p53$ ), 2 –  $q = 2$  ( $Wip1$ ), 3 –  $q = 3$  ( $miR16$ ); в) модель 4. Динамика характеристик «промежуточных» стадий  $x_k$ : 1 –  $M = 32$ , 2 –  $M = 132$ , 3 –  $M = 532$ ; пунктиры –  $k = 2$ , сплошные –  $k = M - 1$



**Рис. 3.** Активация пути  $p53$ , ассоциированная с ранними признаками болезни Альцгеймера при синдроме Дауна. Модель 3 – маркированные линии; квадраты – эксперимент [6]. Модель 4: немаркированные линии –  $M = 232$ , пунктиры –  $M = 2$ , штрихпунктирные –  $M = 3$ , штриховые –  $M = 0$ ;  $M = n = t$

Поведем итог. Как и ожидалось, вычислительные эксперименты показали, что с нарастанием сложности математического представления биологических процессов возрастает сложность решаемой задачи как в части поиска структуры соответствующих друг другу систем ОДУ и систем уравнений с запаздыванием, так и в численной реализации «предельного» перехода. Тем не менее на примере моделирования сети  $p53$  продемонстрирован ряд существенных признаков связи двух постановок задач в виде «предельного» перехода. Одновременно предпринята попытка предложить в качестве альтерна-

тивы модели с несколькими запаздывающими аргументами весьма близкую по свойствам модель на основе ОДУ с разумным числом гипотетических «промежуточных» стадий, обеспечивающих достаточную близость к экспериментальным временным рядам. Это открывает возможности для использования в практических расчетах обеих постановок задачи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лихошвай В. А., Фадеев С. И., Демиденко Г. В., Матушкин Ю. Г. Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления. *Сиб. журн. индустр. математики*. 2004;7(1):73–94.
2. Фадеев С. И., Лихошвай В. А., Штокало Д. Н., Королев В. К. Об исследовании математических моделей матричного синтеза нерегулярных полимеров ДНК, РНК и белков. *Сиб. электронные матем. изв.* 2010;7:467–475.
3. Воропаева О. Ф., Сенотрусова С. Д., Шокин Ю. И. Применение минимальных математических моделей динамики сигнального пути p53 — микроРНК к анализу лабораторных данных. *Вычислительные технологии*. 2020;25(6):4–49. DOI: 10.25743/ICT.2020.25.6.002.
4. Voropaeva O., Senotrusova S. On the Implementation of the System-Biological Approach in Modeling the Functioning of Degenerative Diseases Biomarkers. *2023 Applied Mathematics, Computational Science and Mechanics: Current Problems (AMCSM)*. Voronezh, Russian Federation. 2023:1-7. DOI: 10.1109/AMCSM59829.2023.10526198.
5. Zhang X., Wan G., Mlotshwa S. et al. Oncogenic Wip1 Phosphatase is Inhibited by miR-16 in the DNA Damage Signaling Pathway. *Cancer Research*. 2010;70(18):7176–7186. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0697.
6. Lanzillotta C., Baniowska M. R., Prestia F. et al. Shaping Down Syndrome Brain Cognitive and Molecular Changes Due to Aging Using Adult Animals from the Ts66Yah Murine Model. *Neurobiol Dis.* 2024;196:106523. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106523.