

ИГРОВЫЕ МОДЕЛИ РЕГУЛЯЦИИ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА И ИХ АНАЛИЗ. II¹

Аннотация. Построены и обоснованы математические модели механизмов адаптации организма к кислородной недостаточности, возникающей в организме в условиях высокогорья и при интенсивной работе. Проведен компьютерный анализ совместного функционирования систем дыхания, кровообращения, теплообмена и иммунного отклика на вирусное заболевание с целью выяснения природы межсистемных механизмов взаимодействия функциональных систем организма в экстремальных условиях среды.

Ключевые слова: математическое моделирование, оптимальное регулирование, функциональные системы дыхания, кровообращения, теплообмена, механизмы адаптации к кислородной недостаточности, иммунный отклик.

ВВЕДЕНИЕ

В первой части настоящей статьи [1] предлагались и обосновывались математические модели оптимальной регуляции систем дыхания, кровообращения, теплообмена и эритропоза, с помощью которых было найдено компромиссное разрешение конфликтных ситуаций, возникающих как внутри функциональной системы, так и между системами при обеспечении безопасной жизнедеятельности в экстремальных условиях среды обитания. При построении моделей использовались научные подходы, изложенные в работах Ф. Гродинца [2], А. Гайтона [3], Н.М. Амосова [4], В.Н. Новосельцева [5], И.И. Ермаковой [6] и др.

В настоящей части рассмотрен игровой подход к построению моделей механизмов регуляции состояния организма, применяющийся к системе адаптации к кислородной недостаточности и исследованию иммунного отклика на вирусные заболевания. Как и в предыдущей части статьи, математические модели механизмов взаимодействия функциональных систем при возмущении процессов привязаны к модели системы дыхания и кровообращения — основной функциональной системы организма, обеспечивающей его безопасную жизнедеятельность. При исследовании использована простейшая математическая модель иммунного отклика на вирусные заболевания Г.И. Марчука [7] и результаты научных исследований его учеников [8, 9].

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ К СРЕДЕ В ЭВОЛЮЦИОННЫХ СИСТЕМАХ ОРГАНИЗМА

Приспособление системы к изменяющимся условиям функционирования является важнейшим свойством эволюционных систем живой природы, которое необходимо учитывать при построении математических моделей дыхания, кровообращения и теплообмена. Поэтому эти фундаментальные системы представлены как регулируемые динамические системы, а задача определения значений регулируемых параметров при внешних и внутренних возмущениях среды сформулирована как задача оптимального управления ими. Безусловно, при такой математической постановке задачи можно считать, что \dot{V} , Q , Q_{t_i} , μ_{t_i} — регулирующие параметры в системах, являются аддитивным практически мгновенным ответом на изменение условий функционирования организма. Эритропоз также является механизмом адаптации организма к возмущающим воздействиям среды, однако

¹ Начало см. в № 1, 2014.

его запуск, как показывают экспериментальные наблюдения, происходит спустя некоторое время после начала воздействия возмущений, причем они либо периодически повторяются, либо влияют на организм постоянно на протяжении определенного периода времени.

Далее рассмотрен механизм адаптации, способствующий стабилизации состояния организма к измененным условиям функционирования, а именно гипометаболизм [10], характеризующийся по сравнению с нормой сниженной скоростью утилизации кислорода в тканях. Поскольку в настоящей статье речь пойдет об обосновании математических моделей, напомним, что для подтверждения их адекватности реальным процессам, которые они отображают, необходимо чтобы выполнялись следующие условия:

- существование единственного решения задачи Коши для систем уравнений (1)–(20), (31)–(37) из [1] на всем временном интервале моделирования;
- согласно природе физических величин парциальные давления и напряжения газов, как и температура тела, должны быть неотрицательными и ограниченными сверху;
- асимптотическая устойчивость стационарных решений систем уравнений;
- существование решения задачи оптимального регулирования системами дыхания, кровообращения и теплообмена для приведения возмущенных систем в равновесное состояние.

Покажем, что единственное положительное и ограниченное сверху решение рассматриваемых систем дифференциальных уравнений существует, когда

$$\lim_{P_1 \rightarrow +0} \eta = 0, \quad (1)$$

$$\lim_{P_{1ct_i} \rightarrow +0} \eta_{ct_i} = 0, \quad (2)$$

$$\lim_{P_{1t_i} \rightarrow +0} q_{t_i} = 0, \quad \lim_{P_{1t_i} \rightarrow +0} \dot{q}_{1t_i} = 0 \quad (3)$$

для всех тканевых регионов t_i .

Соотношение (14) из [1] для функции η гарантирует выполнение условий (1), (2). Выполнение условий (3) необходимо требовать. Однако (3) отображает проявление гипометаболизма: на монотонно убывающих последовательностях напряжений кислорода в тканях, стремящихся к $+0$, скорости утилизации кислорода в них должны образовываться монотонно убывающие последовательности, предельное значение которых $+0$, причем таким образом, что и последовательность значений производной \dot{q} также имеет своим пределом $+0$.

Требование выполнения условий (3) может восприниматься физиологами неоднозначно. Действительно, для любого вида деятельности необходимы затраты энергии. Энергия — физическая величина и в организме человека она выделяется при биохимических процессах, неотъемлемой частью которых является окисление энергетического субстрата. Каждый вид деятельности определенной интенсивности требует соответствующего постоянного количества энергии, поэтому скорость утилизации кислорода при окислении должна быть постоянной независимо от того, какие запасы кислорода имеются в тканевом резервуаре и в омывающей его крови. Известно, что напряжение кислорода в структурах организма величины неотрицательные

$$0 \leq P_{1ct_i} < P_{1a} < P_1. \quad (4)$$

Кроме того, $P_1(h)$ — функция убывающая (h — высота над уровнем моря), и в условиях высокогорья содержание кислорода в воздухе составляет от 20

до 40 % значения барометрического давления на уровне моря. Если величина q_{1t_i} постоянна и выполняются условия (4) на высокогорье (и не только) может наступить момент времени τ^* , когда

$$P_{1t_i}|_{\tau^*} = 0 \text{ и } \left. \frac{dP_{1t_i}}{d\tau} \right|_{\tau^*} < 0. \quad (5)$$

Это возможно при

$$\frac{q_{1t_i}}{D_{1t_i} S_{t_i}} > P_{1ct_i}. \quad (6)$$

Условия (5), (6) свойственны для высокогорья и непосильных для нетренированного организма физических нагрузках. Тогда P_{1t_i} переходит в область отрицательных значений (согласно математической модели), что недопустимо с точки зрения физики процесса, а с точки зрения математического моделирования — некорректно. Следовательно, (3) является условием адаптации модели процесса, а гипометаболизм — механизмом, необходимым для безопасной жизнедеятельности организма человека. При этом естественно предполагать, что $q_{1t_i}(\tau)$ — функция от P_{1t_i} либо от P_{1ct_i} (11) из [1]. Данная функция может быть как линейной, так и нелинейной. Эта зависимость не установлена. Однако известно, что большинство соотношений для биохимических и биофизических параметров имеют вид S -кривых, одна из которых описывает функции η — степени насыщения гемоглобина кислородом. В частности, для моделирования поведения параметров ферментативной кинетики используется принцип моделирования Михаэлиса–Ментен

$$x = \frac{c}{k + c}, \quad (7)$$

где x — величина параметра, c — концентрация фермента, а k — некоторая константа. Поэтому в математическую модель системы дыхания введено соотношение

$$q_{1t_i}(\tau) = q_{1t_i}^0 \left(\frac{\eta_{ct_i}(\tau)}{\eta_{ct_i}^0(\tau)} \right), \quad (8)$$

где $q_{1t_i}^0$ — скорость утилизации кислорода для заданного уровня рабочей нагрузки в нормальных, комфортных условиях для организма; $\eta_{1ct_i}^0(\tau)$ — степень оксигенации гемоглобина. Функция $q_{1t_i}(\tau)$, заданная соотношением (7), (8), удовлетворяет условиям (3) и с ее введением в математическую модель системы дыхания и кровообращения задача прогнозирования функционального состояния человека в измененных условиях жизнедеятельности становится корректной.

Динамика изменений скорости утилизации кислорода в различных условиях среды в соответствии с (8) показана на рис. 1–3, из которых следует что даже в нормальных условиях небольшое изменение исходного состояния приводит к снижению общего потребления кислорода $\sum q_{t_i}$ от 4,3 до 4,2848 мл/с, в условиях высокогорья ($B_0 = 620$ мл рт.ст.) — до 4,12 мл/с, при компенсации регуляторными механизмами (при $V_{\text{вдох}} = 800$, q_t до 5,3 мл/с, $Q = 170$ мл/с) происходит значительное снижение общего потребления кислорода.

Компьютерный анализ модели при условии, что в дыхательной смеси всего 10 % O_2 , а также с учетом влияния реакций систем регуляции (изменения \dot{V} , Q , Q_{t_i}), показывает, что на пятой минуте переходного периода устанавливаются такие кислородные режимы:

- при $q = 0,258$ мл/с = const устанавливаются значения

$$P_{1A} = 45 \text{ мл рт.ст.}, P_{1a} = 45 \text{ мл. рт.ст.}, P_{1t}(\text{мозг}) = 31 \text{ мл рт.ст.},$$

$$P_{1t}(\text{сердце}) = 27 \text{ мл рт.ст.}, P_{1t}(\text{скелетные мышцы}) = 27 \text{ мл рт.ст.};$$

- при q_{1t_i} , меняющемся в соответствии с (8), устанавливаются значения

$$P_{1A} = 48 \text{ мл рт.ст.}, P_{1a} = 47 \text{ мл рт.ст.}, P_{1t}(\text{мозг}) = 32 \text{ мл рт.ст.},$$

$$P_{1t}(\text{сердце}) = 28 \text{ мл рт.ст.}, P_{1t}(\text{скелетные мышцы}) = 30 \text{ мл рт.ст.}$$

q_1 достигает уровня 0,231 мл/с.

Приведенные результаты свидетельствуют, что гипометаболизм — один из

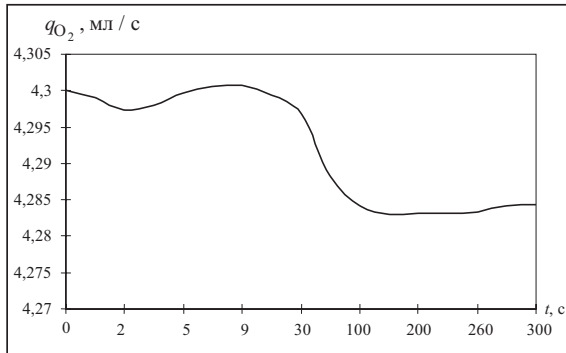


Рис. 1. Динамика скорости утилизации кислорода в организме в норме

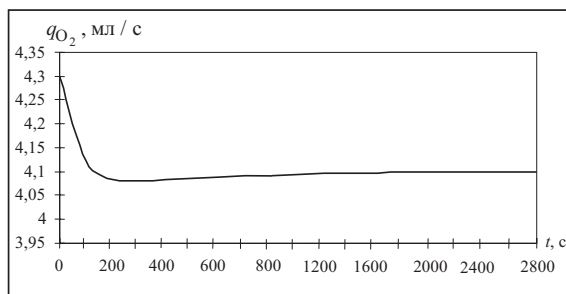


Рис. 2. Динамика скорости утилизации кислорода при гипоксии без компенсации

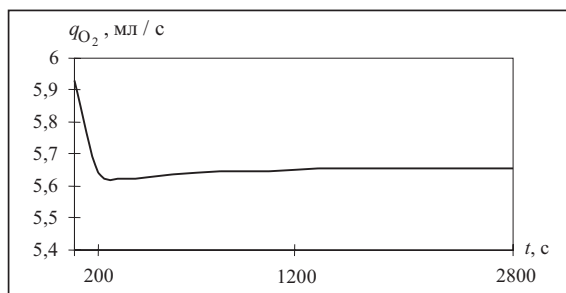


Рис. 3. Динамика скорости утилизации кислорода при гипоксии

мощных механизмов адаптации функционального состояния организма на высокогорье. Результаты компьютерных исследований математических моделей при более жестких условиях (4–6 % O_2) показывают, что $q_{1t_i}(\tau)$ в соответствии с (8) должна существенно снижаться, а это означает, что организм в таких условиях не может выполнять интенсивной работы без компенсационной помощи извне.

Гипометаболизм развивается в организме при периодическом либо постоянно действующем возмущении динамической системы дыхания и кровообращения.

Известно, что при утилизации кислорода в ткани освобождается не только энергия, необходимая для осуществления непосредственных функций органа и ткани, но и другие виды энергии, прежде всего тепловая. Поэтому будем считать, что

$$q_{1t_i} = q_{1t_i}^{av} + q_{1t_i}^h, \quad i = \overline{1, m}, \quad (9)$$

где $q_{1t_i}^{av}$ — составляющая скорости утилизации кислорода, которая обеспечивает выполнение функции ткани, $q_{1t_i}^h$ —

ее тепловая составляющая.

Большинство специалистов считает, что $q_{1t_i}^{av} = \text{const}$ для каждого отдельного вида деятельности определенной интенсивности. (С утверждающими это физи-

ками можно согласиться. Однако, как показано выше, $q_{1t_i}^h$ в определенных условиях жизнедеятельности должна изменяться.) При этом за счет лучшей организации функции составляющую $q_{1t_i}^h$ можно существенно уменьшить. Поэтому для математического моделирования примем соотношение

$$q_{1t_i}^h(\tau) = q_{1t_i}^{h_0} + q_{1t_i}^{h_0} e^{-\mu\tau}, \quad (10)$$

где $q_{1t_i}^{h_0}$ — величина, необходимая для поддержания теплового баланса; $q_{1t_i}^{h^0}$ — составляющая скорости утилизации кислорода, которая использовалась для производства тепла в неадаптированном к нагрузкам организме; μ — индивидуальный коэффициент адаптации. Предположим, что μ является функцией от η_{ct_i} в устойчивом стационарном режиме организма в результате адаптации к гипоксии. В этом случае (9) и (10) можно использовать для уточнения (8) в математической модели.

Компьютерный анализ показывает, что второе слагаемое в (10) уменьшается при адаптации организма к гипоксии в условиях высокогорья и при физической нагрузке, следовательно, уменьшается общая скорость утилизации кислорода во всем организме. Механизмы активной регуляции в соответствии с предложенной схемой самоорганизации систем дыхания, кровообращения и теплообмена отреагируют на это уменьшением q , а также величин Q и \dot{V} . В соответствии со значениями q_{1t_i} , $i = 1, m$, произойдет перераспределение системного кровотока между органами и тканями. Очевидно, что такой механизм адаптации позволит снизить усилия механизмов регуляции и расширить их ресурсы.

Отметим, что введенные в математическую модель самоорганизации основной функции системы дыхания, кровообращения и теплообмена соотношения (9) и (10) относятся к системному уровню описания функций систем организма при кислородной недостаточности и не расшифровывают структуру информационного обеспечения процесса включения активных и пассивных регуляторов основной функции. Дальнейшие исследования физиологов могут раскрыть природу этих механизмов на клеточном и молекулярном уровне.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ИНФЕКЦИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МОДЕЛЯМИ СИСТЕМ ДЫХАНИЯ, КРОВООБРАЩЕНИЯ И ТЕПЛООБМЕНА

Для анализа взаимодействия модели иммунного ответа с описанными выше моделями рассмотрим простейшую модель иммунитета, предложенную Г.И. Марчуком, в которой фазовыми переменными являются:

- концентрация патогенных размножающихся антигенов $V(\tau)$;
- концентрация плазматических клеток $C(\tau)$ — популяций носителей и продуцентов антител (иммунокомпетентные клетки и иммуноглобулинопродуценты);
- концентрация антител $F(\tau)$ — субстратов иммунной системы, которые нейтрализуют антигены (иммуноглобулины, рецепторы клеток);
- относительная характеристика $m(\tau)$ пораженного органа.

Динамика процесса инфекционного заболевания представлена Г.И. Марчуком в [7] системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dv}{d\tau} = (\beta - \gamma F)v, \quad (11)$$

$$\frac{dC}{d\tau} = \alpha F(\tau - \tau^*)v(\tau - \tau^*) - \mu_C(C - C^*), \quad (12)$$

$$\frac{dF}{d\tau} = \rho C - (\mu_t + n\gamma v)F, \quad (13)$$

$$\frac{dm}{d\tau} = \sigma v(1-m) - \mu_m m, \quad (14)$$

где β — коэффициент размножения антигенов; C^* — постоянный уровень плазматических клеток в здоровом организме; t^* — время формирования каскада плазматических клеток; α — коэффициент, учитывающий вероятность встречи антиген-антитела; μ_C — коэффициент, обратный времени жизни клеток; ρ — скорость продуцирования антител одной плазматической клеткой; μ_t — коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антитела.

Если M — характеристика здорового органа (масса или размер), а M' — характеристика здоровой части пораженного органа, то

$$m = 1 - \frac{M'}{M} \quad (15)$$

будет относительной характеристикой пораженного органа-мишени. Множитель $(1-m)$ в (14) определяет воздействие антигенов на еще не пораженную часть органа-мишени. Уменьшение этой величины происходит за счет восстановительной способности организма с коэффициентом μ_m — скоростью восстановления массы пораженного органа.

Очевидно, что патологические состояния, развивающиеся в организме при инфекционном заболевании, контролируемом иммунной системой, могут рассматриваться как возмущение при моделировании системы кровообращения, а также, что изменение объемной скорости крови через орган-мишень влияет на ход инфекционного заболевания. Поэтому естественно предположить, что σ и μ_m являются функциями от Q_{t_k} . Однако динамика объемной скорости тканевого кровотока непосредственно связана с изменениями фазового портрета состояния системы дыхания и кровообращения. Рассматривая совместное моделирование систем дыхания, кровообращения и иммунной системы и их регулирование, необходимо добавить в критерий качества регуляции (23) из [1] в подынтегральное выражение член

$$\rho_{\eta_k} f_k^2(m(\tau), V(\tau)), \quad (16)$$

где ρ_{η_k} — коэффициент, характеризующий степень влияния моделируемого типа заболевания на уровень газового гомеостаза. Используемая в (16) функция $f_k(m, V)$ определяет степень поражения органа-мишени в текущий момент и в контрольных расчетах имеет вид $f_k(m, V) = a_k m + b_k v$.

Влияние иммунной системы на систему дыхания и кровообращения очевидно. Можно предположить, что течение энергетических процессов в тканях органа-мишени обеспечивается только его непораженной частью. В этом случае масса метаболизирующей части органа будет определяться формулой

$$v_{t_k}(\tau) = v_{t_k}^0 (1 - m(\tau)), \quad (17)$$

где $v_{t_k}^0$ — общая масса (объем) тканей здорового органа.

В определении взаимовлияния иммунной системы и систем дыхания и кровообращения важен показатель скорости утилизации кислорода q_{1t_k} в тканевом резервуаре t_k . Изменение величины q_{1t_k} приводит к мгновенному изменению величины Q_{t_k} , а это в свою очередь ведет к изменению всех входящих параметров в уравнении модели иммунного ответа.

Рассмотрим два варианта влияния заболевания на энергетический обмен в органе-мишени. Первый связан с предположением, что q_{1t_k} не зависит от степени поражения клеток, т.е. непораженные клетки возмещают метаболические функции пораженных без дополнительных энергозатрат. Второй — с предполо-

жением, что единица массы непораженной части органа-мишени не изменяет своей скорости утилизации кислорода при метаболизме, тогда

$$q_{1t_k} = q_{1t_k}^0 (1 - m(\tau)) \quad (18)$$

и соответственно

$$q_{2t_k}(\tau) = \sigma_{t_k} q_{1t_k}(\tau), \quad (19)$$

где $q_{1t_k}^0$ — скорость утилизации O_2 в нормально функционирующем органе,

σ_{t_k} — дыхательный коэффициент.

Математическое моделирование взаимного влияния иммунной системы и систем дыхания и кровообращения позволяет прогнозировать течение инфекционного заболевания с учетом возмущенных реакций на него систем дыхания и кровообращения и необходимой регуляторной его коррекции.

Рассмотрим влияние температурных режимов организма на динамику иммунного ответа. В [8, 9] предложено в простейшую модель динамики инфекционного заболевания ввести уравнение относительно температуры T внутренней сферы (ядра) организма:

$$\frac{dT_{t_k}}{dt} = K_T (Fv - (Fv)^*) \chi(Fv - (Fv)^*) - \mu_T (T_{t_k} - T_{t_k}^*), \quad (20)$$

где K_T, μ_T — коэффициенты, Fv — концентрация комплексов, $(Fv)^*$ — предельно допустимая концентрация комплексов, $T_{t_k}^*$ — нормальная температура ядра, χ — функция Хевисайда. Естественно, при этом необходимо коэффициенты в модели (11)–(19) представить как функции, зависящие от T_{t_k} :

$$\bar{\beta}(T_{t_k}) = \frac{\bar{\beta}(T_{t_k}^*)}{1 + \alpha_{T_k} (T_{t_k} - T_{t_k}^*)}, \quad (21)$$

$$\bar{\alpha}_{T_k} = \bar{\alpha}(T_{t_k}^*) [1 + b_{T_k} (T_{t_k} - T_{t_k}^*)], \quad (22)$$

где $\bar{\beta}(T_{t_k}^*) = \bar{\beta}$, $\bar{\alpha}(T_{t_k}^*) = \bar{\alpha}$, $\alpha_{T_k}, \beta_{T_k}$ — коэффициенты. Согласно этим соотношениям принято, что повышение температуры T_{t_k} снижает темп размножения вирусов (β) и способствует стимуляции иммунной системы (α). Отметим, что соотношения (20)–(22) необходимо использовать в модели дыхания, кровообращения и теплообмена [1].

Введение (21) в модель обусловило коррекцию критерия качества (39) из [1] за счет введения в подынтегральное выражение слагаемого (16).

Зависимость основных параметров иммунной системы от величины объемной скорости кровотока в органе-мишени, а также от температурных режимов ядра имитировалась введенной коррекцией (21) и соотношениями, предложенными И.Б. Погожевым в [9]:

$$\beta = \bar{\beta} \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^2, \quad \gamma = \bar{\gamma} \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^5, \quad \alpha = \bar{\alpha} \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^5, \\ \rho = \bar{\rho} \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^2, \quad \mu_C = \bar{\mu}_C \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^2, \quad \mu_f = \bar{\mu}_f \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^2, \quad (23)$$

$$\sigma = \bar{\sigma} \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^2, \quad \mu_M = \bar{\mu}_M \left(\frac{Q_{t_k}}{Q_{t_k}^0} \right)^2,$$

где $Q_{t_k}^0$ — объемная скорость кровотока через орган-мишень в здоровом организме. На рис. 4, 5 приведены результаты вычислительных экспериментов, которые характеризуют поведение основных параметров иммунной системы за время t и в зависимости от $n_k = Q_{t_k} / Q_{t_k}^0$.

В описанных вычислительных экспериментах количество антител, необходимых для нейтрализации одного вируса, равно 10; t_C — время формирования каскада плазмоклеток, определяется соотношением $t_C = \bar{t}_C / n_k^2$, где $\bar{t}_C = 0,5$ суток. Функция $\xi(m)$, $0 \leq \xi(m) \leq 1$, характеризующая степень поражения нормального функционирования иммунной системы вследствие значительного поражения органа-мишени, представлялась, как и в [9], в виде

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & m \leq m^*, \quad m^* = 0,1, \\ \frac{1-m}{1-m^x}, & m > m^*, \quad m^* = 0,1, \end{cases} \quad (24)$$

где m^* — уровень поражения органа-мишени, при котором начинается снижение активности иммунной системы.

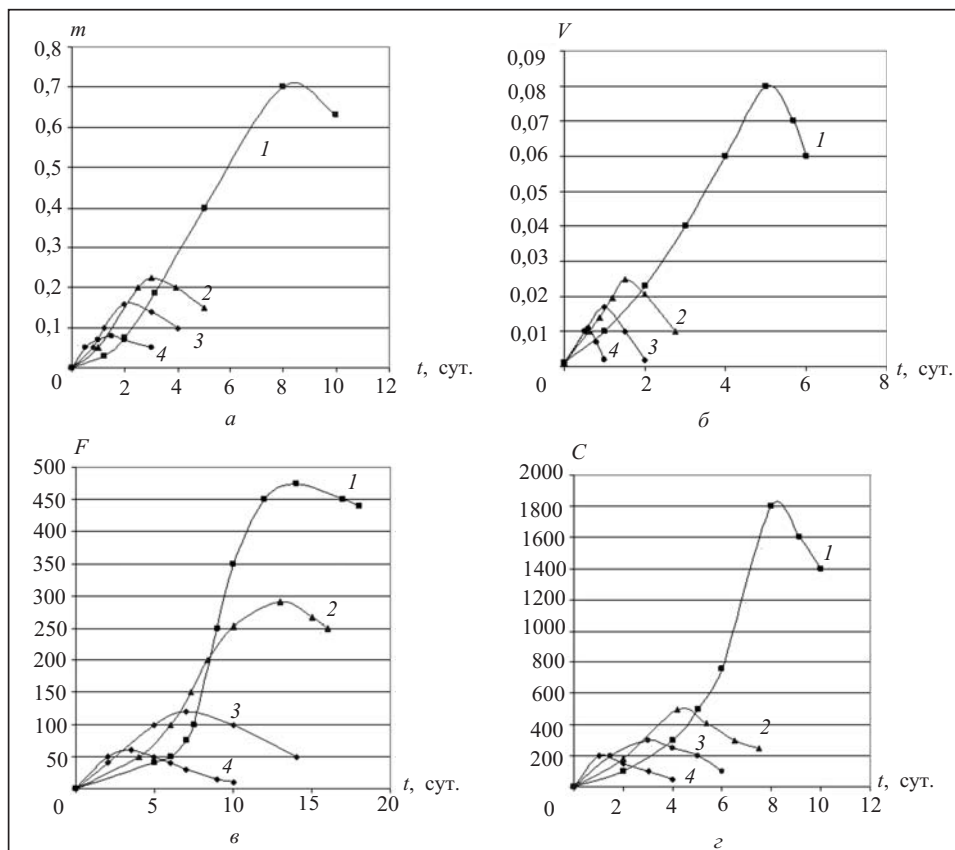


Рис. 4. Графики зависимости динамики: а — при $m(t)$, б — при $V(t)$, в — при $F(t)$, з — при $C(t)$ при различных условиях кровообращения в капиллярах органа-мишени при $n_{t_k} = 0,5$ (кривая 1), $n_{t_k} = 0,9$ (2), $n_{t_k} = 1,4$ (3) $n_{t_k} = 1,5$ (4)

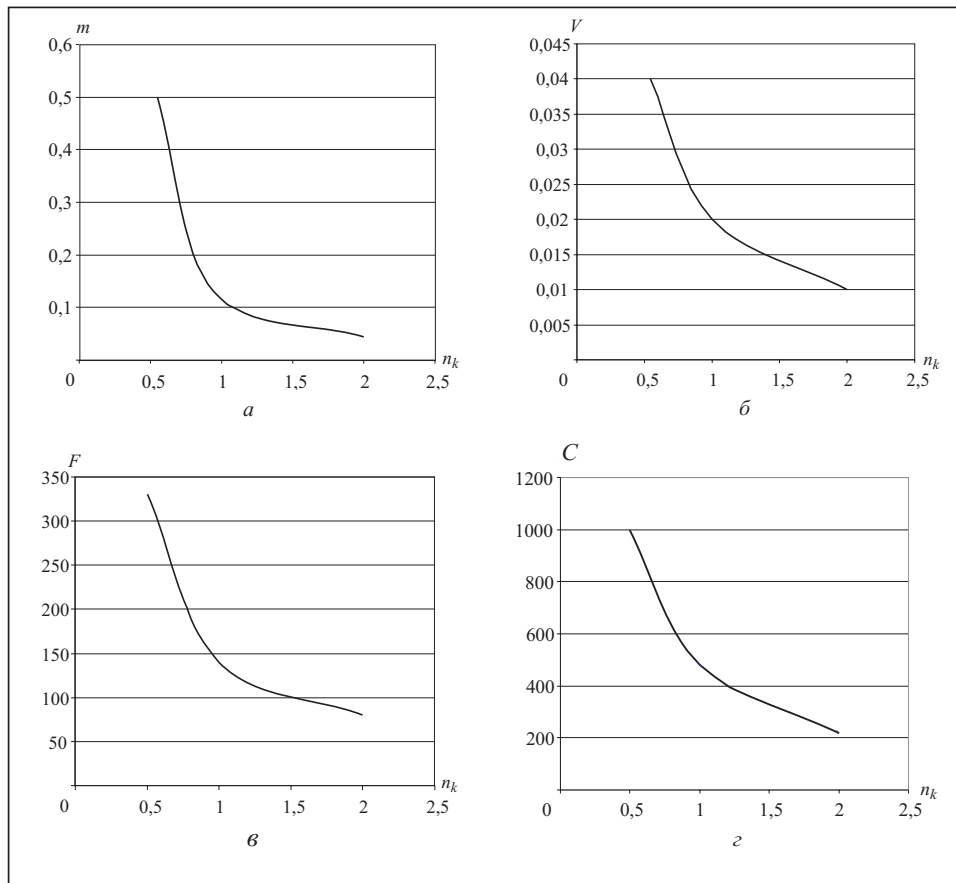


Рис. 5. Графики зависимости изменений m — относительной характеристики пораженного органа (а); V — концентрации патогенных антигенов (б); F — концентрации антител (в), C — концентрации плазматических клеток (г) от кровотока через капилляры органа-мишени при заданных начальных условиях развития инфекционного заболевания

Энергообмен в организме соотношениями (18), (19) определялся степенью его поражения m . Формула (24) показывает, что если $m \leq m^*$, то можно считать, что энергообмен происходил нормально, в противном случае снижается скорость окислительных процессов в соответствии с (18). Однако снижение q_{1t_k} может и должно вызывать согласно (23) снижение величины объемной скорости кровотока Q_{t_k} , что не улучшает состояние организма при вирусном заболевании. Обеспечить необходимое возрастание Q_{1t_k} можно с помощью сформулированных математических моделей, существенно увеличив приоритетные коэффициенты ρ_{4k} в (16), а также λ_{t_k} и ω_{t_k} в (39) из [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные в работе математические модели внутрисистемных и межсистемных механизмов взаимодействия функциональных систем организма и программные средства для их компьютерного анализа [11, 12] используются для прогнозирования состояния организма в экстремальных условиях высокогорья и при его патологических возмущениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гальчина Н. И., Онопчук Ю. Н., Портниченко В. И., Семчик Т. А. Игровые модели регуляции основных функциональных систем организма и их анализ. I // Кибернетика и системный анализ. — 2014. — 50, № 1. — С. —
2. Гродинз Ф. Теория регулирования и биологические системы. — М.: Мир, 1966. — 315 с.
3. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция. — М.: Медицина, 1969. — 472 с.
4. Амосов Н. М. Регуляция жизненных функций и кибернетика. — Киев: Наук.думка, 1964. — 116 с.
5. Новосельцев В. Н. Теория управления и биосистемы. — М.: Наука, 1978. — 319 с.
6. Ермакова И. И. Математическое моделирование процессов терморегуляции у человека. — М.: ВИНТИ, 1987. — 137 с.
7. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М.: Наука, 1991. — 304 с.
8. Асаченков А. Л. Простейшая модель влияния температурных реакций на динамику иммунного ответа // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. — Новосибирск: Наука, 1982. — С. 40–43.
9. Погожев И. Б. Анализ движений взаимодействующих частиц в жидких средах организма. Математическое моделирование в иммунологии и медицине. — М.: ВИНТИ, 1986. — С. 35–58.
10. Грабова Н. И., Онопчук Ю. Н., Портниченко В. И. Математические модели гипометаболизма как механизма стабилизации функционального состояния человека // Компьютерная математика. — 2007. — № 1. — С. 120–129.
11. Онопчук Ю. Н., Мисюра А. Г. Методы математического моделирования и управления в теоретических исследованиях и решении прикладных задач медицины и физиологии // Спортивная медицина. — 2008. — № 1. — С. 181–188.
12. Аралова А. А., Аралова Н. И., Белошицкий П. В., Онопчук Ю. Н. Автоматизированная информационная система функциональной диагностики альпинистов // Там же. — 2008. — № 1. — С. 163–169.
13. Онопчук Ю. Н., Грабова Н. И. Математическое моделирование гипоксии при анемии // Компьютерная математика. — 2007. — № 1. — С. 113–121.
14. Гарашенко Ф. Г., Грабова Н. И., Лановенко И. И. Об одном механизме авторегуляции процесса дыхания в организме и его математической модели // Теория оптимальных решений. — 2008. — № 7. — С. 139–145.

Поступила 14.06.2013