

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ МЕГАСИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Р.Д. Григорян<sup>2</sup>, Е.Г. Лябах<sup>1</sup>, П.Н. Лиссов<sup>2</sup>, И.И. Дериев<sup>2</sup>,  
Т.В. Аксенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Международный научно-учебный центр информационных технологий  
и систем НАН Украины и МОН Украины*

<sup>2</sup>*Институт программных систем НАН Украины*

Представлена концепция функционирования энергетической мегасистемы ЭМС, поддерживающей борьбу клетки с дефицитом АТФ в организме. Определены необходимые условия работы ЭМС: а) наличие отрицательных обратных связей между клетками с энергетическим дефицитом и регуляторами материального снабжения клеток; б) существование неких низкомолекулярных химических агентов, диффундирующих из клеток с энергетическим дефицитом в околкеклеточное пространство и в кровь для обратной связи с организмом. Приведена математическая модель работы внутриклеточных механизмов, которые обеспечивают баланс энергии в условиях продолжительного дефицита АТФ вследствие локальной циркуляторной гипоксии.

Запропоновано концепцію функціонування енергетичної мегасистеми ЕМС, підтримуючої боротьбу клітини з дефіцитом АТФ в організмі. Визначено необхідні умови роботи ЕМС: а) наявність негативних зворотних зв'язків між клітинами з енергетичним дефіцитом і регуляторами матеріального постачання клітин; б) існування деяких низкомолекулярних хімічних агентів, дифундує з клітин з енергетичним дефіцитом у навколишній простір і в кров для зворотного зв'язку з організмом. Наведено математичну модель роботи внутрішньоклітинних механізмів, що забезпечують баланс енергії в умовах тривалого дефіциту АТФ внаслідок локальної циркуляторної гіпоксії.

### ВВЕДЕНИЕ

Николай Михайлович Амосов в своей профессиональной деятельности проявлял большой интерес к организму человека и работе его физиологических систем. Расценивая математическое моделирование как мощный метод исследования сложных систем, он поставил задачу разработать математическую модель внутренней сферы человека, которая включала бы модели сердца, кровообращения, их нервной регуляции, внешнего дыхания, тканевого метаболизма, терморегуляции, водно-солевого обмена и транспорта кислорода в тканях. Были сформулированы условия работы организма и требования совместимости разрабатываемых моделей для комплексных исследований. Это знаменовало начало изучения взаимосвязанных физиологических систем в норме и патологии. Созданные модели, полезные для решения многих задач, не объясняли, как организм в целом работает на больших отрезках времени. Традиционный феноменологический подход не связывал изучение функции с глубинными процессами на биохимическом уровне. Поэтому впоследствии Н.М. Амосов высказал идею о переходе к изучению биохимических и молекулярных процессов в организме с использованием того же метода — математического

моделирования, что должно было стать следующим этапом изучения физиологических систем. Отметим, что эту стратегию изучения целостного организма Н.М. Амосов предложил на рубеже 70-80-х гг. Почти через 20 лет к такому же выводу пришло международное научное сообщество: в 1997 г. был основан международный проект «Физиом» (IUPS Physiome), который действует и поныне.

Данная работа как развитие идей Н.М. Амосова посвящена принципам интеграции в работе организма, которые обеспечивает энергетическая мегасистема.

## ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Естественные физико-химические и биотические деструктивные силы спорадически разрушают макромолекулы, являющиеся основой биологической формы материи. Единственный способ продления существования биополимеров — это их адекватная репарация. Для этого необходима энергия. В организмах источником энергии являются макроэрги, гидролитическое расщепление которых высвобождает энергию химической связи. Наиболее важным из макроэргических соединений является молекула АТФ ( $C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$ ). В аэробных клетках АТФ синтезируется двумя способами и в разных местах. В цитоплазме происходит анаэробный гликолиз: одна молекула глюкозы ( $C_6H_{12}O_6$ ) взаимодействует с двумя молекулами аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфора, производя по две молекулы АТФ, молочной кислоты и воды. Синтез АТФ в митохондриях осуществляется путем окислительного фосфорилирования молекул АДФ и  $H_3PO_4$ . При этом производится 32 молекулы АТФ. Отсюда видно, что митохондрии, количество которых в каждой клетке переменное и может достигать от сотен до тысяч, являются главными поставщиками энергии для выполнения биологических работ. Клетка не имеет значительных запасов АТФ: они синтезируются по мере их использования. Баланс между средними скоростями синтеза ( $v_s$ ) и расхода ( $v_u$ ) молекул АТФ является необходимым условием здоровья. Проблема в том, что  $v_u$  является стохастической переменной. До сих пор не совсем ясны механизмы поддержания приблизительного равенства  $v_u \approx v_s$  в каждой клетке организма человека. Между тем, значительное количество исподволь развивающихся болезней, отнесенных к классу болезней адаптации и возраста [1, 2], начинаются с хронического дефицита АТФ. Гипоксия и/или гипогликемия, нарушения окислительно-восстановительных процессов в митохондриях ведут к недостатку АТФ, к стагнации метаболизма клетки и к ослаблению ее реагирования на экзогенные и эндогенные перемены. В цикле работ [3–9] нами обосновывались две идеи: 1) ведущая роль в установлении долговременного баланса между  $v_s$  и  $v_u$  принадлежит митохондриям клетки; 2) в организме человека есть пространственно разнесенная функциональная система (названная энергетической мегасистемой (ЭМС) [10–11]), которая ускоряет процесс наращивания митохондриального аппарата клеток, испытывающих хронический дефицит энергии. Мы акцентируем внимание на

закономерностях взаимодействия ЭМС с внутриклеточными механизмами борьбы с дефицитом энергии, так как они являются ключевыми в разработке инновационных технологий диагностики и лечения подобных патологий.

*Цель настоящей статьи* — сформулировать основные положения концепции ЭМС и проблем ее компьютерного моделирования.

## **ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ МЕГАСИСТЕМЫ (ЭМС)**

В статике, при прочих равных условиях,  $v_s$  определяется суммарной площадью ( $S_m$ ) внутренних мембран митохондрий клетки. При продолжительном существовании неравенства  $v_u > v_s$  в цитоплазме накапливаются метаболиты, которые создают отрицательные обратные связи в клетке [7]. В норме итогом работы этих автономных регуляторов является минимизация (в идеале — устранение) нехватки АТФ путем гипертрофии и/или пролиферации митохондрий. Менее ясна динамика подобных перестроек в масштабе организма.

Принцип существования дополнительных механизмов, ускоряющих выход клетки из энергетического кризиса, сыграл поворотную роль в осмыслении закономерностей адаптации организма млекопитающих к экзогенным и эндогенным вызовам [8]. Концепция ЭМС предполагает, что выживание многоклеточных организмов в условиях хронической нехватки энергии определило анатомию и функционирование их органов и систем в процессе эволюции. В результате отбора преимущество получили те организмы, которые быстрее преодолевали энергетический кризис. Хотя функционирование основных компонентов ЭМС достаточно изучено, динамика их взаимодействия не совсем ясна.

В условиях стохастических колебаний  $v_u$  приблизительное равенство  $v_u \approx v_s$  возможно лишь при условии, что существуют некие специальные регуляторы, которые адекватно изменяют  $v_s$ . Это фундаментальное положение требует, чтобы расходуемые материалы в нужном темпе поступали в клетку, независимо от ее локализации в теле.

Пропуская биохимические детали, заметим, что первичными расходными материалами для синтеза АДФ в митохондриях являются углеводы (прежде всего глюкоза крови) и кислород. Следовательно, в зависимости от продолжительности состояния  $v_u > v_s$  обеспечение  $v_u \approx v_s$  может сводиться к решению одной из двух задач. Первая возникает при кратковременной нехватке АТФ. Для ускоренного синтеза дополнительных молекул АТФ в митохондриях необходимо и достаточно увеличить доставку в клетку кислорода и глюкозы без изменений  $S_m$ . Вторая задача возникает при продолжительном существовании дефицита кислорода и/или глюкозы. Решение этой задачи сложнее, поскольку требуется дополнительное наращивание  $S_m$ . А это уже связано с материальным обеспечением биосинтеза митохондрий.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭМС

Чтобы прояснить структуру и роль ЭМС, сравним потенциальные возможности обеспечения  $v_u \approx v_s$  после одинакового прироста  $v_u$  на величину  $\Delta v_u$  в одноклеточном аэробном организме и в клетке, являющейся частью многоклеточного организма человека.

Пусть исходное значение  $v_u = v_{u1}$ , а новое значение  $v_{u2} = v_{u1} + \Delta v_u$ . Предположим, что в обеих клетках исходное значение  $v_{s1}$  обеспечивалось одинаковой исходной величиной площади внутренних мембран  $S_{m1}$ . Тогда  $v_{s1} = k \cdot S_{m1}$ , где  $k$  характеризует эффективность ферментов митохондрий. Если  $k$  константа, то новое значение  $v_{s2} = v_{s1} + \Delta v_u$  получится лишь тогда, когда  $S_m$  увеличится от значения  $S_{m1}$  до значения  $S_{m2}$  так, что  $v_{s2} = k \cdot S_{m2} = v_{u2}$ . Но скорость наращивания  $S_m$  в одноклеточном организме полностью зависит от концентрации нужных материалов в непосредственном окружении. В неблагоприятных условиях темп роста  $S_m$  может оказаться недостаточным для своевременного выхода организма из состояния энергетического кризиса. Такой организм подвержен повышенному риску смерти. Совершенно иными являются условия выхода из энергетического кризиса в клетке, являющейся составной частью многоклеточного организма млекопитающего. Эту новую возможность клетки разберем с помощью концептуальной схемы ЭМС человека, рис. 1.



Рис. 1. Концептуальная схема структуры и функционирования ЭМС человека (объяснения в тексте)

С энергетической точки зрения, каждая клетка организма человека в каждый момент времени либо испытывает дефицит энергии, либо нет. На рис. 1 клетки с нормальным энергетическим снабжением и клетки в состоянии энергодифицита представлены в виде двух виртуальных клеток ВНК и ВКЭД. ВНК — виртуальная нормальная клетка, ВКЭД — виртуальная клетка, испытывающая энергетический дефицит.

В концепции ЭМС есть три принципиальных утверждения: 1) целью ЭМС является ускорение процесса наращивания  $v_c$  в ВКЭД; 2) это ускорение обеспечивается отрицательными обратными связями между ВКЭД и регуляторами органов и систем, снабжающих материально окислительное фосфорилирование в митохондриях ВКЭД; 3) ВКЭД выделяет некие низкомолекулярные химические агенты, диффундирующие через мембраны и поступающие в околочлеточное пространство и в кровь.

Проанализируем эти три утверждения более детально. ЭМС включает десять синергично действующих регуляторных механизмов, чувствительных к концентрации произведенных ВКЭД агентов. Согласно концепции ЭМС, можно выделить десять синергично действующих регуляторных механизмов, чувствительных к концентрации агентов, произведенных ВКЭД. Каждый регуляторный механизм обладает своей характерной мощностью и инерционностью. При энергетическом дефиците не все десять регуляторов обязательно активируются. Активацию того или иного регулятора определяет причина и масштаб нехватки АТФ. Для иллюстрации этого положения вначале рассмотрим случай умеренного и локального дефицита энергии, возникшего из-за циркуляторной гипоксии при окклюзии артериолы. Заметим, что в этом случае очень скоро (за секунды) в клетке начнет расти концентрация АДФ.

Первая реакция ВКЭД на возникшую проблему заключается в активации внутриклеточной обратной связи, ускоряющей синтез АТФ при снижении отношения концентраций АТФ/АДФ [12]. Почти одновременно митохондрии клетки начинают движение к местам (как правило, в направлении околочлеточной мембраны [13]) с большей концентрацией кислорода. Если эти два механизма не в силах устранить нехватку АТФ, специальные факторы, индуцированные гипоксией (HIFs [12]), запускают процесс пролиферации/гипертрофии митохондрий в ВКЭД [12–14]. Мы предполагаем, что дополнительно к этому должны существовать некие, пока еще не идентифицированные химические вещества, которые покидают ВКЭД, доходят до других регулирующих контуров организма и модулируют их поведение, благодаря чему поток кислорода и глюкозы в ВКЭД увеличивается. С повышенным притоком крови возрастает скорость поступления материалов, необходимых для синтеза митохондрий. Математическая модель этого местного механизма выглядит следующим образом:

$$v_c(t) = \alpha \cdot N_{\Sigma}(t),$$
$$v_1(t) = l_1 \cdot S_u(t) \cdot S_{\mu T}(t),$$

$$T_{12} \frac{dv_{12}}{dt} = \frac{l_{12} \cdot C_1(t) \cdot S_{\mu T}(t)}{C_2(t)} - v_{12}(t),$$

$$T_{21} \frac{dv_{21}}{dt} = \frac{l_{21} \cdot C_2(t) \cdot S_{\mu T}(t)}{C_1(t)} - v_{21}(t),$$

$$T_{23} \frac{dv_{23}}{dt} = \frac{l_{23} \cdot C_2(t) \cdot S_{\mu T}(t)}{C_3(t)} - v_{23}(t),$$

$$T_1 \frac{dC_1}{dt} = \begin{cases} \varphi_1, C_{1\min} \leq C_1 \leq C_{1\max}, \\ 0, \end{cases}$$

$$T_2 \frac{dC_2}{dt} = \begin{cases} \varphi_2, C_{2\min} \leq C_2 \leq C_{2\max}, \\ 0, \end{cases}$$

$$T_3 \frac{dC_3}{dt} = \begin{cases} \varphi_3, C_{3\min} \leq C_3 \leq C_{3\max}, \\ 0, \end{cases}$$

$$\varphi_1 = v_1 - v_{12} + v_{21},$$

$$\varphi_2 = q_4 \cdot v_{12} - q_5 \cdot v_{21} - q_6 \cdot v_{23} + q_7 \cdot v_c,$$

$$\varphi_3 = q_8 \cdot v_{23} - q_9 \cdot v_c,$$

$$\frac{d\Psi}{dt} = e_1 \cdot \frac{N_{\Sigma}(t)}{S_u(t)} - e_2 \cdot C_3 - e_3 \cdot S_{\mu T}(t),$$

$$T_4 \frac{dS_{\mu T}}{dt} = d \cdot (\Psi(t) - \Psi_0) - d_1 \cdot S_{\mu T}(t),$$

где  $N_{\Sigma}(t)$  — суммарная нагрузка на клетку,  $S_{\mu T}(t)$  — суммарная площадь внутренних мембран митохондрий,  $C_1, C_2$  и  $C_3$  — концентрации АМФ, АДФ и АТФ соответственно,  $v_c(t)$  — скорость потребления АТФ,  $v_s(t)$  — скорость синтеза АТФ,  $\psi(t)$  — Hif-s,  $v_{12}(t), v_{21}(t), v_{32}(t)$  — скорости взаимных превращений  $C_1(t), C_2(t), T_1, T_2, T_3, T_4, T_{12}, T_{21}, T_{23}$  — постоянные времени, остальные обозначения константы аппроксимации или промежуточные переменные.

Система уравнений является базовой моделью для включения в разрабатываемую нами полную модель ЭМС. В данной статье эта модель будет описана лишь вербально.

Как видно на рис. 1, восемь из десяти регуляторов функционально объединены в три блока.

Один блок охватывает органы, участвующие в потенцировании крови кислородом. Это достигается двумя независимыми путями — увеличением количества эритроцитов крови (эритропоз), увеличением вентиляции легких.

Второй блок способствует потенцированию крови глюкозой и субстратами. Поскольку спорадические приемы пищи также влияют на концентрацию глюкозы в крови, нами разработана модель [15], учитывающая основные закономерности отношений инсулин-глюкоза. Этот аспект моделирования касается лишь случаев мобилизации или запасаания внутренних резервов углеводов. В более широком смысле, модель потенциации крови субстратами должна также учесть поведенческие реакции, направленные на поиск пищи и пополнение необходимыми субстратами извне.

Третий блок объединяет сердечно-сосудистую систему (ССС) и почки. Задача этого блока состоит в обеспечении адекватных кровотоков, снабжающих как ВКЭД, так и ВНК. Такая необходимость возникает по мере расширения области дефицита АТФ. Однако вазодилатация, эффективная при локальном дефиците АТФ, превращается в свою противоположность, когда дефицит энергии приобретает регионарный или глобальный характер. Причиной такой метаморфозы при расширении артериол является падение системного артериального давления. Борьба с этим негативным явлением возможна тремя независимыми путями. Первый из них реализуют почки, где уменьшение скорости реабсорбции первичной мочи в канальцах уменьшает скорость мочеобразования и увеличивает общий объем крови. Второй путь ведет к росту частоты сокращений сердца. Третий путь связан с ростом тонуса сосудов. Заметим, что все перечисленные механизмы также имеют регуляторные входы (на рис. 1 они обозначены короткими стрелками) от других физиологических регуляторов (например, в случае ССС это — барорефлексы, хеморефлексы, гормональные агенты).

Итак, выделенные на рис. 1 справа и в центре два блока обогащают кровь расходными материалами («потенцируют» кровоток), а третий блок обеспечивает транспортировку этих веществ до их конечных потребителей. Чтобы этот механизм работал эффективно как при кратковременных, так и при долговременных проблемах с энергообеспечением клеток, необходима эффективная организация логистики. Она должна перенаправить потенцированную кровь преимущественно к ВКЭД. Локальная вазодилатация обеспечивает лишь часть этого эффекта. Другую ее часть создает сравнительно медленный процесс — ангиогенез. При хроническом дефиците энергии вклад этого медленного механизма существенно возрастает, тогда, как быстрый механизм вазодилатации эффективно парирует кратковременные, но локальные проблемы энергообеспечения клеток.

## **ИЗУЧЕНИЕ СЛОЖНЫХ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В СВЕТЕ ИДЕЙ Н.М. АМОСОВА**

Разработка концепции ЭМС и соответствующей модели в целом являются развитием идей Н.М. Амосова, который подчеркивал  
© Р.Д. Григорян, Е.Г. Лябах, П.Н. Лиссов, И.И. Дериев, Т.В. Аксенова, 2013  
ISSN 0452-9910. Кибернетика и вычисл. техника. 2013. Вып. 174

необходимость анализа работы взаимосвязанных физиологических систем в условиях неполной, а порой противоречивой информации [16]. Создание специализированных математических моделей и компьютерная симуляция основных динамических эффектов функционирования ЭМС в норме и патологии должны помочь физиологам и медикам по-новому взглянуть на согласованную работу органов и систем живого организма, на их динамику, чтобы понять глубинные причины развития болезней адаптации.

О связи этой статьи с идеями Николая Михайловича Амосова следует сказать чуть подробнее. Уже после выхода в свет книги [16], Николай Михайлович не раз говорил, что модели с множеством коэффициентов неясной природы раздражают физиологов и медиков, т.к. содержат много констант и коэффициентов, физиологическая суть которых непонятна. Он полагал, что в норме они отражают сбалансированность катаболизма и анаболизма и поэтому мостом между моделями нормальной физиологии и патологии должна быть концепция, отражающая дисбаланс в энергетике. Чтобы уловить подобный дисбаланс, необходимо сделать качественный скачок — отказаться от феноменологического описания процессов на верхнем уровне и перейти к многоуровневым моделям. Он считал необходимым перейти от феноменологического описания биологических явлений к описанию, которое связало бы биофизику, биохимию, энергетику и физиологию. На фундаментальном уровне необходимо создать модели, связывающие генетику, биохимию и энергетику отдельной специализированной клетки. Следующий уровень должен описать динамику формирования клеточных популяций, органов. Третий уровень моделирования должен охватить интеграционные процессы с участием вегетативной нервной системы. Наконец, верхний уровень моделирования должен касаться психо-эмоциональной сферы. Этот подход Н.М. Амосова предвосхитил современную концепцию многоуровневых (multiscale) моделей физиологических систем человека в интернациональном долгосрочном проекте Physiome [17, 18].

Чтобы отыскать связи между мощностью органа и значением коэффициентов, зависящих от его функциональных характеристик, Н.М. Амосов рекомендовал глубже анализировать феномен адаптации. Нетрудно видеть, что концепция энергетической мегасистемы представляет собой обобщение высказанных Н.М. Амосовым идей. Уже в монографии [3] была сформулирована мысль о том, что адаптация организма к изменениям среды является не чем иным, как стремлением каждой клетки сбалансировать нарушенное равновесие между синтезом и потреблением энергии. Позже удалось показать, что в уравнениях моделей физиологических процессов коэффициенты отражают интегральные характеристики клеток, их энергетическую мощность и количество [5–8].

Н.М. Амосов также высказывался о необходимости теоретического обоснования так называемой физиологической нормы. Ему не нравилось, что характеристики физиологической нормы, выбранные на основе статистики, имеют разброс и порождают проблемы при диагностике и лечении индивидов. Ключом к разработке более четких критериев здоровья может быть понимание механизма связи так называемых адаптивных сдвигов



гомеостатических констант с энергетикой клеток. Фактически, этот механизм раскрыт в концепции ЭМС, хотя первые концептуальные модели внутренней обусловленности гомеостаза и адаптации уже были предложены в работах [3, 4].

Первые два автора этой статьи были учениками Н.М. Амосова. Продолжая разрабатывать его идеи в новых условиях, с новыми возможностями моделирования, мы не перестаем восхищаться глубиной его понимания целостности организма.

Мы описали концепцию и функционирование ЭМС в организме человека в самых общих чертах. Эта концепция расширяет существующие представления об интегрированной деятельности организма. Она не сводится лишь к организации кратковременного функционирования специализированных клеток, как было принято считать. Интегративность полагает оптимальное обеспечение всех ее участников субстратами и энергией для длительного нормального существования. Именно длительные процессы выведены из-под контроля мозга и обеспечиваются автономными внутриклеточными механизмами адаптации. Основой такой адаптации являются механизмы, устанавливающие *долговременный баланс* между средними скоростями производства и потребления молекул АТФ.

## ВЫВОДЫ

В представленной концепции сформулированы два необходимых условия работы ЭМС: а) наличие отрицательных обратных связей между клетками с энергетическим дефицитом и регуляторами систем материального снабжения клеток; б) существование неких низкомолекулярных химических агентов, диффундирующих из клеток с энергетическим дефицитом в околочлеточное пространство и в кровь.

Приведенная математическая модель иллюстрирует функционирование внутриклеточных механизмов обеспечения баланса энергии в условиях, когда продолжительный дефицит АТФ возник вследствие локальной циркуляторной гипоксии.

1. Lukyanova L., Takeda N., Singal P.K. *Adaptation biology and medicine: Health potentials*. Vol. 5. New Delhi: Narosa Publishing House, 2008.
2. Ferrari A.U. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, Jan–Feb, 2002, vol.11, no. 1, pp. 30–33.
3. Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации / Р.Д. Григорян — К. : Академперіодика, 2004. — 501 с.  
Grygoryan R.D. *Self-organization of homeostasis and adaptation*. Kyiv, Akademperiodika, 2004. 501 p.
4. Grygoryan R.D., Lissov P.M. Internal originators of functions fluctuation in multi-cellular organism. *Bioelectromagnetics. Current Concepts*. Springer, 2006, pp.423–430.
5. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties. *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. New Delhi: Narosa Publishing House, 2008, pp. 261–282.
6. Grygoryan R.D., Lyabakh K.G. The cornerstones of Individual Adaptation to Environmental Shifts. *Advances in Environmental Research*. Nova Science, New York, USA, 2012, vol. 20, pp. 39–66.

7. Григорян Р.Д. Формализованный анализ адаптивного реагирования клетки на дефицит энергии / Р.Д. Григорян, Е.Г. Лябах // *Доповіді нац. акад. наук України*. — 2008. — № 11. — С. 145–151.  
Grygoryan R.D., Lyabakh K.G. A formal analysis of cell adaptive responses to energy deficit. *Reports of national academy of sciences of Ukraine*, 2008, no. 11, pp. 145–151.
8. Григорян Р.Д. Биодинамика и модели энергетического стресса. К. : Ин-т программных систем НАНУ, 2009. — 332 с.  
Grygoryan R.D. *The biodynamics and models of energy stress*. Kyiv: Institute of software systems of national academy of sciences of Ukraine, 2009. 332 p.
9. Григорян Р.Д. Моделирование реагирования организма на экзогенные воздействия / Р.Д. Григорян, Т.В. Аксенова // *Кибернетика и системный анализ*. — 2008. — № 1. — С. 127–135.  
Grygoryan R.D., Aksenova T.V. Modeling of organism's adaptive reaction to environmental changes. *Cybernetics and systems analysis*, 2008, vol. 44, pp. 107–115.
10. Григорян Р.Д. Энергетическая концепция артериального давления / Р.Д. Григорян // *Доповіді нац. акад. наук України*. — 2011. — № 7. — С. 149–155.  
Grygoryan R.D. The energy concept of arterial pressure. *Reports of national academy of sciences of Ukraine*, 2011, no. 7, pp. 149–155.
11. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation*. New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
12. Chada S.R., Hollenbeck P.J. Nerve growth factor signaling regulates motility and docking of axonal mitochondria. *Current Biology*, 2004, vol. 14, pp. 1272–1276.
13. Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol*, 2004, no. 164, pp. 1875–1882.
14. Лябах Е.Г. Окислительная мощность и внутриклеточное распределение митохондрий регулируют кислородный режим клетки при артериальной гипоксемии / Е.Г. Лябах, П.Н. Лиссов // *Биофизика*. — 2012. — Том 57. — № 5. — С. 813–819.
15. Григорян Р.Д. Программный симулятор поджелудочной железы / Р.Д. Григорян, Т.В. Аксенова, Р.В. Маркевич, И.И. Дериев // *Проблеми програмування*. — 2013. — № 1. — С. 100–106.  
Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Markevich R.V., Deriev I.I. A software-simulator of pancreas. *Problems in programming*, 2013, no. 1, pp. 100–106.
16. Амосов Н.М. Теоретические исследования физиологических систем. / Н.М. Амосов, Б.Л. Палец, Б.Т. Агапов // *Математическое моделирование*. — К. : Наукова Думка, 1977. — 246 с.
17. Hunter P.J., Thomas K.V. Integration from proteins to organs: the Physiome Project. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2003, vol. 4, pp. 237–243.
18. Crampin E.J., Halstead M., Hunter P., Nielsen P., Noble D., Smith N., Tawhai M. Computational physiology and the physiome project. *Physiology*, 2005, vol. 20, pp. 316–325.

Получено 25.09.2013