

Ю.М. Онопчук, П.В. Білошицький, Н.І. Аралова, Т.А. Сьомчик

Математичне моделювання гіпоксичних станів при ішемії серця

Причины развития ишемической болезни сердца (ИБС) у человека самые разнообразные, следствие – несоответствие минутного объема крови потребностям обеспечения органов и тканей в кислороде. Модель функциональной системы дыхания наиболее приемлема для теоретических исследований гипоксических состояний организма при ИБС. Для моделирования и определения степени поражения коронарных сосудов использована четырехкамерная модель сердца с подводящими к каждой камере коронарными сосудами.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – один з досить поширених і небезпечних для здоров'я людини вид патології. Її наслідком є киснева недостатність у тканинах і органах організму, що найчастіше призводить до часткової чи повної втрати працездатності. Терапевтичні та хірургічні методи лікування ІХС достатньо розроблені. Проте вплив її на функціонування як усього організму, так і окремих систем усе ще недостатньо вивчено. Інструментом для дослідження процесу постачання кисню тканинам і органам при ІХС може стати математична модель функціональної системи дихання (ФСД), що описує транспорт і масообмін респіраторних газів і азоту в дихальних шляхах, альвеолах, крові легеневої і тканинних капілярів, артеріях і венах протягом дихального циклу.

Модель ФСД – це, по суті, багатокритеріальна задача оптимального керування нелінійною динамічною системою перемінної структури, в якій праві частини рівнянь змінюються на фазах вдиху, видиху, а також протягом паузи. Тому її розв'язування об'єктивно складне. Проведені обчислення засвідчили адекватність опису процесу дихання результатам практичних обстежень спецконтингентів за різних умов.

Вважається, що клінічна симптоматика ІХС в основному визначається наявністю та ступенем виразності фіброзно-атероматозних бляшок коронарних артерій. Проте, за даними літератури, від 10 до 30 % хворих з ознаками ІХС при проведенні селективної коронарографії мають незмінні або мало змінні коронарні артерії.

Існує [2, 4, 6, 7, 12–15] багато гіпотез відносно патогенезу ІХС при незмінених коронарних артеріях. Обговорюються такі механізми розвитку проявів ІХС, як генералізована мікросудинна ендотеліальна дисфункція, гіпоестрогенія, порушення гемореології, гіперактивність симпатoadренолової системи, порушення функції калієвих каналів у кардіоміоцитах, підвищення болючої рецепторної чутливості, гіпертрофія лівого шлуночка тощо. Зрозуміло, що відсутність єдиних і чітких уявлень щодо етіології та патогенезу ІХС ускладнюють розробки достовірних критеріїв діагностики і лікування даного захворювання.

Мета нашого дослідження – вивчення гіпоксичних станів цілісного організму, його окремих органів і тканин, зокрема серцевого м'яза у разі ІХС.

Для теоретичного дослідження проблеми може бути використано математичну

модель ФСД, а також результати, описані нами раніше [1, 3, 8, 10, 11, 16]. Підстав для такого твердження декілька. По-перше, модель ФСД описує транспорт респіраторних газів в організмі у динаміці дихального циклу, їх масообмін, тканинне дихання. По-друге, модель ФСД описує роботу механізмів саморегуляції (одним з виконавчих органів саморегуляції є серцевий м'яз) основної функції системи дихання адекватного та своєчасного постачання кисню тканинам і виведення вуглекислоти, що утворюється в результаті процесів обміну. Модель ФСД структурована; залежно від мети моделювання в ній можна представити будь-який орган або систему у вигляді взаємопов'язаних складових його частин, тобто за умов декомпонування органа (так, зокрема, насосна функція серця визначається роботою правого та лівого передсердь, правого та лівого шлуночків).

Слід зазначити, що серцевий м'яз – найбільш уразливий серед складових частин функціональної системи дихання, бо його власні регуляторні ресурси дуже обмежені. Відомо, що в нетренованих (неадаптованих) осіб серцевий м'яз спроможний активізувати свою діяльність у 5–6 разів. У екстремальних ситуаціях до роботи дихальних м'язів (міжреберні та діафрагмальні) для посилення регуляторних функцій можуть залучатися грудні та спинні м'язи, а також м'язи передпліч. У деяких тканинах, зокрема в скелетних м'язах, судинна система за умов постійно виникаючих гіпоксичних станів спроможна посилювати своє функціонування внаслідок збільшення капілярної сітки. Серцевий м'яз також може збільшити функціонування в процесі адаптації до гіпоксії, а також у результаті збільшення маси. Проте останнє має як позитивне, так і негативне значення для здоров'я та працездатності людини.

Будемо вважати, що якою б не була причина розвитку ІХС, остаточний результат роботи хворого серця складається в

неможливості реалізувати рішення про формування необхідної для даних умов життєдіяльності об'ємної швидкості системного кровотоку. Пошкодження коронарних судин, “омертвіння” ділянок міокарда знижують скорочувальну спроможність серця і, як наслідок, не можуть забезпечити необхідний серцевий викид крові. Тобто в цьому разі ІХС є причиною розвитку транспортної (циркуляторної) гіпоксії. Звичайно, причиною розвитку такої гіпоксії в організмі може виявитися також втрата еластичності гладенькими м'язами тканинних судин і здатності останніх до максимальної вазодилатації та вазоконстрикції. Наведені міркування показують, що модель ФСД легко пристосовується до умов, коли в організмі розвивається ІХС.

При моделюванні гіпоксичних станів організму у разі ІХС, можна припустити, що напруження кисню в артеріальній крові має нормальні для стану спокою або навантаження значення; тобто система зовнішнього дихання та механізми її регуляції працюють у межах норми; показники основного обміну залишаються в межах норми; ступінь зниження об'ємної швидкості кровообігу прямо пропорційна ступеню розвитку ІХС і зменшенню скорочувальної спроможності серця.

Виникає проблема індивідуалізації моделі ФСД при ІХС, розробленої для середньостатистичної людини, яка вирішується для конкретного хворого визначенням основних показників системи зовнішнього дихання та кровообігу в спокої і при навантаженні. На моделі ФСД імітували проведення експерименту і здійснювали вибір коефіцієнтів чутливості до гіпоксії та гіперкапнії таким чином, щоб результати експериментів та такі, що отримано за допомогою математичного моделювання, збігалися. Звичайно, якщо зберігаються дані, котрі отримано у обстежуваного до захворювання, проблема індивідуалізації моделі ФСД вирішується. Інакше ця модель

індивідуалізується лише внаслідок визначення маси тіла, росту та структурної побудови м'язів з урахуванням вікових даних. Як правило, при моделюванні беруться до уваги механізми компенсації гіпоксичних станів і розробляються рекомендації щодо їх корекції. При ІХС корекцію роботи компенсаторних механізмів можна робити, порівнюючи дані математичного аналізу при обстеженні хворих і здорових середньостатистичних осіб.

Процедура дослідження гіпоксичних станів у хворих ІХС за допомогою моделі ФСД така:

- на моделі ФСД, до якої введені антропометричні дані хворого, визначається рівень вентиляції v й об'ємної швидкості системного кровотоку Q , що за спрощеною методикою [5, 9] розподіляється по органам і тканинам $Q_{it}, i = \overline{1, m}$, і при цих значеннях визначається напруження кисню та вуглекислого газу в усіх структурних ланках системи дихання;

- експериментально встановлений у хворого на ІХС хвилиний об'єм крові за тією самою спрощеною методикою розподіляється по органам і тканинам організму. Дані Q і $Q_{it}, i = \overline{1, m}$ вводяться в модель, як задані, і здійснюється розрахунок кисневих і вуглекислотних режимів хворого;

- порівняння результатів цих розрахунків дає можливість оцінити ступінь розвитку гіпоксії в кожному окремому органі та тканині.

Для середньостатистичної здорової людини в нормоксичному незбуреному середовищі в стані спокою кисневий розподіл визначається напруженням кисню (у міліметрах ртутного стовбчика): альвеолярне повітря – 105; артеріальна кров – 90,5; тканини мозку – 38,1, серця – 28,7, печінки – 42,4, нирки – 66,7; скелетні м'язи – 31,8; шкіра – 37; інші органи – 37; змішана венозна кров – 39,9.

Ці результати отримано на математичній моделі при

$$v = 8,0 \text{ л/хв.}, Q = 5,1 \text{ л/хв.}, q_t = 0,258 \text{ л/хв.}$$

Якщо припустити, що в хворого на ІХС значення хвилиного об'єму крові зменшується до 4,1 л/хв (на 20 %), то відповідно до встановленого за допомогою методів регресії співвідношення ($q_{1cm} = 0,0022Q + 0,121$), бачимо, що швидкість споживання кисню в серцевому м'язі повинна відповідати 0,27 мл/с замість 0,33 мл/с у середньостатистичної людини. Оскільки імітується стан спокою і швидкість споживання кисню в кожній ділянці не змінюється (за винятком серцевого м'яза), то неадекватні для цього стану серцевий викид і хвилиний об'єм крові призведуть до істотної зміни напруження кисню та вуглекислого газу в них. Напруження кисню зменшиться майже у всіх органах (за винятком нирок) на 5–6 мм рт.ст., а напруження вуглекислого газу збільшиться на 4–5 мм рт.ст. Такі зміни не повинні були б призвести до порушення функцій органів і тканин. Відомо, що при фізичному навантаженні навіть середньої інтенсивності градієнт напруження респіраторних газів більший і це не спричинює функціональні розлади. Проте, на відміну від тимчасових впливів на організм збурень типу фізичного навантаження, при ІХС патологія, пов'язана зі зменшенням хвилиного об'єму крові, довгострокова, що може призвести до розвитку патологічних станів.

Здавалося б, що сам м'яз серця при ІХС не страждає від кисневої нестачі. Так, у здорової людини гемодинамічний еквівалент (HE) дорівнює 14,4, у той час як у хворого на ІХС (при об'ємній швидкості кровотоку 4,1 мл/с) – 15,3. Але серцева недостатність спричинює не лише гіпоксію на рівні тканин, але і надлишкове накопичення вуглекислоти в крові і тканинах; це призводить до закиснення крові (pH у крові та тканинах зменшується) і, як наслідок, до зсуву кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо. Відомо, що основним переносником

кисню в організмі є гемоглобін; зменшення ступеня його оксигенації знижує кисневу ємність крові і це призводить до того, що у хворих на ІХС навіть при циркуляції крові в капілярах у межах норми в м'язі серця розвивається досить виражена гіпоксія.

Математична модель ФСД при ІХС вказує на два шляхи компенсації ішемії серця: збільшення кисневої ємності крові внаслідок збільшення кількості еритроцитів у крові (активація еритропоезу); збільшення концентрації буферних основ крові.

Обидва ці механізми залучаються до роботи при ІХС, але не можуть ефективно запобігти кисневому голодуванню, тому що ведуть до загущення крові й погіршення реологічних показників.

Більшою мірою компенсація кисневої недостатчості в організмі можлива внаслідок посилення функції системи зовнішнього дихання. Вибір оптимальних для сформованої ситуації режимів системи зовнішнього дихання може підвищити вміст кисню в артеріальній крові і тим самим дещо збільшити її кисневу ємність і поліпшити постачання кисню до тканин. Проте у цьому випадку дихальні м'язи беруть на себе частину роботи серця, а це пов'язано зі значним збільшенням швидкості споживання ними кисню. Якщо врахувати, що при ІХС об'ємна швидкість кровотоку недостатня для постачання необхідної дихальним м'язам кількості кисню, що призводить до розвитку в них гіпоксії, то стає зрозумілою неможливість за допомогою такого механізму компенсувати серцеву недостатність на тривалому відрізку часу – виникає нове завдання вибору оптимального режиму системи зовнішнього дихання.

При ІХС важко дати цілісне й єдине уявлення про напруження кисню у серці (правому передсерді та правому шлуночку, лівому передсерді та лівому шлуночку). Багато чого буде залежати від тих порушень, що стали причиною розвитку ІХС. У даному дослідженні торкнемося лише двох

можливих причин, що призводять до ІХС – пошкодження (стенозу) коронарних артерій та гіпертрофії лівого шлуночка. Ступінь пошкодження коронарних артерій можна імітувати на моделі часткової оклюзії судин серцевого м'яза або їх окремих гілок.

Розглянемо випадок часткової оклюзії артерії, яка розділяється на артеріальні судини правої та лівої частин серця. При частковій оклюзії коронарної артерії рівняння, що описують зміни напруження кисню, будуть мати такий вигляд:

$$\frac{dP_{cni}}{d\tau} = \frac{1}{\left(V_{cni} - \int_{\tau_0}^{\tau} (Q_{ii} - \tilde{Q}_{ii}) d\tau \right) \left(\alpha + \gamma_{Hb} Hb \frac{\partial \eta_{cni}}{\partial P_{cni}} \right)} (\alpha_1 \tilde{Q}_{ii} P_a + \gamma_{Hb} Hb \tilde{Q}_{ii} n_a - G_{li} - \alpha_1 \tilde{Q}_{ii} P_{cni} + \gamma_{Hb} Hb \tilde{Q}_{cni})$$

$$\frac{dP_{li}}{d\tau} = \frac{1}{V_{li} \left(\alpha_{li} + \gamma_{Mb} Mb \frac{\partial \eta_{li}}{\partial P_{li}} \right)} (G_{li} - q_{li})$$

де індекс $i = r, l$ відноситься до правої та лівої частини серця, Q_{ii} – об'ємна швидкість коронарного кровотоку, визначена моделлю ФСД, \tilde{Q}_{ii} – його фактична швидкість при патологічних змінах у серці. Очевидно, що є сенс розглядати випадок, коли $\tilde{Q}_{ii} < Q_{ii}$.

Якщо допустити, що коронарні судини правої та лівої частин серця не пошкоджені, то при частковій оклюзії артерії градієнти напружень кисню будуть за абсолютною величиною більшими, ніж відповідні градієнти при пошкодженій судині; і залежно від ступеня оклюзії гіпоксія в серцевому м'язі буде менш значною.

Інша картина спостерігається, коли пошкоджена артеріальна судина правої або лівої частини серця або ступінь цього пошкодження різний. У першому випадку виникає гіпоксія, викликана частковою оклюзією однієї з частин м'яза серця, в іншій – об'ємна швидкість кровотоку буде більшою за необхідну та призведе до підвищення напруження кисню й асиметрії в розподілі напруження кисню в м'язі серця. В іншому випадку, коли ступінь пошкоджень

артеріальних судин, що підводять кров до правої та лівої частини, відрізняється, у м'язах обох частин розвивається гіпоксія, викликана частковою оклюзією судин різного ступеня виразності і, таким чином, розподіл напружень кисню теж буде асиметричним. За допомогою цієї моделі можна проаналізувати ситуації, коли в елементарній ділянці серцевого м'яза відбувається повна оклюзія капілярного русла. У початковий період буде спостерігатися різке вичерпання запасів кисню з крові, невідповідність його постачання потребам тканини, що оточує капіляр, і, як наслідок, у цій тканинній ділянці PO_2 входить у зону критичних значень, а частина м'яза серця не зможе взяти участь у забезпеченні його насосної функції. Таким чином, при пошкодженні коронарних судин розподіл кисню в серцевому м'язі залежить від ступеня пошкодження капілярного русла та його локалізації.

Тепер проаналізуємо можливість розвитку ІХС у результаті гіпертрофії лівого шлуночка. Припустимо, що маса м'яза лівого шлуночка серця збільшилася на величину ΔV . Тоді рівняння, яке буде характеризувати зміну напруження кисню буде подано у вигляді:

$$\frac{dP_{l1}}{d\tau} = \frac{1}{(V + \Delta V) \left(\alpha_{l1} + \gamma_{Mb} Mb \frac{\partial \eta_{l1}}{\partial P_{l1}} \right)} (G_{l1} - q_{l1})$$

Оскільки q_{l1} в основному визначається інтенсивністю роботи, а не масою, то в гіпертрофованому лівому шлуночку середнє напруження кисню при $G_{l1} - q_{l1} < 0$ буде змінюватися менше, ніж в інших частинах серцевого м'яза. Аналогічно градієнт змін P_{l1} при $G_{l1} - q_{l1} < 0$ буде меншим, ніж у не гіпертрофованому серці. Тобто модель показує, що гіпертрофія лівого шлуночка є чинником стабілізації напруження кисню при різноманітних збуреннях; водночас виникає виражена асиметрія в розподілі PO_2 у структурах серця. Слід зазначити, що

при ІХС хвилинний об'єм крові знижується, але сам факт його зниження не може свідчити про розвиток ІХС: у багатьох випадках таке зниження – показник адаптації організму до гіпоксії.

Передбачається, що існує три періоди (фази) адаптації організму до гіпоксії – короткостроковий, середньостроковий і тривалий. При зміні зовнішніх і внутрішніх умов життєдіяльності, пов'язаних із недостаткою кисню у вдихуваному повітрі або при інтенсивній м'язовій діяльності, система саморегуляції ФСД (як показано вище) виробить такі режими функціонування систем зовнішнього дихання, кровообігу, показники яких ($\dot{V}, Q, Q_{i1}, i = \overline{1, m}$), зможуть забезпечити компенсацію гіпоксичних станів. Але при цьому в окремих органах і тканинах може розвиватися локальна гіпоксія в результаті того, що центр регуляції змушений компромісно розв'язувати конфліктні ситуації, що виникають в організмі між тканинами виконавчих органів і всіх інших споживачів кисню. За умов гіпоксичної гіпоксії додається конфліктна ситуація, пов'язана з забезпеченням рівноваги між системами постачання кисню і виведення вуглекислого газу. Зрозуміло, що гіпоксія на рівні тканин за умов включення механізмів короткострокової адаптації буде мати менш виражений характер. Зауважимо, що реакція цих механізмів практично миттєва і не залишає ніяких структурних змін. Ці механізми саморегуляції склалися в процесі еволюції і властиві як здоровому, так і хворому організму в будь-якому віці.

Повторні чи постійно діючі збурення систем дихання на досить тривалому інтервалі часу потребують більш ефективної організації саморегуляції. Інакше її виконавчі механізми, особливо серцевий м'яз, ресурси якого дуже обмежені, будуть знаходитися в постійній нарузі, що може призвести до зриву роботи регуляторних систем, значного погіршення якості їх функ-

ціонування і, як наслідок, до зменшення функціональної спроможності систем, органів і тканин організму. Якщо при тривалій дії збурюючих чинників на систему коефіцієнти чутливості зменшуються, то результати розв'язку на моделі самоорганізації задачі вибору оптимальних параметрів $V, Q, Q_i, i = \overline{1, m}$ будуть значно меншими за величиною. Тим самим збільшується ресурс керування динамічною системою. Природно, що при цьому напруження кисню в крові та тканинах зменшується, а напруження вуглекислого газу – збільшується. Дуже важливо, щоб за умов гіпоксбарії коефіцієнт чутливості до кисню не зменшувався до значень, при якій PO_2 у тканинах досягне критичного рівня. При такому граничному його значенні фактично відбувається дисрегуляція ФСД. За умов, коли на систему періодично та постійно діють збурення визначеної природи, одночасно зі зміною чутливості організму до гіпоксії відбувається економізація процесу функціонування органів і тканин.

Відомо, що при утилізації кисню звільняється не тільки енергія, необхідна для здійснення функцій окремих систем організму, але й інші види енергії, насамперед тепла. Тому можна вважати, що

$$q_{li} = q_{li}^{av} + q_{li}^h, i = \overline{1, m},$$

де q_{li}^{av} – частина швидкості споживання кисню, що забезпечує функцію, а q_{li}^h – тепла складової швидкості споживання кисню.

Експериментальні дані підтверджують, що для кожного виду діяльності визначеної інтенсивності $q_{li}^{av} = C_i = const, i = \overline{1, m}$, у той час як після накопичення досвіду краща організація функцій може призвести до значного зменшення $q_{li}^h, i = \overline{1, m}$. Цей етап адаптації будемо відносити до середньострокового періоду адаптації. Зменшення коефіцієнтів чутливості і кисневого запиту тканин та органів q_{li} сприяє зменшенню напружень у роботі виконавчих органів

саморегуляції та збільшенню їх ресурсу. Цей етап адаптації такий самий, як процес навчання або самонавчання людини фаховій праці. Спочатку, коли відсутні необхідні фахові навички, на виконання роботи людина витрачає великі зусилля; при цьому значна частина енергії йде на теплотворення, але згодом, при навчанні, робота виконується більш якісно, із значно меншою витратою енергії, в основному внаслідок зменшення її теплової складової.

Будемо вважати, що при таких припущеннях

$$q_{li}^m = q_{li}^{m_0} + q_{li}^{m_{сх}} e^{-\sigma_{и}} \tau, \rho = \rho^{nop} + \rho^{сх} e^{-R_{и} \tau},$$

де $q_{li}^{m_0}$ відповідає швидкості утилізації кисню, необхідної для забезпечення теплового балансу організму, ρ^{nop} – граничне значення коефіцієнтів чутливості ρ , а $\sigma_{и}, e^{-R_{и} \tau}$ – показник швидкості організації (економізації) обмінних процесів у тканинах. Якщо ці припущення правильні, то етап середньострокової адаптації при ІХС не може усунути (компенсувати) гіпоксію, а лише пом'якшує її ступінь завдяки зміні чутливості організму до гіпоксії і більш ефективних окиснювальних процесів у тканинах.

У процесі тривалої адаптації до гіпоксії, а саме це спостерігається у хворих на ІХС, відбуваються структурні зміни в організмі – як результат реакції на пошкодження одного з виконавчих органів саморегуляції (серця). Такі структурні зміни, як свідчить аналіз моделі ФСД, можуть відбуватися насамперед внаслідок зміни об'ємів тканин і органів. Дійсно, збільшення q_{li}^h призводить до зменшення відношення $\frac{V_{сф}}{V_{и}}$ і, як наслідок, до зменшення коефіцієнта чутливості, що ще більше знижує чутливість цього органа до гіпоксії, а це істотно впливає на розв'язок задачі оптимального вибору V, Q і Q_i для заданого рівня збурень. Оскільки компенсація гіпоксичних станів значною мірою здійснюється завдяки інтенсивної діяльності м'язів, що забезпе-

чують зовнішнє дихання та транспорт крові по судинам, то на цьому етапі насамперед повинно відбуватися збільшення їхніх об'ємів. Проте для підсилення вентиляції легень до зусиль м'язів як дихальних, так і гладеньких судин можуть залучитися м'язи передпліч, грудей і спини, тому збільшення їх власного об'єму не є суттєвим. Таким чином, лише гіпертрофія м'яза серця, і в першу чергу лівого шлуночка, може поліпшити постачання кисню; вона є адаптивним механізмом до гіпоксії, що розвивається в організмі при тривалій дії збурень на систему. Звичайно, гіпертрофія серця відбувається не завжди і, в основному, розвивається у людей, які постійно займаються інтенсивною фізичною працею, у спортсменів високої кваліфікації, у жителів гірських висот. Проте, коли об'єм інтенсивних функціональних навантажень зменшується, виявляються негативні наслідки гіпертрофії серця, а саме втрата м'язами серця оптимальної еластичності та скорочувальної спроможності, що при раптових періодичних навантаженнях може призвести до серцевої недостатності. Таким чином, у період активної діяльності людини гіпертрофія лівого шлуночка серця є необхідним пристосувальним механізмом до гіпоксії, але при детренованності, при зменшенні активності вона може стати причиною розвитку ІХС.

Розробка алгоритмічного та програмного забезпечення, аналіз результатів комп'ютерного дослідження дозволить уточнити деякі положення, закладені в побудову моделі, підтвердити або спростувати сформульовані припущення і гіпотези.

**Y.N.Onopshuk, P.V.Beloshitsky,
N.I.Aralova, T.A.Syomchick**

MATHEMATICAL REMODELING OF HYPOXIC STATES DURING ISCHEMIC HEART DISEASE

The causes of development of ischemic heart failure (IHF) are various, its consequence is the non - adequate blood supply to

the organs and tissues. A model of the functional respiratory system (FRS) is the most acceptable for the theoretical investigation of the hypoxic states of organism suffering from IHF. For remodeling and determining a degree of damage of coronary vessels, a four-chamber model of the heart was used with coronary vessels leading to each chamber.

International Center for Astronomical, Medical and Ecological Research NAS of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белошицкий П.В. Проблемы надёжности, устойчивости биоструктур. – В кн.: Живучесть и реконфигурация информационно-вычислительных и управляющих систем. – К., 1989. – 2. – С. 10–13.
2. Бобров В.О., Долженко М.М. Постинфарктная ишемия миокарда. – К., 2001. – 160 с.
3. Вторичная тканевая гипоксия /Под ред. А.З.Колчинской. – К.: Наук. думка, 1983. – 255 с.
4. Ганелина И.Е. Ишемическая болезнь сердца и индивидуальные особенности организма. – Л.: Наука, 1975. – 44 с.
5. Марченко Д.И., Быць А.В., Семчик Т.А. Многокритериальная задача распределения системного кровотока по органам и тканям и алгоритм ее решения // Кибернетика и системный анализ. – 2001. – № 5. – С.132–141.
6. Маршал Р.Д., Шеферд Д.Т. Функция сердца у здоровых и больных. – М.: Медицина, 1972. – 391 с.
7. Мойбенко А.А. Кардиогенные рефлексы и их роль в регуляции кровообращения. – К.: Наук. думка, 1979. – 263 с.
8. Онопчук Ю.Н., Белошицкий П.В., Аралова Н.И. К вопросу о надёжности функциональных систем организма. – В кн.: Кибернетика и вычислительная техника. – К., 1999. – Вып. 122. – С. 72–89.
9. Онопчук Ю.Н., Марченко Д.И., Быць А.В., Семчик Т.А. Прогнозирование региональных кровотоков и математические методы исследования // Доп. НАНУ. – 2002. – № 7. – С. 71–76.
10. Онопчук Ю.П., Аралова Н.И., Белошицкий П.В. и др. Математические модели надёжности функционирования кислород-транспортных систем организма // Физиол. журн. – 1996. – 42, № 3–4. – С.106–107.
11. Онопчук Ю.Н., Белошицкий Т.В., Марченко Д.И. и др. Математическое моделирование в исследовании процесса адаптации организма к гипоксии. – В кн.: Автоматизированный анализ гипоксических состояний. – Нальчик–М., 2003. – С. 193–195.
12. Патологічна фізіологія. – К.: Вища школа, 1995. – 616 с.
13. Руководство по физиологии: физиология кровообращения. Физиология сердца. – Л.: Наука, 1980. – 598 с.
14. Сидоренко Б.А., Ревенко В.Н. Психозомональное напряжение и ишемическая болезнь сердца. – Кишинев: Штиинца, 1988. – 150 с.

15. Хитров Н.К., Пауков В.С. Адаптация сердца к гипоксии. – М.: Медицина. 1991. – 240 с.
16. Aralova N.I., Beloshitsky P.V., Onopchuk Yu.N. Mathematical models of respiratory systems and cir-

culatation of the blood systems as well as estimation of the organism's Reserves and of the reliability of system's function // Pflug. Arch. Europ. S. Physiol. – 1995. – **430**, №4. – P.496.

*Міжнарод. центр астроном.
і мед.-екол. досліджень НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 29.12.2003*