

УДК 61:004.651 (075.8)

Андрушак І.Є., Климук Н.М.

Луцький національний технічний університет

ПРОБЛЕМИ СИСТЕМНОГО АНАЛІЗУ ТА ТЕОРІЇ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ В МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

Андрушак І.Є., Климук Н.М. Проблеми системного аналізу та теорії прийняття рішень в медико-біологічних процесах. У роботі представлено основні результати наукової школи проф. О.Г.Наконечного щодо розробки методів системного аналізу і теорії прийняття рішення при проведенні системних медичних досліджень. Також представлено методи системного аналізу, що дозволяють синтезувати відомі результати про характер біофізичних, біохімічних, фізіологічних процесів, що перебігають у внутрішній сфері організму людини.

Ключові слова: системний аналіз, теорія прийняття рішень, алгоритм, конфігуратор.

Андрушак И.Е., Климук Н.Н. Проблемы системного анализа и теории принятия решений в медико-биологических процессах. В работе представлены основные результаты научной школы проф. А.Г.Наконечного по разработке методов системного анализа и теории принятия решения при проведении системных медицинских исследований. Также представлены методы системного анализа, позволяющие синтезировать известные результаты о характере биофизических, биохимических, физиологических процессов, протекающих во внутренней сфере организма человека.

Ключевые слова: системный анализ, теория принятия решений, алгоритм, конфигулятор.

Andrushchak I.Ye., Klymuk N. Problems of systems analysis and decision theory in biomedical processes. Presents the main results of scientific school professor. O.H.Nakonechnij to develop methods of system analysis and the theory of decision-making during the systematic medical research. Also presented methods of system analysis, allowing the results to synthesize known about the nature of biophysical, biochemical, physiological processes occurring in the inner sphere of the human body.

Keywords: system analysis, decision theory, algorithm configurator.

Системний аналіз виник у відповідь на вимоги практики, що поставила нас перед потребою вивчати і проектувати складні системи, керувати ними в умовах неповноти інформації, обмеженості ресурсів, дефіциту часу. По сьогоднішній день тривають дискусії, чи можна вважати системний аналіз наукою, мистецтвом або "технологічним ремеслом". Особливо гостро дискутуються застосування системного аналізу до проблем, пов'язаних із "соціотехнічними", "соціальними" системами, тобто системами, в яких вирішальну роль відіграють люди. При розв'язуванні таких задач істотними є не лише питання побудови і використання моделей, не лише евристичні пошуки розв'язків слабо структурованих, не повністю формалізованих задач, але й чисто психологічні аспекти людських взаємовідносин, що ще більше "відділяє" системний аналіз від "чистих наук", як наприклад фізика та математика.

У роботі [1] запропоновано та обґрунтовано опорну схему алгоритму постановки задач прикладного системного дослідження реальної проблеми. Застосуємо її до розв'язання проблеми розробки алгоритму вивчення динаміки захворювання людини.

Первинна постановка проблеми. Під захворюванням мають на увазі порушення нормальної життєдіяльності організму, спричинене функціональними і (або) морфологічними змінами. Виникнення захворювань пов'язане із впливом на організм шкідливих факторів зовнішнього середовища (фізичних, хімічних, біологічних, соціальних) а також з його генетичними дефектами і ін.

Вивчення причин виникнення захворювань і механізмів їх розвитку (з метою керування ними) а також вивчення характеру зворотніх реакцій організму на лікувальні впливи і складає основну задачу медичної науки.

Лікування захворювання здійснюється трьома основними методами: медикаментозним (або фармакологічним), оперативним (або хірургічним), природним (або біофізичним).

Така множинність методів лікування, а також неповнота інформації щодо причин та механізмів перебігу захворювання становлять проблему, яку повинен розв'язати алгоритм системного аналізу.

Особливі складності пов'язані з означенням поняття "хвороба", оскільки в це поняття повинні включатися лише такі ознаки хвороби, які характерні для довільних її форм. При цьому клінічна картина різних хвороб і значимість їх для людини і суспільства дуже варіабельні.

Крім того, слід зазначити, що біологічні системи (які слід враховувати при вивченні захворювання) відносяться до складних систем керування, в яких досить часто складно відділити об'єкт керування від самого регулятора.

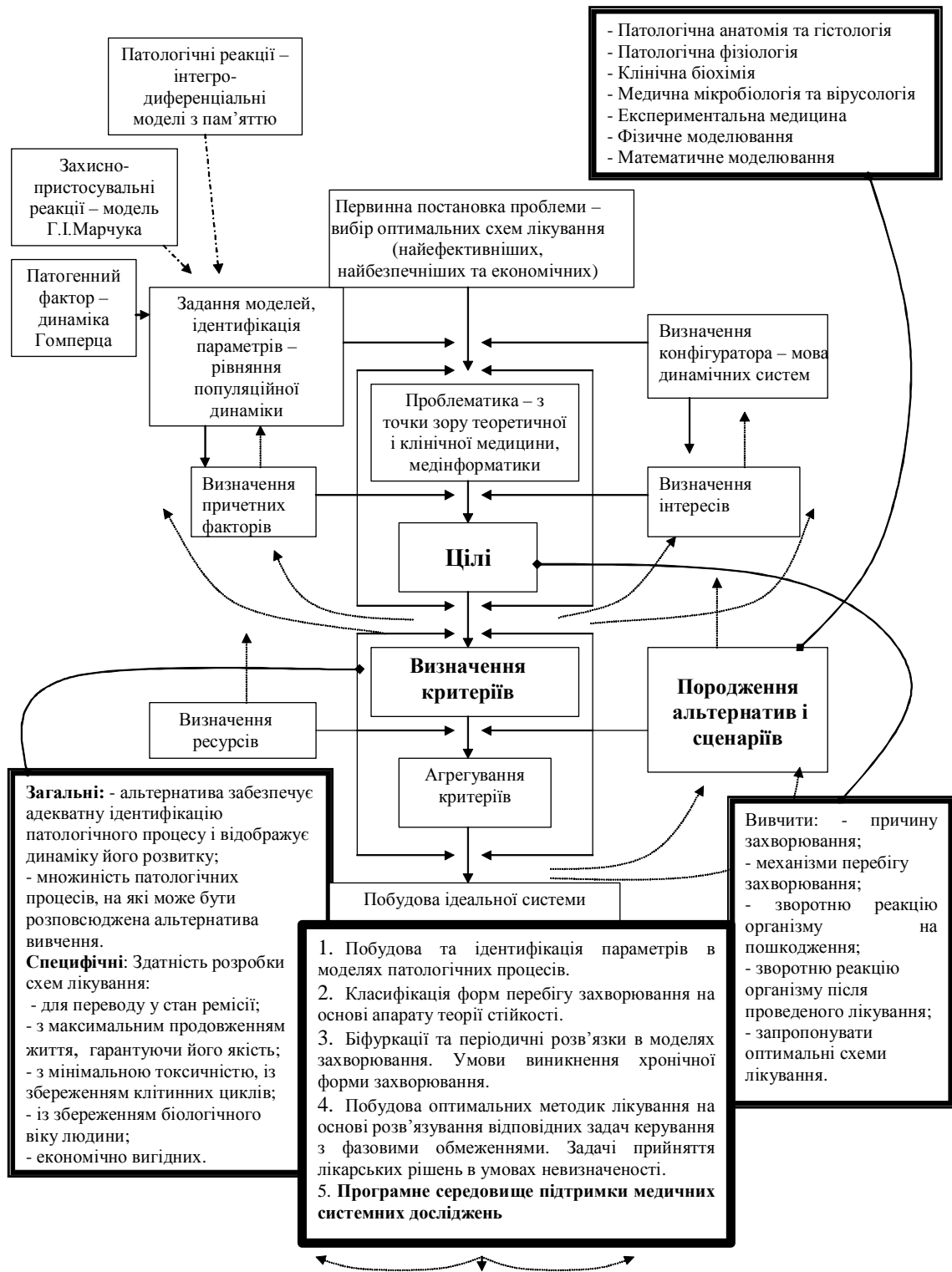


Рис. 1. Алгоритм системного аналізу

Алгоритм прикладного системного аналізу

Завдання моделей. Змістовна модель патологічного процесу на клітинному рівні представлена в роботах. Здійснивши її декомпозицію, на першому рівні отримуємо фрагменти:

- причина захворювання;
- стан реактивності імунної системи;
- особливості структурної та функціональної організації систем організму.

Фрагмент „причина захворювання” є неелементарним, але в нашій моделі він визнаний експертами як кінцевий, оскільки не піддається подальшому розкладу. У різних моделях причина захворювання визначається як наявністю в чужорідних тілах (віруси, бактерії), власних видозмінених клітин (ракові клітини), так і відсутністю певних клітинних структур (втрата субпопуляції Т-хелперів при СНІДі). Математичні моделі для опису чинників захворювання – логістичного типу або динаміка Гомперца.

Фрагмент «стан реактивності імунної системи» є неелементарним. В результаті його спрощеної декомпозиції приходимо до елементарних фрагментів:

- антитіла;
- плазматичні клітини.

Для опису імунної системи використовується модель Г.І.Марчука, представлена системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням.

Особливості структурної та функціональної організації систем організму суттєво впливають на динаміку захворювання. Його слід враховувати і при проведенні лікування. В результаті декомпозиції на першому рівні отримуємо:

- ступінь ушкодженості органа (системи, організму);
- токсичність лікування.

Фрагмент «ступінь ушкодженості органу» – кінцевий. Він визначається відсотковим показником, що залежить від об'єму «збудника» захворювання.

Токсичність лікування визначається рядом показників функціонування органів та систем. На клітинному рівні це може бути: активність НК, активність макрофагів, стан кісткової тканини і ін. Для задання моделей тут буде запропоноване використання інтегро-диференціальних моделей з пам'яттю.

Ідентифікація параметрів моделей. Із заданням моделей тісно пов'язані задачі ідентифікації параметрів рівнянь. Як зазначалося вище, для різних фрагментів системи захворювання використано моделі популяційної динаміки, які доволі часто є нелійними, а параметри, що потрібно ідентифікувати, є елементами Гільбертового простору. Далі в роботі будуть показані алгоритми розв'язування такого роду задач апостеріорного оцінювання.

Визначення конфігуратора. Для опису піддослідної системи патологічного процесу використано мову динамічних систем.

Моделі, що використовуються, належать до класу рівнянь популяційної динаміки. На різних етапах системного аналізу слід буде застосувати апарат якісної теорії динамічних систем.

Визначення причетних сторін. Отримані результати системного аналізу захворювання можуть стосуватися спеціалістів медичної і біологічної кібернетики, медиків-теоретиків, спеціалістів клінічної медицини.

Визначення інтересів.

Спеціалісти медичної і біологічної кібернетики зацікавлені у впровадженні методів теорії автоматів, теорії алгоритмів, загальної теорії систем, теорії складних систем керування і теорії автоматичного регулювання й керування у вивчення причин і механізмів захворювання.

Визначення проблематики. Найвідповідальнішим етапом системного аналізу, який є його вхідним пунктом, є формулювання проблематики. При цьому потрібно виявити всіх, кого зачіплять можливі зміни на основі результатів системного аналізу, і сформулювати впливаючі з цих змін їх проблеми на усіх мовах конфігуратора. Отримана множина проблем і є проблематикою.

Так спеціалістів в галузі медичної і біологічної кібернетики стосуватимуться проблеми, що впливають з появою нових математичних моделей і задач їх якісного аналізу – це вимагає подальшого розвитку математичного апарату нескінченновимірних систем популяційної динаміки. Технічна реалізація отриманих результатів вимагає розробки програмного забезпечення з новими доступними інтерфейсами для користувачів – нефахівців в галузі динамічних систем.

Виявлення цілей. Враховуючи висловлені в [1] зауваження щодо встановлення цілей (множинність, вірне ранжування, зміна з часом і ін.), приходимо до наступної сукупності цілей у вивченні динаміки розвитку патологічного процесу:

1. Вивчити причину захворювання (поведінка чужорідних тіл або власних генетично деформованих клітин).
2. Вивчити механізми розвитку і перебігу захворювання.
3. Вивчити зворотню реакцію організму на пошкодження.
4. Визначити зворотню реакцію організму після проведеного лікування.

5. Запропонувати оптимальні схеми лікування.

Породження альтернатив. На цьому етапі сформуємо такі альтернативи – шляхи розв'язування проблеми (тобто досягнення цілей).

1. Патологічна анатомія та гістологія, задачами якої є:

- вивчити морфологічні зміни органів, тканин і клітин при хворобах, а також процеси відновлення;

- з'ясувати причини, механізми і динаміку цих змін;

- співставити морфологічні зміни з результатами клінічних, біохімічних і патофізіологічних досліджень.

При цьому об'єктом дослідження є матеріал, отриманий при скритті померлих від хвороб, органи і тканини, видалені під час оперативних втручань і висічені з діагностичною метою а також матеріал, взятий від лабораторних тварин, що піддавалися різним впливам в умовах експерименту.

2. Патологічна фізіологія, задачами якої є:

- вивчити загальні закономірності функціонального характеру на рівні клітини, органів, систем і організму в цілому, що визначають виникнення та хід хвороби;

- вивчити механізми резистентності, передхвороби, одужання та наслідку хвороби.

Основний метод дослідження патологічної фізіології – експеримент на тваринах. Експерименти на тваринах суттєво доповнюються дослідженнями патофізіологічних закономірностей в умовах клініки (клінічна патофізіологія) використовуючи нешкідливі методи досліджень функцій органів та систем (телеелектрофізіологічні, рентгенологічні, радіографічні, біохімічні, імунологічні і ін.), різноманітні функціональні проби.

3. Клінічна біохімія (лабораторно-клінічна діагностика):

- вивчити біохімічні процеси (на рівні молекулярних реакцій) в організмі людини при патологічних станах і при лікувальних впливах;

- розробити методи виявлення цих змін з метою діагностики та прогнозу захворювань;

- розробити раціональні прийоми активного впливу за допомогою різних хімічних сполук на перебіг біохімічних реакцій в організмі для лікування або запобігання тих або інших патологічних станів;

- вивчити порушення молекулярних реакцій.

4. Медична мікробіологія та вірусологія:

- вивчити патогенні для людини мікроорганізми;

- вивчити механізми хвороботворної дії патогенних мікроорганізмів;

- вивчити захисні реакції організму, що виникають у відповідь на дію мікроорганізмів, що здатні викликати захворювання.

Медична мікробіологія використовує біологічні методи (виділення чистих культур), методи генетики мікроорганізмів, мікроскопії, біохімії, молекулярної біології, біофізики залежно від задач і цілей дослідження [76]

5. Експериментальна медицина (експериментальна нозологія), задачами якої є:

- відтворити окремі симптоми або синдроми хвороби людини у тварин з метою з'ясування основних закономірностей патогенезу захворювання людини;

- відтворити на тваринах різні патологічні процеси і стани з метою випробування нових лікарських препаратів і вивчення при цьому механізмів одужання.

Об'єктами досліджень є лабораторні тварини, що піддаються патологічній дії.

6. Фізичне моделювання:

- вивчити патологічні процеси на основі моделей, які є їх фізичними аналогами.

7. Математичне моделювання:

- вивчити хвороби на основі математичних моделей, які є їх формалізованими описами.

Визначення критеріїв. Грунтуючись на положенні [1] про “критерій як кількісну модель якісних цілей”, запропоновано наступний перелік:

а) загальні вимоги, що пов'язані з якістю виконання оптимальною системою своїх функцій та її реалізованістю:

- функціональність, тобто придатність альтернативи для досягнення поставленої цілі. В контексті даної роботи альтернатива функціональна, якщо вона забезпечує адекватну ідентифікацію патологічного процесу і відображує динаміку його розвитку;

- помилка класифікації. Припускається, що існує незалежний експерт, який визначає розходження прийнятої альтернативи з достовірною відповіддю;

- множиність патологічних процесів, на які може бути розповсюджена альтернатива вивчення;
- логічна складність. Часто більш достовірні альтернативи бувають і більш складними;
- б) специфічні вимоги, що впливають з їх використання для синтезу та адаптації оптимальних схем лікування:
 - здатність розробки схем лікування для переводу захворювання у стан ремісії;
 - здатність розробки схем лікування з максимальним продовженням життя, при цьому гарантуючи його якість;
 - здатність розробки схем лікування з мінімальною токсичністю, із збереженням клітинних циклів;
 - здатність розробки схем лікування із збереженням біологічного віку людини.

Агрегування критеріїв. Пропонується ввести поняття інтегрального критерія якості методу вивчення захворювання. Для якісної оцінки інтегрального критерію можна запропонувати метод зведення багатокритеріальної задачі до однокритеріальної [1].

Побудова ідеальної системи. На основі вибору на множині альтернатив з врахуванням інтегрального критерію якості приходимо до такої послідовності питань щодо вивчення причин та механізмів розвитку патологічного процесу.

1. Умови існування та єдиності розв'язків в рівняннях узагальненої моделі динаміки Гомперца, інтегро-диференціальних моделях з пам'яттю.
2. Ідентифікація параметрів у моделях патологічних процесів.
3. Умови класифікації форм перебігу захворювання на основі апарату теорії стійкості.
4. Постановка та розв'язування задач керування з фазовими обмеженнями для встановлення оптимальних методик лікування. Задачі прийняття рішень в умовах невизначеності.
5. Біфуркації та періодичні розв'язки в моделях захворювання. Умови виникнення хронічної форми захворювання.

Математичні моделі та методи системного аналізу

Далі представимо результати щодо математичних підходів для побудови відповідей на вищезазначені питання.

Вважається, що змістовна модель патологічного процесу складається з трьох компартментів: "причина захворювання", "імунна система", "органи і функціональні системи організму". Опис здійснюється в класах нелінійних рівнянь узагальненої динаміки Гомперца, із запізненням, інтегро-диференціальних рівнянь з пам'яттю. Такі рівняння виступають під загальною назвою рівнянь популяційної динаміки. Наведемо лише спрощену модель протипухлинного імунітету:

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - \gamma_L F(t) L(t), \quad (1)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m) \alpha L(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C - C_0) + b_c \rho(t), \quad (2)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = b_f C - (\mu_f + \eta \gamma_L L(t)) F(t), \quad (3)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t), \quad (4)$$

$$\frac{d\rho(t)}{dt} = b_\rho \rho(t) (\bar{\rho} - \rho(t)) + \beta_c C(t). \quad (5)$$

Тут $L(t)$ – кількість пухлинних клітин, $C(t)$ – концентрація плазмоклітин, $F(t)$ – концентрація антитіл, $m(t)$ – ступінь ушкодження органа, $\rho(t)$ – мінеральна щільність кісткової тканини. При цьому $L(t), C(t), F(t), m(t), \rho(t) \in C^1[t_0, \infty)$. γ_L – коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації (руйнування) ракової клітини антитілом, b_c – швидкість виробництва плазматичних клітин на одиницю кісткової щільності. Опис решти коефіцієнтів моделі (1)-(5) наведено у дисертації. Зазначимо, що система типу (1)-(6) є узагальненням відомої моделі Г.І.Марчука, де рівняння (1) – логістичного типу.

Задано неперервні початкові умови на $t \in [t_0, -\tau, t_0]$:

$$L(t) = L_0(t), \quad C(t) = C_0(t), \quad m(t) = m_0(t), \quad \rho(t) = \rho_0(t). \quad (6)$$

Задачі ідентифікації параметрів запропонованих моделей є здебільшого задачами апостеріорного оцінювання в гільбертовому просторі.

В роботі розглянуто задачу ідентифікації параметрів диференціальних рівнянь, заданих у гільбертовому просторі. Встановлено умови існування розв'язків та побудовано конструктивний алгоритм розв'язування задачі ідентифікації в гільбертовому просторі, який зводиться до розв'язування відповідної крайової задачі. Запропоновано спосіб її зведення до задач Коші та розглянуто один частковий випадок, який допускає розв'язок задачі не лише в операторному вигляді.

Розглядається задача ідентифікації, коли задано деякі спостереження системи вигляду:

$$y(t) = \int_0^t K(t-s)x(s)ds + f_2(t),$$

що містять невідоме інтегральне ядро, її відомий стан і можливо

похідну. Припускаючи диференційовність інтегрального ядра $K(s) \in R^{m \times n}$ і квадратичні обмеження, отримано апостеріорну оцінку інтегрального ядра, апостеріорну множину та похибку. Також розглядається випадок невідомих обмежень на початкове значення інтегрального ядра. Одержані результати виражаються через розв'язки спряжених систем та власні значення деяких лінійних операторів.

Представлено алгоритми розв'язування задачі оцінювання інтегрального ядра в диференціальних рівняннях з Вольтерівськими операторами:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) + \int_0^t K(t-s)x(s)ds \\ x(0) = x_0 \end{cases},$$

де $K(s) \in R^{n \times n}$, $s \in [0, T]$ – невідома матрична функція з неперервними елементами, $x_0 \in R^n$ – відомий початковий стан, $A \in R^{n \times n}$ – відома матриця. Перший підхід полягає у застосуванні ітераційної процедури. Другий алгоритм ідентифікації здійснюється шляхом розкладу по малому параметру. При цьому знайдені оцінки формулюються в термінах розв'язків спряжених систем.

Для нелінійної системи із запізненням загального вигляду

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(t, x(t), x(t-\tau), \mu), t > t_0, \\ x(t) = \phi(t), t \in (t_0 - \tau, t_0) \end{cases}$$

представлено оптимізаційний метод ідентифікації параметрів на основі функцій чутливості та продемонстроване його використання для біосистем людського організму.

При дослідженні стійкості траєкторій моделей патологічних процесів складності пов'язані з нескінченновимірністю фазових просторів. Встановлено достатні умови асимптотичної стійкості системи із запізненням третього порядку з використанням квадратичного функціоналу Ляпунова. Рівняння слугували моделлю імунної системи.

Загальніші результати отримано з використанням вироджених функціоналів Ляпунова при дослідженні стійкості моделі імунного захисту Г.І.Марчука. Для таких функціоналів накладаються менш жорсткі умови додатньої визначеності $0 \leq V(t, \phi) \leq v(\|\phi\|)$. Представлено результати як без врахування впливу дії ушкодженого органу на імунну систему, так і при наявності такого впливу. Порівнюючи з результатами попередніх робіт, які було виконано на основі відмінних методів, знайдено умови стійкості для більш широкої області параметрів. При цьому накладаються додаткові умови на величину запізнення. Перспективою запропонованого методу є можливість дослідження системи імунного захисту із неперервно розподіленим запізненням.

Крім того, отримано ряд ефективних умов стійкості з використанням явного вигляду коренів характеристичного квазіполіному для систем четвертого порядку із запізненням (модель імунної системи, модель протипухлинного імунітету).

Медико-біологічні системи не завжди прагнуть наблизитися до стаціонарних станів. Іноді вони можуть знаходитися в коливальному стані або здійснювати ще складніші нерегулярні рухи. Переходи, які можуть відбуватися між різними типами динамічної поведінки при зміні параметрів медико-біологічної системи, називаються біфуркаціями. Розглядається модель реконструкції кісткової тканини. Проводиться якісний аналіз точок рівноваги відносно зміни керуючих параметрів. Вивчено питання виникнення біфуркації Хопфа у моделі імунної системи Г.І.Марчука за рахунок величини запізнення в часі (час народження каскаду плазмоклітин). У системі патологічного процесу (1)-(6) проведено експериментальне дослідження біфуркацій за допомогою чисельних характеристик нелінійної динаміки та хаосу: біфуркаційні діаграми, автокореляція та спектр потужностей, найбільша експонента Ляпунова, кореляційна розмірність.

Як свідчення про роль теорії керування в медицині твердження М.М.Амосова про те, що "медицина – це штучне регулювання життєдіяльності хворого організму, спрямоване на відновлення норми".

У роботах розглядаються задачі керування в класі диференціальних рівнянь динаміки Гомперца. Встановлено умови керованості в нестаціонарному випадку. Виписано загальний вигляд керування для стаціонарної системи і скалярного керування в класі узагальнених функцій. Встановлено критерії керованості нестаціонарної системи в різних випадках опуклих замкнутих множин керування. Запропоновано алгоритм розв'язування задачі оптимального керування за однією із змінних.

Розглянуто задачу побудови режимів хіміо- та радіотерапії, як задачу оптимального керування з фазовими обмеженнями. Запропоноване представлення розв'язків системи через інтегральні показникові функції певного порядку. Це дозволило звести вихідну оптимізаційну задачу до проблеми відшукування розв'язків системи алгебраїчних нерівностей. Розглядається також оптимальне керування динамікою Гомперца в умовах невизначеності. Запропоновану методику можна використати як для перевірки оптимальності вже існуючих режимів хіміо- та радіотерапії, так і для побудови нових. Зазначимо, що система, що розглядалася, може бути використана також для моделювання терапевтичного лікування за допомогою двох хіміопрепаратів, а при введенні додаткових змінних – за допомогою n хіміопрепаратів. В наступних дослідженнях слід було б врахувати неоднорідність пухлини а також блокуючий вплив хіміопрепаратів на клітинні цикли.

Розглядаються питання побудови інтегрованого середовища для підтримки науково-дослідної медичної інформаційно-керуючої системи. Запропоновано головні принципи побудови, представлено концептуальну інформаційну модель, яку доведено до проєкцій інформаційного простору та їх онтологічних специфікацій. В якості технологічного інструментарія при розробці програмного комплексу використовується Java та XML-технологія. Результати його реалізації представлено в Інтернет.

Висновки. У роботі представлено основні результати наукової школи проф. О.Г.Наконечного, що полягають у формуванні нового напрямку вирішення проблеми розробки системи підтримки прийняття рішень для задач системних медичних досліджень.

Результати включають формулювання загального алгоритму прикладного системного аналізу організації медичних наукових досліджень; постановку і вирішення основних математичних задач. Також було розроблено алгоритми прийняття рішень, що виникають в задачах діагностики, лікування та профілактики з отриманням відповідних структур знань.

1. О.Н.Nakonechny, V.P.Martsenyuk, I.Ye.Andrushchak, Information technologies of Decision Making, Optimization and Control for System Medical Research – Lutsk: LNTU, 2014. – 321 pp. (in Ukrainian).
2. V.P.Martsenyuk, I.Ye.Andrushchak, N.M.Gandzyuk, Constructing exponential estimates in compartmental systems with distributed delays: an approach based on the hale-lunel inequality, Cybernetics and Systems Analysis 49 (3): 347-352, 2013 – Springer.
3. V.P.Martsenyuk, N.M.Gandzyuk, Stability estimation method for compartmental models with delay, Cybernetics and Systems Analysis 49 (1): 81-85, 2013 – Springer.
4. V.P.Martsenyuk, O.A.Bagriy-Zayats, Construction of Estimates of Solutions in the Model of Antitumor Immunity with Impulse Disturbances – Vol. 45/10 (2013) - Journal of Automation and Information Sciences – pp.75-82. – Begell House.
5. V.P.Martsenyuk, I.Ye.Andrushchak, I.S.Gvozdetzka, N.Ya.Klymuk, Mathematical models in the system of the support of decisions for the oncology treatment insurance: an approach based on the Gompertzian dynamics. (Ukrainian. English summary) Dopov. Nats. Akad. Nauk Ukr., Mat. Pryr. Tekh. Nauky 2012, No.10, 34-39 (2012). (in Ukrainian).

6. V.P.Martsenyuk, I.Ye.Andrushchak, O.M.Kuchvara, Method of Construction and Determination of Approximate Solutions of the Model of Pharmacokinetics of Nanoparticles – Vol. 44/8 (2012) - Journal of Automation and Information Sciences – pp.32-43. – Begell House.
7. V.P.Martsenyuk, I.Ye.Andrushchak, O.M.Kuchvara, On Conditions of Asymptotic Stability in SIR-Models of Mathematical Epidemiology – Vol. 43/12 (2011) - Journal of Automation and Information Sciences – pp.59-68. – Begell House.
8. V.P.Martsenyuk, I.Ye.Andrushchak, On Two-Compartment Pharmacokinetic Model with Delay on the Basis of the Michaelis-Menten Dynamics: Decomposition Method – Vol. 41/8 (2009) - Journal of Automation and Information Sciences – pp.24-37. – Begell House.
9. A.G. Nakonechnyi, V.P. Martsenyuk, Controllability Problems for Differential Gompertzian Dynamic Equations, Cybernetics and Systems Analysis 40 (2): 252-259, 2004 – Springer.
10. Vasilij P. Martsenyuk, Integro-Differential Models with Memory in Population Dynamics Problems, Journal of Automation and Information Sciences, 2004, Volume36, Issue 10 – Begell House.
11. Martsenyuk V. Construction and study of stability of an antitumoral immunity model, Cybernetics and Systems Analysis, Volume 40, Number 5, September 2004, pp. 778-783 – Springer.
12. Marzeniuk V.P. Taking Into Account Delay in the Problem of Immune Protection of Organism, Nonlinear Analysis: Real World Applications, Vol 2/4, 2001. – P. 483-496. – Elsevier.
13. Yvonne Koch, Thomas Wolf, Peter K. Sorger, Roland Eils, Benedikt Brars, Decision-Tree Based Model Analysis for Efficient Identification of Parameter Relations Leading to Different Signaling States / PLOS ONE | www.plosone.org, December 2013, Volume 8, Issue 12, e82593.