

Р.Д. Григорян, А.Г. Дегода, Е.А. Джуринський

ПРОГРАММНЫЙ СИМУЛЯТОР МЕХАНИЗМОВ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА

Разработан компьютерный симулятор физиологических механизмов долговременной регуляции состояния сердечно-сосудистой системы человека. Основа компьютерного симулятора – это количественные математические модели: а) влияния центральной ренин-ангиотензиновой системы на характеристики сердечно-сосудистой системы; б) динамики общего объема крови. Тестовые исследования математической модели в автономном режиме показали адекватность моделей. Планируется объединить эту модель с созданной ранее моделью срочной регуляции сердечно-сосудистой системы. На основе комплексной модели будет разработана специализированная программная технология для поддержания компьютерных симуляций по разным аспектам физиологии кровообращения здорового человека. Специальное имитационное исследование должно выявлять причины разных сценариев развития гипертонической болезни. Программа написана на языке C⁺⁺.

Ключевые слова: математическая модель, физиология, кровообращение, артериальное давление, регуляция, информационная технология.

Введение

Сердечно-сосудистая система (ССС) человека – это открытая система, сообщающаяся с другими жидкими средами тела. Наряду с этим, состояние ССС находится под непрерывным влиянием ряда эндогенных нервно-рефлекторных и гуморальных механизмов. В результате этих эндогенных изменений гемодинамика человека проявляет быстрые или медленные изменения даже на фоне стабильности внешней среды. При изменениях физико-химических и информационных характеристик внешней среды, прямо или опосредованно изменяется и гемодинамика. До настоящего времени не понятно, как разные эндогенные механизмы взаимодействуют и создают характерную для здорового человека гемодинамику. Эта неопределенность порождает проблемы при диагностике множества патологий, прямо или косвенно отражающихся на состоянии ССС и на количественных проявлениях ее функций. Сведения о большей части биофизических и физиологических механизмов получено в экспериментах на животных.

Основной экспериментальный метод – упрощение комплексного механизма путем пресечений нервных путей или химического отключения отдельных гуморальных контуров у модельных животных. Понятно, что устоявшиеся пред-

ставления о том, как собственные и сопряженные механизмы ССС контролируют гемодинамику животных и человека, не охватывают весь спектр нормальных и патологических проявлений кровообращения [1–5]. Не последнюю роль в этом сыграло то, что система регуляторов ССС слишком сложна, а суперпозиция результатов, полученных в исследованиях на упрощенных экспериментальных моделях, неадекватно отражает реальное взаимодействие всех механизмов в интактном организме.

Эффективным дополнением к эмпирической базе знаний могут быть симуляции на количественных математических моделях [6–11]. Большинство моделей симулирует эффекты механизмов кратковременной [8–12] центральной гемодинамики человека. Механизмы долговременной регуляции включены в описание лишь в модели [13]. На протяжении многих лет в Институте программных систем НАН Украины создавались программные симуляторы физиологических систем человека на основе количественных математических моделях [14–15]. В частности, нами уже созданы мультикомпаратментальная модель *объекта регулирования* (гемодинамики в ССС, лишённой регуляторов) [16], и модель нервно-рефлекторных механизмов регуля-

ции состояния ССС [17]. Последняя модель позволила симулировать краткосрочную регуляцию гемодинамики человека. Для компьютерной симуляции комплексной регуляции гемодинамики с учетом механизмов и срочной, и долговременной регуляции ССС, необходимо эти модели дополнить моделью механизмов долговременного контроля состояния ССС.

Цель статьи – описать математическую модель механизмов долговременного контроля ССС, а также компьютерную программу, созданную для проведения тестовых симуляций функций моделируемых механизмов.

Механизмы долговременного контроля кровообращения

Формально, любой нейроэндокринный механизм, способный повлиять на общий объем крови $V_S(t)$, или на тонус сосудов, или на производительность сердца $Q(t)$, является потенциальным регулятором гемодинамики. Тонус сосудов в моделях представляется ненапряженным объемом $U(t)$, жесткостью $D(t)$ и гидравлическим сопротивлением $R(t)$.

Производительность сердца – функция частоты $F(t)$ и силы $K(t)$ сердечных сокращений, а также объемов правого и левого желудочков сердца $V_{VR}(t)$, $V_{VL}(t)$.

Кратковременные обратимые изменения $U(t)$, $D(t)$, $R(t)$, $F(t)$ и $K(t)$, не касающиеся анатомии этих звеньев ССС, подпадают под категорию *срочная регуляция*. Медленные и долговременные сдвиги в просвете и мышечном слое сосудов, в размерах $V_{VR}(t)$, $V_{VL}(t)$, в $V_S(t)$, фактически приводящие к параметрической (морфологической) перестройке ССС [18, 19], подпадают под категорию *долговременная регуляция*.

Важно помнить, что при обоих типах изменений характеристик ССС, значения $P_a(t)$ и $Q(t)$ модифицируются. Для анализа процессов долговременной регуляции гемодинамики, вместо кардиоциклических изменений вышеприведенных переменных ССС, используются усред-

ненные за каждый сердечный цикл значения (например, среднее артериальное давление

$$\bar{P}_a(t) = \int_{t-T_h}^t P_a(t) dt / T_h,$$

где T_h – длительность текущего сердечного цикла). Наряду с $\bar{P}_a(t)$, часто используется также средний за минуту (60 сек) поток крови на выходе сердца

$$\bar{Q}(t) = \int_{t-60}^t Q(t) dt / 60.$$

Моделирование механизмов, изменяющих характеристики ССС

Одним из основных эндогенных химических агентов, способных повлиять на долговременный уровень $\bar{P}_a(t)$, является вазоактивное вещество *ангиотензин II* ($A(t)$) [1, 5]. Он является продуктом переработки *ангиотензина I*, вырабатываемого под влиянием *ренина*. Первоначально считалось, что *ренин* продуцируется лишь в почках при снижении потока крови в почечных артериолах. Сейчас известно, что почти во всех органах снижение органного кровотока вызывает выделение *ренина* [20]. Физиологи различают центральную (почечную) и локальные (органные) ренин-ангиотензиновые системы (РАС) [5, 20]. В данной модели эти системы не будут дифференцированы.

Ангиотензин II сужает артериолы (увеличивая $R(t)$) и вызывает повышение $\bar{P}_a(t)$. Для моделирования этого физиологического механизма необходимо формализовать процесс продукции $A(t)$, связав динамику $A(t)$ с величинами объемной скорости крови в органах-продуцентах *ренина*.

Обозначим $v_1(t)$ и $v_2(t)$ скорости продукции и утилизации $A(t)$, соответственно. Тогда динамика $A(t)$ связана с $v_1(t)$ и $v_2(t)$ следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{dA}{dt} = v_1(t) - v_2(t). \quad (1)$$

Пока допустим, что изменения $\bar{P}_a(t)$ одинаковы во всех участках артерий. Тогда изменения количества *ренина* в крови пропорциональны его изменениям в почках. В статике между объемами $A(t)$ и *ренина* существует пропорциональная связь. Обозначим статическую величину $v_1(t)$ как $\bar{v}_1(t)$. Тогда динамику $v_1(t)$ свяжем с $\bar{v}_1(t)$ как:

$$T_r \frac{dv_1}{dt} = v_1(t) - \bar{v}_1(t), \quad (2)$$

где T_r – постоянная времени для скорости продукции *ренина*.

Формальную зависимость $\bar{v}_1(t)$ от величины почечного кровотока $q_r(t)$ можно аппроксимировать как:

$$\bar{v}_1(t) = \begin{cases} 0, & q_0 \leq q_r(t), \\ k_r \cdot (q_0 - q_r(t)), & q_{r \min} < q_r(t) \leq q_{r \max}, \\ k_r \cdot (q_0 - q_{r \min}), & q_r(t) \leq q_{r \min}. \end{cases} \quad (3)$$

Скорость утилизации $A_2(t)$ постоянна, т. е.

$$v_2(t) = c. \quad (3)$$

Объектом управления для предлагаемой модели долговременной регуляции гемодинамики является опубликованная ранее мультикомпарментальная модель неуправляемой ССС [14, 15]. В ней текущее значение гидравлического сопротивления сосудистого участка $R_i(t)$ зависит от исходного сопротивления R_i0 и от изменений соотношения текущего сосудистого объема $V_i(t)$ к его исходному значению V_i0 как:

$$R_i(t) = R_i0 \cdot \left(\frac{V_i0}{V_i(t)}\right)^2.$$

В этой формуле принято, что R_i0 соответствует значению $R_i(t)$ при

$V_i(t) = V_i0$, а уровень $A(t) = 0$. Для учета влияния *ангиотензина II* на $R_i(t)$ эту формулу модифицируем к виду:

$$R_i(t) = \begin{cases} R_{i \min}, & R_i(t) < R_{i \min}, \\ R_i0 \cdot \left(\frac{V_i0}{V_i(t)}\right)^2 \cdot (1 + \alpha_i \cdot A(t)), & R_{i \min} \leq R_i(t) \leq R_{i \max}, \\ R_{i \max}, & R_i(t) > R_{i \max}, \end{cases} \quad (4)$$

где константа α_i характеризует локальную чувствительность данного сосудистого участка к изменениям концентрации *ангиотензина II* в крови.

Известно [1, 5], что кроме *ангиотензина II*, вазоактивными свойствами обладают и другие эндогенные химические агенты (обозначим все эти агенты, включая и *ангиотензин II*, как $A_j(t)$, где $j = 1, 2, \dots, m$). Тогда для общего случая формулу (4) перепишем как:

$$R_i(t) = \begin{cases} R_{i \min}, & R_i(t) < R_{i \min}, \\ R_i0 \cdot \left(\frac{V_i0}{V_i(t)}\right)^2 \cdot (1 + \sum_j \alpha_j \cdot A_j(t)), & R_{i \min} \leq R_i(t) \leq R_{i \max}, \\ R_{i \max}, & R_i(t) > R_{i \max}. \end{cases} \quad (5)$$

Помимо гидравлического сопротивления, вазоактивные вещества изменяют жесткость $D_i(t)$ и ненапряженный объем $U_i(t)$ сосудов. Эти механизмы моделируем как:

$$D_i(t) = \begin{cases} D_{i \min}, & D_i(t) < D_{i \min}, \\ D_i0 \cdot (1 + \sum_j \beta_j \cdot A_j(t)), & D_{i \min} \leq D_i(t) \leq D_{i \max}, \\ D_{i \max}, & D_i(t) > D_{i \max}. \end{cases} \quad (6)$$

$$U_i(t) = \begin{cases} U_{i \min}, & U_i(t) < U_{i \min}, \\ U_i0 \cdot (1 - \sum_j \gamma_j \cdot A_j(t)), & U_{i \min} \leq U_i(t) \leq U_{i \max}, \\ U_{i \max}, & U_i(t) > U_{i \max}. \end{cases} \quad (7)$$

В последних формулах константы β_j и γ_j имеют тот же смысл, что и α_j в (5).

Ряд эндогенных химических агентов влияет на длительность сердечного цикла (T_{hc}) [1, 5]. Одни из них удлиняют T_{hc} , другие – укорачивают. Учитывая, что и симпатические, и парасимпатические влияния на T_{hc} также осуществляются посредством специальных медиаторов (норадреналина и ацетилхолина соответственно), в общем случае динамику $T_{hc}(t)$ можно связать с количеством ускоряющих ($M^-_{hc}(t)$) или тормозных ($M^+_{hc}(t)$) медиаторов как:

$$T_{hc}(t) = \begin{cases} T_{hc\min}, & T_{hc}(t) < T_{hc\min} \\ T^a_{hc} \cdot (1 - h^-_j \cdot M^-_{hc}(t)) \cdot (1 + h^+_j \cdot M^+_{hc}(t)), & \\ h^o \cdot (T^o - T^o_0), & T_{hc\min} \leq T_{hc}(t) \leq T_{hc\max} \\ T_{hc\max}, & T_{hc}(t) > T_{hc\max} \end{cases} \quad (8)$$

где T^a_{hc} – длительность сердечного цикла в режиме автоматизма сокращений сердца, T^o – температура крови, $T^o_0 = 36.6$, h^o – константа чувствительности $T_{hc}(t)$ к изменениям T^o , h^-_j – константы чувствительности $T_{hc}(t)$ к изменениям $M^-_{hc}(t)$, h^+_j – константы чувствительности $T_{hc}(t)$ к изменениям $M^+_{hc}(t)$.

Моделирование механизмов изменения общего объема крови

Известно [1, 2, 5], что на общий объем крови $V_S(t)$ влияют скорости пяти процессов: притока жидкости из пищеварительного тракта $v_w(t)$; транскапиллярной фильтрации жидкости $v_{cf}(t)$; диуреза $v_d(t)$; испарения с потом ($v_{es}(t)$) и выдыхаемым воздухом ($v_{ee}(t)$). На величину $v_{cf}(t)$ влияют площадь капиллярных пор и среднее капиллярное давление $\bar{P}_c(t)$

(зависит от $\bar{P}_a(t)$ и сопротивления артериол). $v_d(t)$ зависит от степени растяжения волюмрецепторов (расположены в левом предсердии и в головном мозге [1, 5]), от концентрации солей ($C_{be}(t)$) и липидов ($C_{bl}(t)$) в крови [5]. Связь между $V_S(t)$ и указанными переменными представим как:

$$\frac{dV_S}{dt} = \lambda_0 \cdot v_w(t) - \lambda_1 \cdot v_d(t) - \lambda_2 \cdot v_{es}(t) - \lambda_3 \cdot v_{ee}(t) - \lambda_4 \cdot v_{cf}(t) + \lambda_5 \cdot C_{be}(t) + \lambda_6 \cdot C_{bl}(t) \quad (9)$$

где $\lambda_1 - \lambda_5$ – константы чувствительности (их значения можно задавать через интерфейс пользователя).

$v_{es}(t)$ зависит от температуры крови $T^o(t)$, а $v_{ee}(t)$ – от легочной вентиляции ($v_L(t)$). Полагая эти зависимости линейными с коэффициентами λ_2^* , λ_3^* и λ_4^* соответственно, уравнение (9) перепишем как:

$$\frac{dV_S}{dt} = \lambda_0 \cdot v_w(t) - \lambda_1 \cdot v_d(t) - \lambda_2 \cdot (1 + \lambda_2^*) \cdot v_{es}(t) - \lambda_3 \cdot (1 + \lambda_3^*) \cdot v_{ee}(t) - \lambda_4 \cdot (1 + \lambda_4^*) \cdot v_{cf}(t) + \lambda_5 \cdot C_{be}(t) + \lambda_6 \cdot C_{bl}(t). \quad (10)$$

Для моделирования регуляции $V_S(t)$ посредством механизма, основанного на работе волюмрецепторов, необходимо устанавливать некое соответствие между интенсивностью импульсации $I_{Vr}(t)$ и $v_d(t)$. Но между этими переменными есть промежуточная – среднее трансмуральное давление в зоне расположения сердечных $\bar{P}_{Th}(t)$ (и/или внутричерепных $\bar{P}_{Tc}(t)$) рецепторов. По аналогии с моделью функционирования сосудистых механорецепторов [15], предложена модель, связывающая $I_{Vr}(t)$ с трансмуральным давлением как:

$$I_{Vrj}(t) = \begin{cases} 0, & \bar{P}_{Tj}(t) \leq P_{Tj}^{TH}, \\ \frac{1 - e^{-\delta_j(\bar{P}_{Tj}(t) - P_{Tj}^{TH})}}{1 + \chi_j \cdot e^{-\delta_j(\bar{P}_{Tj}(t) - P_{Tj}^{TH})}}, & P_{Tj}^{TH} < \bar{P}_{Tj}(t) < P_{Tj}^S, \\ 1, & \bar{P}_{Tj}(t) \geq P_{Tj}^S, \end{cases} \quad (11)$$

$j = \overline{1,2}$,

где P_{Tj}^{TH} – пороги чувствительности рецепторов, P_{Tj}^S – уровни их давления насыщения, χ_j, δ_j – аппроксимирующие константы.

$$v_d(t) = \theta_1 \cdot I_{Vr1}(t) + \theta_2 \cdot I_{Vr2}(t), \quad (12)$$

где I_{Vr1}, I_{Vr2} – активности волюмрецепторов сердца и головы соответственно, а θ_1 и θ_2 – константы аппроксимации.

Вторая версия модели диуреза, вызванного активацией волюмрецепторов, связывает исходное сопротивление почечных артериол $R_r,0$ со значениями $I_{Vr1}(t)$ и $I_{Vr2}(t)$ как:

$$R_r,0 = \theta_1^* \cdot I_{Vr1}(t) + \theta_2^* \cdot I_{Vr2}(t). \quad (13)$$

В обоих вариантах модели детерминантом диуреза является почечный кровоток.

Модель влияния онкотических и осмотических характеристик фильтруемой почками крови на скорость реабсорбции в почечных канальцах будет разработана позже.

Уравнение (10) позволяет осуществлять компьютерные симуляции с разными наборами коэффициентов чувствительности. Иначе говоря, можно симитировать любые сценарии изменения $V_S(t)$ как входное возмущение и анализировать реакции системной гемодинамики на эти возмущения.

Таким образом, система уравнений (1) – (13) представляет собой автономную модель механизмов долговременной регу-

ляции гемодинамики человека. Но чтобы реально моделировать эти механизмы, необходимо эту модель сопрягать с моделями гемодинамики [14, 15].

Краткие сведения о программе

Программная реализация использует язык программирования C++17 для построения работы симулятора и его взаимодействия с пользователем. Эта технология была выбрана, поскольку C++ позволяет реализовывать системы с наименее возможным количеством накладных расходов от дополнительных абстракций, которыми обладают другие языки (например, Java и её виртуальная машина, сборщик мусора и т. д.). Однако, данная особенность языка усложняет и замедляет разработку системы, которая смогла бы реализовывать универсальную обработку различных видов моделей, а именно взаимодействие пользователя с этими моделями (модификация алгоритма обчёта, смена значений отдельных параметров и т. д.). Для решения данной проблемы разработана собственная объектная модель, позволяющая хранить дополнительную метаинформацию.

Объектная модель необходима для: корректного отображения данных на интерфейсе, взаимодействия пользователя с моделью и её параметрами, описания процесса записи и чтения модели с диска, процесса копирования, инициализации и т. д. Выбранная версия C++17 помогает в этом, поскольку в данной спецификации языка добавлены и улучшены возможности написания кода, который выполняется в compile-time, что значительно ускоряет запуск приложения, а в некоторых ситуациях ускоряет работу взаимодействия с объектной моделью в runtime. Однако объектная модель требует дополнительного описания классов и их методов, что значительно раздувает кодовую базу проекта. Для решения данной проблемы разрабатывается инструмент на языке Python, который по файлу описания класса в определённом формате (IDL – interface definition language), будет производить генерацию кода, необходимого для работы объектной модели, что значительно упростит и ускорит время написания подобного служебного кода, кроме

того, генерация кода поможет избежать случайных ошибок («опечаток»).

В качестве инструмента для построения пользовательского интерфейса был выбран фреймворк Qt5, позволяющий создавать программы для большинства существующих платформ и операционных систем. Однако он использовался исключительно как средство для создания пользовательского интерфейса и в будущем, при необходимости, его можно будет заменить другим инструментом.

Для отображения графиков зависимости параметров от времени используется `qcustomplot`. Данная библиотека – это довольно простое и легко интегрируемое решение. Но данное решение будет заменено другим, так как `qcustomplot` имеет жесткую привязку к Qt и не поддерживает отображение трёхмерных графиков.

Результаты тестовых исследований

На этом этапе построения специализированного программно-моделирующего комплекса (ПМК) цель тестовых исследований проверить, насколько формулы модели отражают реальные физиологические взаимосвязи, а также, при отсутствии требуемых эмпирических характеристик, оценить наиболее вероятные величины принятых аппроксимирующих констант.

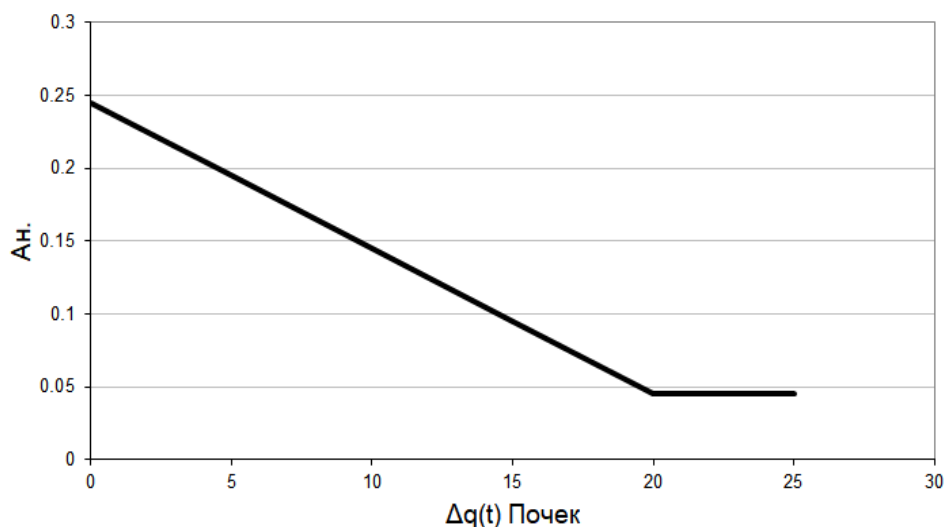


Рис. 1. Моделируемая зависимость концентрации ангиотензина II в крови (Ан в условных единицах) от уменьшения почечного кровотока от его исходного (принятого за норму в модели неуправляемой ССС) значения до некоторого минимума (здесь 5 мл/с)

В данной статье публикуется лишь часть результатов, полученных при тестировании модели долговременной регуляции состояния ССС. Тестирование проводилось на модели, в которой контуры барорефлекторной и хеморефлекторной регуляции гемодинамики были отключены. Также была отключена регуляция общего объема крови. Функционировала только модель ангиотензиновой регуляции сопротивления системных сосудов.

На рис. 1 показана зависимость концентрации ангиотензина II в крови от уменьшения почечного кровотока от его исходного (принятого за норму в модели неуправляемой ССС) значения до некоторого минимума (здесь 5 мл/с).

Обсуждение

Изображенные на рис. 1–3 результаты предварительного тестирования модели показывают, что уравнения правильно отражают направления изменений гемодинамических характеристик в ответ на дискретные изменения коэффициента чувствительности сосудов к концентрациям ангиотензина II. Пока об адекватности динамики речь не идет. Для исследования динамики необходима активация всех рефлекторных и неререфлекторных модуляторов гемодинамики. Эта работа предстоит, результаты будут опубликованы отдельно.

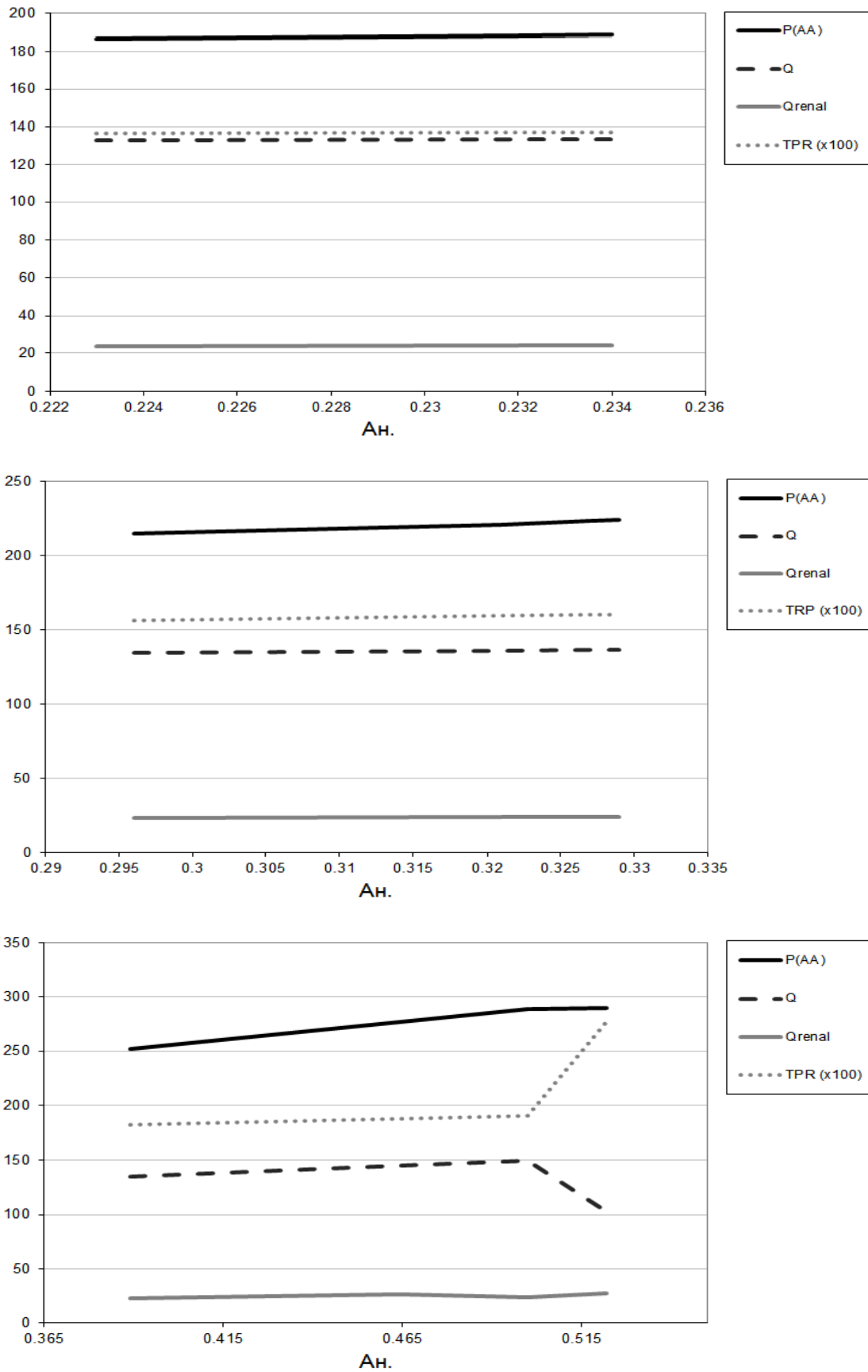


Рис. 2. Статические зависимости основных показателей центральной гемодинамики при трех значениях (возрастающих вверх-вниз) коэффициента α_i (отражающего чувствительность изменения сопротивления сосуда к изменению концентрации ангиотензина II в уравнении (4) (симуляция)

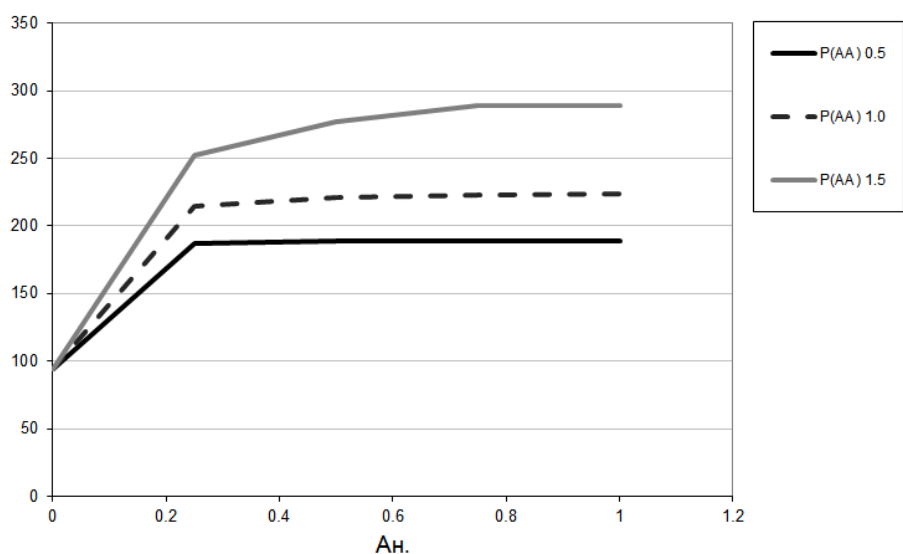


Рис. 3. Статические зависимости среднего давления в дуге аорты ($P(AA)$) от величины концентрации ангиотензина II при тех же трех значениях α_i (симуляция)

Выводы

Разработанная математическая модель долговременной регуляции гемодинамики человека в целом адекватно отражает реальные процессы в теле здорового человека. Для дальнейшего тестирования модели необходимо:

- разработать специальную программу, позволяющую интегрировать данную модель с моделями [14, 15] в единый ПМК;
- провести тестирование ПМК для нахождения наиболее оптимальных значений аппроксимирующих констант уравнений модели;
- исследовать адекватность ПМК в широких пределах изменений в характеристиках каждого моделируемого механизма;
- обозначить область потенциального применения ПМК.

Литература

1. Brands M.W. Chronic Blood Pressure Control. *Compr. Physiol.* 2012. Vol. 2. P. 2481–2494.
2. Grygoryan R.D. The optimal circulation: cells' contribution to arterial pressure. 2017. Nova Science. N.Y. 298 p.
3. Grygoryan R.D., Sagach V.F. The concept of physiological super-systems: New stage of integrative physiology. *Int. J. Physiol. and Pathophysiology.* 2018. 9.2. P. 169–180.
4. Grygoryan R.D. The unknown aspects of arterial pressure. *Znanstvena misel journal.* 2019. 33. P. 19–23.
5. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B., Mirotsoy M., Coffman T.M. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014. 4(3). P. 1201–1228. doi:10.1002/cphy.c130040.
6. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели. *Проблеми програмування.* 2004. № 4. С. 100–111.
7. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н., Аксенова Т.В., Мороз А.Г. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PhysiolResp». *Проблеми програмування.* 2009. № 2. С. 140–150.
8. Larrabide I., Blanco P.J., Urquiza S.A., Dari E.A., Ve'nere M.J., de Souza e Silva N.A., Feijo' R.A. HeMoLab – Hemodynamics Modelling Laboratory: An application for modelling the human cardiovascular system. *Computers in Biology and Medicine.* 2012. Vol. 42. P. 993–1004.
9. Ježe F., Kulhánek T., Kalecký K., Kofránek J. Lumped models of the cardiovascular system of various complexity. *Biocybernetics and*

- Biomedical Engineering*. 2017. Vol. 37, Issue 4. P. 666–678.
10. Kulhánek T., Kofránek J., Mateják M. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object-oriented and acausal approach. *Computers in Biology and Medicine*. 2014. Vol. 54. P. 137–144.
 11. Mahdi A., Sturdy J., Ottesen J.T., Olufsen M.S. Modeling the Afferent Dynamics of the Baroreflex Control System. *PLoS Comput Biol*. 2013 Dec. 9(12). e1003384.
 12. Raphan T., Cohen B., Xiang Y., Yakushin S.B. A Model of Blood Pressure, Heart Rate, and Vaso-Vagal Responses Produced by Vestibulo-Sympathetic Activation. *Front Neurosci*. 2016. Vol. 10. P. 96–104.
 13. Fernandez de Canete J., Luque J., Barbancho J., Munoz V. Modelling of long-term and short-term mechanisms of arterial pressure control in the cardiovascular system: an object-oriented approach. *Comput Biol Med*. 2014. 47. P. 104–12. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.01.006.
 14. Григорян Р.Д., Дегода А.Г., Джуринский Е.А., Харсун В.С. Симулятор пульсирующего сердца. *Проблеми програмування*. 2017. № 4. С. 98–108.
 15. Григорян Р.Д., Дегода А.Г., Харсун В.С., Джуринский Е.А. Симулятор механизмов срочной регуляции гемодинамики человека. *Проблеми програмування*. 2019, № 1. С. 90–98. doi: <https://doi.org/10.15407/pp2019.01.090>.
 16. Stewart J.M. Update on the theory and management of orthostatic intolerance and related syndromes in adolescents and children. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012. Vol. 10(11). P. 1387–1399.
 17. Kawada T., Yamamoto K., Kamiya A., Ariumi H., Michikami D., Shishido T., Sunagawa K., Sugimachi M. A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Jpn. J. Physiol.* 2005. Vol. 55(3). P. 157–163.
 18. Fung P., Kong R. The Integrative Five-Fluid Circulation System in the Human Body. *Open J. of Mol. Integr. Physiol.* 2016. 6. P. 45–97. doi: 10.4236/ojmip.2016.64005.
 19. Grygoryan R.D. Comprehension of individual adaptation mechanisms: endogenous tuning of constants determining optimal physiological states. *Slovak int. scientific j.* 2019. 32. P. 67–72.
 20. De Mello WC, Frohlich ED. On the local cardiac renin angiotensin system. Basic and clinical implications. *Peptides*. 2011. 32. P. 1774–1779.

References

1. Brands M.W. Chronic Blood Pressure Control. *Compr. Physiol.*, 2012, V.2, P. 2481-2494.
2. Grygoryan R.D. The optimal circulation: cells' contribution to arterial pressure. 2017, Nova Science, N.Y., 298 p.
3. Grygoryan R.D., Sagach V.F. The concept of physiological super-systems: New stage of integrative physiology. *Int. J. Physiol. and Pathophysiology*, 2018: 9,2,169-180.
4. Grygoryan R.D. The unknown aspects of arterial pressure. *Znanstvena misel journal*, 2019, 33:19-23.
5. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B., Mirotsoy M., Coffman T.M. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1201–1228. doi:10.1002/cphy.c130040.
6. Grygoryan R.D., Lissov P.N. A software-simulator of human cardiovascular system based on its mathematical model. *Problems in programming*. 2004, №4. С.100-111 (Rus)..
7. Grygoryan R.D., Lissov P.N., Aksenova T.V., Moroz A.G. The specialized software-modeling complex “PhysiolResp”. *Problems of programming*, 2009, 2:140-150 (Rus).
8. Larrabide I., Blanco P.J., Urquiza S.A., Dari E.A., Ve'nere M.J., de Souza e Silva N.A., Feijo' R.A. HeMoLab – Hemodynamics Modelling Laboratory: An application for modelling the human cardiovascular system. *Computers in Biology and Medicine*. 2012, V. 42, P. 993–1004.
9. Ježe F., Kulhánek T., Kalecký K., Kofránek J. Lumped models of the cardiovascular system of various complexity. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2017, V. 37, Issue 4, P. 666-678.
10. Kulhánek T., Kofránek J., Mateják M. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object-oriented and acausal approach. *Computers in Biology and Medicine*, V. 54, 2014, P. 137–144.
11. Mahdi A., Sturdy J., Ottesen J.T., Olufsen M.S. Modeling the Afferent Dynamics of the Baroreflex Control System. *PLoS Comput Biol*. 2013 Dec; 9(12): e1003384.
12. Raphan T., Cohen B., Xiang Y., Yakushin S. B. A Model of Blood Pressure, Heart Rate,

- and Vaso-Vagal Responses Produced by Vestibulo-Sympathetic Activation. *Front Neurosci.* 2016, V.10, P. 96–104.
13. Fernandez de Canete J., Luque J., Barbancho J., Munoz V. Modelling of long-term and short-term mechanisms of arterial pressure control in the cardiovascular system: an object-oriented approach. *Comput Biol Med.* 2014;47:104-12. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.01.006.
 14. Grygoryan R.D., Degoda A.G., Dzhurinsky Y.A., Kharsun V.S. A simulator of pulsatile heart. Симулятор пульсирующего сердца. *Problems of programming.* 2017, №4. С.98-108 (Rus.).
 15. Grygoryan R.D., Degoda A.G., Kharsun V.S., Dzhurinsky Y.A. A simulator of mechanisms of acute control of human hemodynamics. *Problems of programming,*2019;1:90-98. doi: <https://doi.org/10.15407/pp2019.01.090>. (Rus.)
 16. Stewart J.M. Update on the theory and management of orthostatic intolerance and related syndromes in adolescents and children. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012, V. 10(11), P. 1387–1399.
 17. Kawada T., Yamamoto K., Kamiya A., Ariumi H., Michikami D., Shishido T., Sunagawa K., Sugimachi M. A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Jpn. J. Physiol.* 2005; V.55(3). P. 157–163.
 18. Fung P., Kong R. The Integrative Five-Fluid Circulation System in the Human Body. *Open J. of Mol. Integr. Physiol.* 2016; 6, 45–97. doi: 10.4236/ojmip.2016.64005.
 19. Grygoryan R.D. Comprehension of individual adaptation mechanisms: endogenous tuning of constants determining optimal physiological states. *Slovak int. scientific J.*, 2019, 32:67-72.
 20. De Mello W.C, Frohlich E.D. On the local cardiac renin angiotensin system. Basic and clinical implications. *Peptides.* 2011;32:1774–1779.

Об авторах:

Григорян Рафик Давидович,
заведующий отделом,
доктор биологических наук.
Количество научных публикаций в
украинских изданиях – 136.
Количество научных публикаций в
зарубежных изданиях – 45.
Индекс Хирша – 9.
<http://orcid.org/0000-0001-8762-733X>,

Дегода Анна Григорьевна,
старший научный сотрудник,
кандидат физико-математических наук.
Количество научных публикаций в
украинских изданиях – 13.
Количество научных публикаций в
зарубежных изданиях – 1.
Индекс Хирша – 3.
<http://orcid.org/0000-0001-6364-5568>,

Джуринский Егор Антонович,
инженер-программист.
Количество научных публикаций
в украинских изданиях – 3.
<http://orcid.org/0000-0002-1636-1447>.

Место работы авторов:

Институт программных систем
НАН Украины,
03187, Киев,
проспект Академика Глушкова, 40.
Тел.: (044) 526 5169.
E-mail: rgrygoryan@gmail.com,
anna@silverlinecrm.com,
y.a.dzhurynskyi@gmail.com

Получено 05.11.2019