

УДК 519.6+612

Р.Д. Григорян

ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ СИМУЛЯТОРЫ В РЕШЕНИИ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ И ПРИКЛАДНЫХ ЗАДАЧ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Обобщен опыт создания специализированных математических моделей и компьютерных симуляторов различных физиологических систем человека. Описаны основные характеристики прикладных моделей для оптимизации способов повышения устойчивости здорового человека к продолжительному воздействию различных экстремальных нагрузок среды (физических факторов авиакосмического полета, а также измененного атмосферного давления). Наряду с подобными моделями, построенными в рамках традиционной физиологической парадигмы гомеостаза, представлена авторская концепция сосуществования клеток разной специализации в едином организме. Новая физиологическая концепция объяснила механизмы эндогенной оптимизации кровообращения и позволила переосмыслить роль артериального давления в функционировании организма. Коротко охарактеризованы модели адаптивной и патологической гипертрофии сердца. Дана общая характеристика комплексной модели и программного симулятора энергетической мегасистемы организма, обеспечивающей борьбу клеток против дефицита энергии. Симуляторы разработаны для персональных компьютеров, совместимых с IBM, программы написаны на Borland Pascal для Delphi или C++ для среды Visual Studio-10.

Ключевые слова: математическая модель, биоинформатика, физиология, экстремальные состояния, обучение, диагностика.

Введение

За более чем полувековую историю моделирования физиологических систем человека выделились три основных направления [1, 2]. Первое направление – это создание моделей для уточнения спорных концепций физиологии человека. Второе – создание моделей и компьютерных программ для оптимизации способов и средств защиты человека от негативных последствий воздействия экстремальных по силе и продолжительности экзогенных физических факторов. Объединяет оба направления то, что эмпирические исследования сопряжены с риском для здоровья испытуемых. Третье направление – это компьютерные симуляторы для применения в учебном процессе.

Накоплены специализированные программные симуляторы. Например, на сайте Института биоинформатики (г. Сиэтл, штат Вашингтон, США) <http://www.physiome.org/jsim/docs/overview.html> предлагаются автономные программные средства, симулирующие разные аспекты физиологии почти всех органов, а также их систем. Пожалуй, следует отметить, что эти модели лишь реализовывали существующие биологические концепции.

Наряду с такими моделями, предлагаются модели биофизики и биохимии субклеточных механизмов. Большинство аккумулярованных моделей ориентировано на применение в учебном процессе, поэтому описание биологических закономерностей упрощено.

В отделе проблем моделирования и надежности человеко-машинных систем Института программных систем НАН Украины работы по моделированию велись преимущественно в первых двух вышеупомянутых направлениях. Мною как научного руководителя данного направления в Институте такой выбор сложился исторически. Из инженера-кибернетика я переквалифицировался в доктора биологических наук под влиянием академика НАН Украины Николая Михайловича Амосова. Защитив кандидатскую диссертацию [3] под его руководством, я и дальше продолжал использовать метод математического моделирования и компьютерные симуляции для решения биологических и медицинских задач.

Характерной особенностью нашего подхода к рассматриваемым проблемам

является то, что параллельно с разработкой моделей, базирующихся на общепринятых физиологических концепциях, нами предлагались кардинально новые физиологические теории функционирования организма [4–11]. Новые теории были нацелены на системное понимание взаимодействия клеток разной специализации в едином организме. На мой взгляд, именно модели и программные средства, основанные на новом видении работы организма человека, открывают новые пласты взаимодействия традиционных физиологов с исследователями, создающих основы теоретической физиологии человека.

Цель работы – описать основные оригинальные разработки моделей и симуляторов, а также коротко охарактеризовать базовые физиологические концепции.

Прежде чем коротко охарактеризовать основные разработки отмечу, что успех конечного продукта в виде специализированной программы определяется двумя факторами. Во-первых, необходима адекватная физиологическая концепция моделируемых механизмов. Во-вторых, удобный пользовательский интерфейс, ориентированный на физиолога-исследователя и позволяющий ему осуществить такие компьютерные имитационные эксперименты, которые дают ему важные дополнительные сведения о тех показателях жизнедеятельности, которые ему не доступны по различным причинам. Поэтому в настоящей статье максимально охарактеризую исходную биологическую проблему и способ ее модельного решения.

Программно-моделирующий комплекс «Космонавт»

Проблема. Сердечнососудистая система (ССС) человека чувствительна к изменениям направления и величины гравитационной нагрузки. Механизмы физиологического управления СССР эволюционно сформированы для компенсации гемодинамических сдвигов, вызванных перемещениями объемов крови при изменениях положения тела на Земле. Космический полет сопровождается много-

кратным увеличением гравитационной нагрузки (на этапах выведения корабля на орбиту и при его посадке), а также микрогравитацией (во время полета без линейных ускорений). В цепи приспособительных трансформаций СССР к микрогравитации наименее изученным звеном остается механизм переполнения кровью головы. Такое переполнение сопровождается ощущением дискомфорта, головными болями, тошнотой и другими вестибулярными расстройствами. Отсутствие адекватных концепций относительно физических причин и физиологических механизмов сопротивления организма к изменению кровообращения в невесомости мешает оптимизации способов профилактики ряда расстройств, развивающихся на этапе адаптации космонавта к микрогравитации. Для уточнения существующих концепций необходима дополнительная информация. Однако инвазивные измерения требуемого большого количества показателей функционирования СССР в ходе космического полета небезопасны, а физические сдвиги и физиологические реакции, выявленные с помощью наземных моделей имитации невесомости, не совсем адекватны происходящим в условиях реального космического полета. Поэтому был создан автономный программно-моделирующий комплекс (ПМК) «Космонавт». В его основе лежит модель в сосредоточенных параметрах, описывающая гемодинамику в трехмерной сосудистой сети человека с учетом процессов, которые происходят в полостях тела при изменениях направления и величины гравитационной нагрузки [12].

Назначение: ПМК «Космонавт» – исследовательский инструмент для симуляции возможных сценариев, которые описывают гемодинамические реакции тела человека на переход из активной фазы выведения космического корабля на орбитальный полет. Особенностью ПМК «Космонавт» является то, что в модели описаны как гравитационная физиология СССР, так и влияние на гемодинамику экстрасосудистых давлений в разных компартментах тела. ПМК «Космонавт» представляет собой количественную ма-

тематическую модель гемодинамики в сосредоточенных параметрах (1200 уравнений), встроенную в программу (написанной на C++), управление которой осуществляется посредством интерфейса пользователя.

С помощью проведенных вычислительных экспериментов на ПМК «Таким образом, доказав, что в условиях микрогравитации застой крови в голове вызван уменьшением градиента давлений между краниальными венами и центральным венозным давлением, ПМК «Космонавт» позволил решить важную теоретическую задачу космической физиологии и медицины.

Программно-моделирующий комплекс «PilAccel»

Проблема. Пилот высокоскоростной маневренной авиации (истребители) на виражах испытывает перегрузки, многократно (до 10 раз) превышающих ускорение свободного падения. Для функционирования пилота наиболее опасны перегрузки, действующие в продольном направлении тела (+Gz – в направлении голова-ноги, –Gz – в обратном направлении).

Существующие технологии защиты (обеспечения устойчивости человека к действию экстремальных по величине и продолжительности пилотажных перегрузок $\pm Gz$) направлены на сохранение кровообращения сетчатки глаз и головного мозга на уровне, достаточном для оксигенации региональных клеток. Но эти технологии, созданные на основе эмпирических исследований, не оптимальны и не лишены риска здоровью испытуемых.

Для поиска оптимальных технологий для повышения устойчивости пилотов истребительной авиации к пилотажным перегрузкам $\pm Gz$ предлагались упрощенные численные модели. Однако их низкая эффективность побудила специалистов к созданию более адекватного компьютерного симулятора.

За основу была взята математическая модель, описывающая гемодинамику здорового человека при медленно нарастающих умеренных (до 4g) перегрузок

+Gz [13]. Ее усовершенствование велось в два этапа и финансировалось в рамках двух грантов по фундаментальным исследованиям [14, 15]

Сердцевиной ПМК «PilAccel» является новая количественная математическая модель системной гемодинамики человека с учетом ряда региональных особенностей. Дополнительно описываются гемодинамические эффекты защитных средств (мышечных сокращений в ногах, повышения давления на участки тела, дыхания под избыточным давлением, а также изменения угла наклона спинки кресла к направлению вектора ускорений). Отдельно имеется модель для конструирования профиля ускорений. Фактически, эти дополнения охватывают весь набор средств и способов борьбы против гравитационных перегрузок.

Базовая физиологическая модель [14] была ориентирована на здорового мужчину, но в следующей версии ПМК «PilAccel» была предусмотрена процедура индивидуализации модели по антропометрическим и гендерным характеристикам [15]. В целом, модель включает в себя 2250 уравнений, но лишь часть из них актуализируются посредством интерфейса пользователя.

ПМК «PilAccel» написан на Borland Pascal для Delphi.

Назначение: ПМК «PilAccel» – исследовательский инструмент для симуляции гемодинамических реакций человека на ускорения заданного профиля при отсутствии или наличии средств, служащих повышению предела переносимости пилотами ускорений. Два примера симуляции, объединенные на рисунке, иллюстрируют основное назначение специализированного ПМК «PilAccel» – получить максимально полную физиологическую картину реагирования человека на пилотажные перегрузки. Стандартный способ тестирования способов и средств защиты пилота от негативных эффектов пилотажных перегрузок экстремальной величины и/или продолжительности состоит в испытаниях человека, использующего набор защитных средств, в центрифуге. Здесь есть, две причины, побу-

дившие специалистов по авиационной медицине использовать компьютерные симуляции. Во-первых, центрифуга дорогостоящая: ее цена составляет около 20 млн. долларов США, а час эксплуатации обходится несколько тысяч долларов. Во-вторых, что не менее существенно, предельные перегрузки небезопасны для испытуемых. Именно компьютерная симуляция позволяет минимизировать оба фактора, связанные с разработкой и тестированием новых средств защиты человека от пилотажных перегрузок.

В верхней части изображен вид основного окна интерфейса пользователя (слева) и графики результатов компьютерной симуляции (справа) при выполнении пилотажного маневра “Push-pull” летчиком, испытывающего эффективность специального защитного костюма Бундесвера “Libelle”.

Внизу слева показан вид интерфейса пользователя, с помощью которого выбраны углы наклона кресла к вектору перегрузок, активировано мышечное сокра-

щение, включено дыхание под избыточным давлением, а также заданы градиенты накачивания давления в секциях пневматического противоперегрузочного костюма. Профиль перегрузок задан произвольным, а его график изображен в нижней части окна результатов справа. Там же чуть выше представлена динамика главных гемодинамических характеристик испытуемого. Отметим, что в обычных испытаниях на центрифугах лишь незначительная часть физиологических данных контролируется.

При формировании картинок для рисунка специально выбран пример, иллюстрирующий симуляцию физиологического действия нового, разработанного немецкими специалистами противоперегрузочного костюма “Libelle”, в котором вместо стандартных пневматических камер используется защита с помощью системы шлангов, наполненных водой. Отметим, что при правильном подборе костюма прирост гидростатического давления в сосудах тела и в шлангах костюма

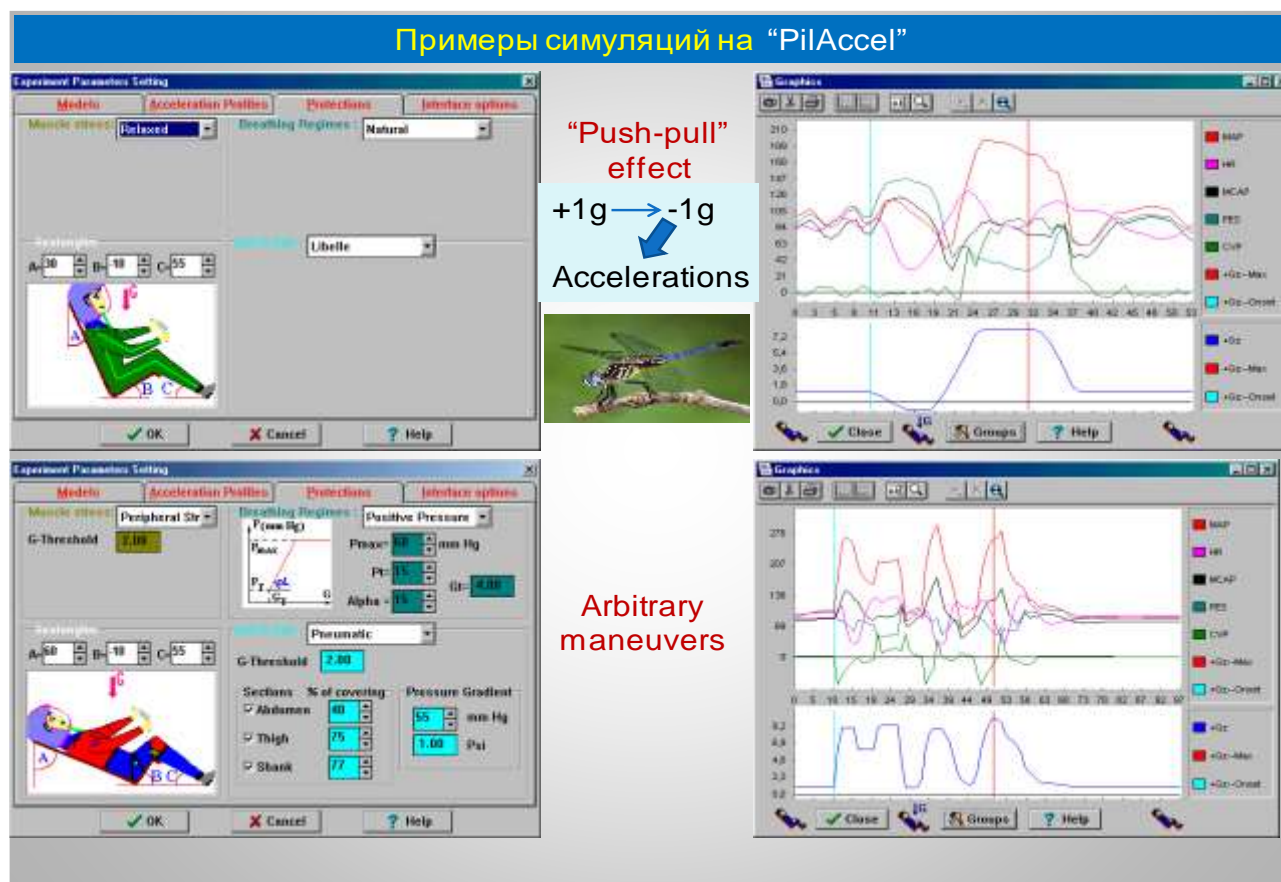


Рисунок. Иллюстрации практического применения ПМК «PiAccel»

примерно одинаково. Следовательно, при продольных перегрузках направления голова-таз (+Gz), такая защита наиболее адекватным способом предотвращает уход крови из верхних частей тела в брюшную полость и ноги.

На рисунке слева показан общий вид интерфейса пользователя. Посредством интерфейса перед началом компьютерного эксперимента задаются профиль ускорений, выбранную комбинацию противоперегрузочных средств и пороги активации каждого. Справа показан результат симуляции – динамика основных характеристик гемодинамики (среднее давление в дуге аорты (МАР), в каротидных синусах (МСАР), в артериях глаз (PES), центральное венозное давление (CVP), а так начало (+Gz-Onset) и максимальное значение (+Gz-Max) выдерживаемых перегрузок). В небольшом нижнем окне интерфейса изображена динамика ускорений.

Помимо представленных на рисунке характеристик, ПМК «PilAccel» оперирует большим количеством вспомогательных физиологических характеристик, которые при обычных эмпирических исследованиях практически недоступны. Причем, ПМК «PilAccel» позволяет проанализировать огромное количество биологической информации с привязкой к антропометрическим характеристикам испытуемых. Хотя ПМК «PilAccel» создавалась для углубленного исследования потенциальных индивидуальных резервов организма пилота для оптимизации способов повышения переносимости экстремальных пилотажных перегрузок, позже специалисты лаборатории биодинамики на авиабазе Райт Паттерсона (штат Огайо) также использовали «PilAccel» для усовершенствования методов психологической тренировки пилотов [16].

Программно-моделирующий комплекс «PhysiolResp»

Проблема. Человеческий организм чувствителен к переменам большинства физико-химических параметров окружающей среды. В норме физиологические механизмы минимизируют негативные

последствия внешних перемен, однако у части людей временами или хронически наблюдается патологическая чувствительность (например, метеозависимость). Ухудшение качества профессионального функционирования метеозависимого человека-оператора ведет к увеличению риска возникновения техногенных катастроф.

Для предотвращения или минимизации эффектов метеочувствительности, необходимы ясные представления о ее механизмах. Но таких представлений в современной медицине нет.

Метеозависимость – это комплексная патология, определяемая неадекватной реакцией организма на изменения газового состава, температуры, влажности, напряженности электрического и магнитного полей воздуха, а также атмосферного давления (АД). Физиологические реакции человека на изменения большинства перечисленных характеристик атмосферы удовлетворительно изучены, чего нельзя утверждать о механизмах реагирования на скачки АД. Отсутствие необходимых фундаментальных знаний побудило нас к созданию специальной математической модели и компьютерной технологии для исследования механизма чувствительности человека к прохождению атмосферных фронтов [17].

Поскольку было известно, что ССС – одна из наиболее чувствительных к изменениям АД система, вновь в основу моделирующего комплекса была положена модель гемодинамики. Но нас интересовали трансформации, которые развиваются в течение часов и дней. За это время объем крови в ССС может претерпевать существенные изменения. Поэтому необходима была такая модель описываемых трансформаций, которая учитывала бы динамику пополнения жидкости в ССС и ее ухода из нее.

Помимо пополнения жидкости с потребляемой водой и пищей, а также ухода жидкости посредством мочи, испарения с поверхности кожи и легких, необходим был учет изменения давлений в межклеточном пространстве и в цитоплазме. Жидкость переходит из одного

компартамента сообщающихся сосудов в другой под градиентом давлений между этими компартаментами. Давления складываются из гидростатического давления жидкости, онкотического и осмотического давлений. Поэтому была создана система дифференциальных уравнений, связывающая все необходимые переменные при заданных константах. Последние отражают набор физико-химических и физиологических характеристик здорового среднего мужчины в условиях покоя. Эта система уравнений представляет математическую модель физиологических систем человека. Динамику АД описывает дополнительная модель. Чтобы система из двух упомянутых моделей превратилась в ПМК, разрабатывались исследовательские алгоритмы и специальные программы. Значительная часть программ создавалась для тестирования и настройки базовых моделей. Пользовательская версия ПМК «PhysiolResp», обеспечиваемая посредством интерфейса, оперирует лишь частью количественных характеристик физиологических моделей.

Назначение. ПМК «PhysiolResp» ориентирован на физиолога-исследователя и создавался для: а) выявления первичных физических сдвигов, которые имели бы место при отсутствии физиологических механизмов реагирования; б) определения потенциальных компенсаторных возможностей конкретных физиологических механизмов для управления ими.

ПМК «PhysiolResp» позволяет имитировать гемодинамические реакции здорового человека на прохождение атмосферных фронтов, образовавшихся в результате роста или падения местного атмосферного давления от его стабильного уровня. При этом, абсолютное значение исходного уровня не играет никакой роли.

Преимуществом моделирования является то, что наряду с гемодинамическими сдвигами предоставляется детальная информация о динамике жидкостей между ССС, лимфатической системой, а также суммарным межклеточным пространством и виртуальным суммарным внутриклеточным пространством. Лишь

обладая подобными расчетными характеристиками здорового человека и человека с признаками чувствительности к прохождению атмосферных фронтов, можно разобраться в причинах этой чувствительности и потенциальных путях ее минимизации.

Моделирование показало, что для компенсации больших объемов перемещенной жидкости из ССС в другие пространства тела требуется адекватная затрата энергии. Ее отсутствие в ослабленном организме затягивает развитие компенсаторных реакций и является главной причиной патологической чувствительности человека к прохождению атмосферных фронтов [17].

Программно-моделирующий комплекс «SimEnPhysiol»

Проблема. Любой организм нуждается в энергии для поддержания своей жизни. Универсальным внутриклеточным источником энергии является молекула аденозинтрифосфата (АТФ): распад фосфорной связи АТФ обеспечивает жизненные процессы энергией.

Чтобы клетка оказалась жизнеспособной и функциональной, необходимо, чтобы был баланс между средними скоростями синтеза (v_s) и распада (v_c) молекул АТФ. Однако факторов, изменяющих v_c столь много, что физиологи не могут эмпирическим способом устанавливать механизмы борьбы против неравенства $v_s \leq v_c$ в масштабе целостного организма. С другой стороны хорошо известно, что хронический дефицит АТФ в клетках порождает деструкции и широкий спектр медленно развивающихся и трудно поддающихся лечению заболеваний (например, артериальная гипертония, болезни Паркинсона, Альцгеймера).

В аэробной клетке есть два способа производства АТФ: путем анаэробного гликолиза в цитоплазме и оксигенацией производного этого гликолиза – пирувата в митохондриях. Второй способ примерно в 18 раз более эффективен первого [6, 8]. Хотя каждая клетка обладает батареей автономных механизмов регулирования тем-

па синтеза АТФ, в організмі вищих тварин і людини еволюційно склалася друга батарея механізмів, що допомагає кліткам боротися з хронічним дефіцитом АТФ. В спеціальних теоретичних дослідженнях була висунута і аргументована принципово нова фізіологічна концепція, згідно з якою зовнішні різномасштабні механізми прискорюють саме аеробний синтез АТФ [8]. Активізація і взаємодія клітинних і організмних батарей механізмів протидії нехватці енергії передбачає велике число можливих сценаріїв. Однак емпірична перевірка нової фізіологічної концепції опиралася на відсутність адекватних вимірних технологій. Тому виникла потреба створення спеціального комп'ютерного симулятора, з допомогою якого можливо моделювати різні сценарії виникнення причинно-наслідкових ланцюжків і динаміки розвитку конкретних реакцій. Така модель передбачала одночасний урахування складних трансформацій в великій кількості клітин, що знаходяться в кардинально різних умовах.

Сучасна фізіологія людини не має необхідних технологій, тому потрібен інший підхід, що трансформуватиме цю практично нерозв'язану задачу в розв'язану. Цим підходом стала бінарна концепція організму. Суть бінарної концепції в тому, що всі клітини організму можна представити в формі двох віртуальних клітин, одна з яких енергетично забезпечена, а друга – ні. Саме клітини другої групи змушені боротися за подолання енергетичного дефіциту. Ця боротьба налаштовує внутрішню організацію таких клітин цих органів і систем, які залучені в матеріальне забезпечення зростаючого темпу синтезу АТФ. Всі механізми, що беруть участь в роботі такої великої системи, раніше отримали назву енергетичної мегасистеми – ЕМС [6, 8, 9–11]. Фактично, необхідно було створити дійсний математичний модель ЕМС і таку програмну технологію, кото-

ра яка дозволила б фізіологу-досліднику симулювати основні сценарії виникнення дефіциту енергії і його подолання. Саме для візуалізації рішення фізіологічних проблем, асоційованих з підтримкою енергетичного балансу в клітках людини, був розроблений спеціалізований ПМК «SimEnPhysiol».

Назначення. ПМК «SimEnPhysiol» – новий дослідницький інструмент для рішення завдань інтегративної фізіології людини. Основні дані цього ПМК є кількісні моделі батареї внутрішніх механізмів протидії дисбалансу середніх швидкостей виробництва і споживання АТФ. Серед цих механізмів особливо виділено один – біогенез мітохондрій. Саме він грає головну роль в боротьбі клітки проти хронічного дефіциту АТФ [8, 9]. Крім того, цей механізм ефективний лише при адекватній підтримці зовнішніх контурів ЕМС, а саме серцево-судинної системи, системи зовнішнього дихання, еритропоєзу, а також системи підтримання глюкози-інсулін гомеостазу [8]. Тому, для побудови комп'ютерного симулятора потрібно було створити всі компонентні моделі [18–20] і їх об'єднання в єдину програмну технологію [21]. Результатом стало унікальний за складністю ПМК «SimEnPhysiol», що має широкий спектр потенціальних можливостей симуляцій як сценаріїв виникнення дефіциту енергії (наприклад, локального, регіонального, а також в масштабі організму) так і сценаріїв подолання наявного дефіциту. Це різноманітність дозволяє в симуляційних експериментах виявляти загальні і часті прояви генеральної захисної реакції організму на нехватку енергії [22].

Базова версія дослідницького ПМК «SimEnPhysiol» була введена в відділ кровообігу Інституту ім. А.А. Богомольця НАН України. Хоча в процес її тестування не мало використаних принципів моделювання і моделей ще потрібно осмислити, вже на даний момент ПМК «SimEn-

Physiol» убедительно продемонстрировал причинную связь между дефицитом энергии и компенсаторным развитием артериальной гипертензии [22, 23]. Полагаю, что после дополнительного тестирования и соответствующих коррекций в настройках, ПМК «SimEnPhysiol» станет альтернативным инструментом физиологических исследований в интегративной физиологии человека. Есть достаточно оснований полагать, что ПМК «SimEnPhysiol» послужит теоретическим инструментом для оптимизации режимов тренировок атлетов в спорте высоких достижений, а также при подготовке будущих медиков.

Еще один пример применения медико-физиологических симуляторов приведен далее.

Компьютерный симулятор гемодинамических эффектов гипертрофии сердца

Проблема. Гипертрофия – это увеличение размеров органа. Под термином гипертрофия миокарда (ГМ) подразумевается рост размеров миокарда всего сердца или его отдельных частей (например, левого желудочка).

Различают физиологическую и патологическую формы ГМ. В первом случае речь идет о компенсаторном увеличении размеров органа для обеспечения адекватного кровоснабжения всех потребителей организма, во втором – это заболевание, при котором участок миокарда (чаще всего – левого желудочка) утрачивает свои сократительные свойства. Однако общие фундаментальные механизмы развития обеих разновидностей ГМ остаются мало изученными. Не в последнюю очередь, сложившаяся ситуация обусловлена методическими трудностями. Поэтому наличие специализированного компьютерного симулятора для исследования причинно-следственных механизмов развития ГМ может способствовать углублению представлений о них.

Базовая модель. Разработанная нами математическая модель (ММ) [24] гемодинамики человека является усовершенствованием прежних версий [5, 6, 17].

Основная новизна в формировании интегрального тонуса симпатической нервной системы. Дополнительный фактор, опосредованный через локальные (органные) ренин-ангиотензиновые системы [9–11], модулирует активность нисходящих симпатических нервных волокон, иннервирующих сердце и преганглионарные нейроны региональных сосудов.

Предварительные исследования созданного симулятора выявили его практическую адекватность [24]. Интерес к этой модели со стороны экспертного сообщества в рамках Researchgate и положительные отзывы позволяют надеяться, что физиологическую суть моделируемых явлений мы отразили в достаточной степени достоверности.

Желающим получить информацию из оригинальных публикаций, рекомендую международный сайт для ученых (https://www.researchgate.net/profile/Rafik_Grygoryan/contributions),

а также

<https://scholar.google.ca/citations?hl=en&user=JyonmCYAAAAJ>).

Выводы

Наиболее значимые, с точки зрения, проблемно-ориентированные компьютерные симуляторы физиологических систем и функций человека, разработанные под моим руководством, вкратце представлялись в небольшой обзорной статье. Полезность этих компьютерных технологий на практике во многом обязана глубокой физиологической проработке проблем. Будучи профессиональным кибернетиком и физиологом-теоретиком, я постарался не только разрабатывать успешные математические модели и прикладные программные средства. Были созданы две кардинально новые общебиологические теории: энергетическая теория индивидуальной адаптации [6, 8] и теория оптимального кровообращения [9–11, 25]. Дополнительно создана новая интерпретация фундаментальных взаимоотношений механизма гомеостаза с механизмом адаптации [5, 6], а также аргументирована необходимость перехода к новой стадии физиологических исследований, нацеленных на раскрытие

сути и функциональной роли физиологических суперсистем в обеспечении здоровья человека [11, 26]. На мой взгляд, лишь интеграция новых знаний в качественно новые модели и симуляторы ведет к использованию проблемно-ориентированных симуляторов в медицине.

Биологические теории созданы самостоятельно, но для разработки программно-моделирующих комплексов мне понадобилось активное и творческое участие соавторов. Я выражаю благодарность всем, принимающим участие в разработке.

1. Bassingthwaight J.B. Strategies for the Physiome Project. *Annals of Biomedical Engineering*. 2000, N 28. P. 1043–1058.
2. Kohl P, Noble D. Systems biology and the virtual physiological human. *Mol Syst Biol*. 2009, N 5. P. 292–299.
3. Григорян Р.Д. Регуляция гемодинамики при ортостатических воздействиях (математическое моделирование и экспериментальные исследования). Дисс. канд. биол. наук. 1983. Киев: Институт кибернетики. 214 с.
4. Григорян Р.Д. Концепция виртуального организма в биоинформатике. *Проблеми програмування*. 2007. № 2. С. 140–150.
5. Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации. Киев. Академперіодика, 2004. 501 с.
6. Григорян Р.Д. Биодинамика и модели энергетического стресса. Киев: Ин-т программных систем НАН Украины. Академперіодика, 2009. 330 с.
7. Grygoryan R.D., Lyabakh K.G. The cornerstones of Individual Adaptation to Environmental Shifts. In: Daniels J.A. (Ed.). *Advances in Environmental Research*. Nova Science, New York, USA. 2012. 20. P. 39–66.
8. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation*. New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
9. Григорян Р.Д. Энергетическая концепция артериального давления. *Доповіді Нац. акад. наук України*. 2011, № 7. С. 148–155.
10. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г. Артериальное давление: переосмысление. Киев: Ин-т программных систем НАН Украины. Академперіодика, 2015. 434 с.
11. Григорян Р.Д. Парадигма «плавающего» артериального давления. Düsseldorf, Germany: Palmarium Academic Publishing. 2016. 417 с.
12. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties. *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. Ed. L. Lukyanova, N.Takeda, P.K. Singal, New Delhi: Narosa Publishing House, 2008. N 5. P. 261–282.
13. Grygoryan R.D., Kochetenko E.M. Informational technology for modeling of fighters medical testing procedures by centrifuge accelerations. *Selection & Training Advances in Aviation: AGARD Conference Proceedings 588*; Prague, May 25-31, PP3, 1996. P. 1–12.
14. Grygoryan R.D. Development of a hemodynamics computer model of human tolerance to high sustained acceleration exposures. EOARD Contract NoF61708-97-W0253: Final Report, 1999. 66 p.
15. Grygoryan R.D. High sustained G-tolerance model development. STCU#P-078 EOARD# 01-8001 Agreement: Final Report, 2002. 61 p.
16. Mckinley A.R., Gallimore J.J. *Computational Model of Sustained Acceleration Effects on Human Cognitive Performance*. Aviation Space and Environmental Medicine. 2013, 84(8): P. 780–788.
17. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н., Аксенова Т.В., Мороз А.Г. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PhysiolResp». *Проблеми програмування*. 2009, № 2. С. 140–150.
18. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Маркевич Р.В., Дериев И.И. Программный симулятор поджелудочной железы. *Проблеми програмування*. 2013. № 1. С. 100–106.
19. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г., Лиссов П.Н., Дериев И.И., Аксенова Т.В. Моделирование энергетической мегасистемы человека. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2013. Вып. 174. С. 90–98.
20. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дериев И.И. Программный симулятор реакций аэробной клетки на дисбаланс энергии. *Проблеми програмування*. 2014, № 1. С. 90–98.
21. Аксенова Т.В. Програма технологія для проведення імітаційних експериментів з математичними моделями фізіологічних систем. *Проблеми програмування*. 2012, № 1. С. 110–120.
22. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г. Компьютерный симулятор механизмов

поддержания баланса энергии в клетках человека. Кибернетика и вычислительная техника. 2017. № 2 (188). С. 67–76.

23. Григорян Р.Д., Аксьонова Т.В. Моделювання боротьби механізмів організму з нестачею енергії в клітинах. Вісник університету «Україна». Серія: Інформатика, обчислювальна техніка та кібернетика. 2016. С. 91–99.
24. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г. Моделирование механизмов и гемодинамических эффектов гипертрофии сердца. Кибернетика и вычислительная техника. 2016. Вып. 184. С. 72–83.
25. Grygoryan R.D. The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure. New York, USA: Nova Science, 2017. 279 p. (In press).
26. Григорян Р.Д., Сагач В.Ф. Концепція фізіологічних суперсистем: нова фаза інтегративної фізіології. Фізіологічний журнал. 2017. № 3. С. 58–69.
10. Grygoryan R.D., Lyabach E.G. Arterial pressure: rethinking. Kiev: Institute of Software Systems of the NASU-Akademperiodika, 2015. 434 p.
11. Grygoryan R.D. Paradigm of "floating" blood pressure. Düsseldorf, Germany: Palmarium Academic Publishing. 2016. 417 p.
12. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties. Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. Ed. L. Lukyanova, N.Takeda, P.K. Singal, New Delhi: Narosa Publishing House, 2008. N 5. P. 261–282.
13. Grygoryan R.D., Kochetenko E.M. Informational technology for modeling of fighters medical testing procedures by centrifuge accelerations. Selection & Training Advances in Aviation: AGARD Conference Proceedings 588; Prague, May 25-31, PP3, 1996. P. 1–12.
14. Grygoryan R.D. Development of a hemodynamics computer model of human tolerance to high sustained acceleration exposures. EOARD Contract NoF61708-97-W0253: Final Report, 1999. 66 p.
15. Grygoryan R.D. High sustained G-tolerance model development. STCU#P-078 EOARD#01-8001 Agreement: Final Report, 2002. 61 p.
16. Mckinley A.R., Gallimore J.J. Computational Model of Sustained Acceleration Effects on Human Cognitive Performance. Aviation Space and Environmental Medicine. 2013. 84(8): P. 780–788.
17. Grygoryan R.D., Lissov P.N., Aksenova T.V., Moroz A.G. Specialized software-modeling complex "PhysiolResp". Problems in programming. 2009, N 2. P. 140–150.
18. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Markevich R.V., Deriev I.I. Software simulator of the pancreas. Problems in programming. 2013. N 1. P. 100–106.
19. Grygoryan R.D., Lyabach E.G., Lissov P.N., Deriev I.I., Aksenova T.V. Modeling of the energy megasystem of man. Cybernetics and computer engineering. 2013. Iss. 174. P. 90–98.
20. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Deriev I.I. Software simulator of aerobic cell reactions to energy imbalance. Problems in programming. 2014. N 1. P. 90–98.
21. Aksionova T.V. The program of technology for conducting simulation experiments with mathematical models of physiological systems. Problems in programming. 2012, N 1. P. 110–120.

References

1. Bassingthwaite J.B. Strategies for the Physiome Project. Annals of Biomedical Engineering. 2000. N 28. P. 1043–1058.
2. Kohl P, Noble D. Systems biology and the virtual physiological human. Mol Syst Biol. 2009, N 5. P. 292–299.
3. Grigorian R.D. Hemodynamics' control under postural changes (mathematical modeling and experimental study). Ph.D thesis.1983, Kiev: Institute of Cybernetics. 214 p.
4. Grygoryan R.D. The concept of a virtual organism in bioinformatics. Problems in programming. 2007. N 2. P. 140–150.
5. Grygoryan R.D. Self-organization of homeostasis and adaptation. Kiev: Academperiodica, 2004. 501 p.
6. Grygoryan R.D. Biodynamics and models of energy stress. Kiev: Institute of Prog. Systems of the National Academy of Sciences of Ukraine, 2009. 330 p.
7. Grygoryan R.D., Lyabakh K.G. The cornerstones of Individual Adaptation to Environmental Shifts. In: Daniels J.A. (Ed.). Advances in Environmental Research. Nova Science, New York, USA. 2012. 20. P. 39–66.
8. Grygoryan R.D. The Energy Basis of Reversible Adaptation. New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
9. Grygoryan R.D. Energy concept of arterial pressure. Reports of the Nat. Acad. Sciences of Ukraine. 2011, N 7. P. 148–155.

22. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Degoda A.G. Modeling of mechanisms and hemodynamic effects of cardiac hypertrophy. Cybernetics and computer engineering. 2016, Iss. 2. P. 72–83.
23. Grygoryan R.D., Aksyonova T.V. Modeling fighting mechanisms of the body to the lack of energy in cells. Bulletin of the University "Ukraine". Series: Information, Computing and Cybernetics technics. 2016, P. 91–99.
24. Grygoryan RD, Aksenova TV, Degoda AG. A computer simulator of mechanisms providing energy balance in human cells. Cybernetics and computer engineering. 2016, Iss.184. P. 72–83.
25. Grygoryan R.D. The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure. New York, USA: Nova Science, 2017. 279 p. (In press).
26. Grygoryan R.D., Sagach V.F. The concept of physiological supersystems: a new stage of integrative physiology. Fiziol. Zh. 2017. 63(3), P. 58–67.

Об авторе:

Григорян Рафик Давидович,
заведующий отделом,
доктор биологических наук,
Количество научных публикаций в
украинских изданиях – 130.
Количество научных публикаций в
зарубежных изданиях – 40.
Индекс Хирша – 6.
<http://orcid.org/0000-0001-8762-733X>.

Место работы автора:

Институт программных систем
НАН Украины,
03187, Киев,
проспект Академика Глушкова, 40.
Тел.: 526 5169.

E-mail: rgrygoryan@gmail.com

Получено 14.06.2017