

## СИМУЛЯТОР МЕХАНИЗМОВ СРОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА

Создан программный симулятор (ПС) физиологических механизмов срочной регуляции гемодинамики человека. ПС основан на математической модели (ММ), описывающей рефлекс, источником информации, расположенных в правом желудочке сердца, в дуге аорты и в каротидных синусах механорецепторы. В качестве объекта управления (ОУ) используется ранее разработанная модель неуправляемой сердечно-сосудистой системы с пульсирующим сердцем. В ММ мишень регуляторных воздействий – длительность сердечного цикла, жесткость и ненапряженный объем сосудистых участков тела. Комплекс ММ и ОУ реализован на C<sup>++</sup>. Ориентированный на физиолога интерфейс предоставляет ему возможность включения/выключения любого из рефлексов, проведения тестовых исследований (в том числе имитацию дозированной кровопотери или переливания крови). ПС пока функционирует автономно. В дальнейшем, после моделирования также эндокринных физиологических механизмов длительного влияния на гемодинамику, ПС станет виртуальным средством для исследований комплексных механизмов оптимизации гемодинамики человека.

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

### Введение

Срочная регуляция гемодинамики охватывает временной интервал от секунд до нескольких минут. Существуют несколько специализированных регуляторов, эффекторами которых является исключительно сердечно-сосудистая система (ССС) [1]. Есть также рефлексы, в которых наряду с ССС эффекторами выступают легкие (например, хеморецепторные) или почки [1, 2]. Главными быстрыми регуляторами состояния ССС являются артериальные барорецепторные рефлексы (АБР). Наибольшие скопления рецепторов локализованы в дуге аорты и в каротидных синусах. По сути, барорецепторы – это механорецепторы, реагирующие на растяжение сосуда. Механорецепторами богат и миокард: в каждой камере сердца имеется свое скопление рецепторов. Они отличаются порогами срабатывания и уровнями насыщения.

Наиболее часто моделировались гемодинамические эффекты АБР [3–9]. Однако в этих моделях недостаточно адекватно описывались либо насосная функция сердца, либо взаимодействие рефлексов.

В реальном организме имеет место комплексная регуляция гемодинамики и упомянутыми рефлексами, и рядом нерелекторных механизмов эндокринной

природы [1, 2]. Но до настоящего времени отсутствует модель, позволяющая исследовать взаимодействие этих разных по своей природе и динамическим характеристикам механизмов регуляции гемодинамики в широких временных интервалах.

Наша цель – создать модель с возможно максимальным охватом известных физиологических регуляторов ССС. Для этого необходимо сделать несколько шагов: 1) создать модель объекта регулирования (эта модель уже разработана [8]); 2) создать модель механизмов срочной регуляции ССС; 3) создать модель нерелекторных механизмов регуляции ССС; 4) объединить все модели в единый программно-моделирующий комплекс.

Цель данной работы описать модель, обозначенную в п. 2.

### Основные требования к модели: допущения и ограничения

Моделируется аддитивное действие трех механорецепторных рефлексов, аферентные зоны, находящихся в дуге аорты, в каротидных синусах и в правом желудочке сердца.

Согласно физиологическим данным [10–12], клетки синусового узла, задающие ритм работы сердца, имеют спонтанную

активність. Її модулюють температура і хімічний склад крові. Цей склад формується як многими продуктами метаболізму кліток тіла, також спеціальними медіаторами, виділяючися із пресинаптичних бляшек симпатичних і парасимпатических нервних волокон серця. Основний медіатор симпатических нервів – це адреналін, а основним медіатором парасимпатических нервів – ацетилхолін. Шкорість накоплення кожного медіатора в синаптической щелі пропорціональна частоті ефферентних імпульсів.

1.1. *Формалізація дієвтя фізіологіческих регуляторів.* Вначалі формалізуем функцію рецепторів. Опішем завісимость частоты афферентних імпульсів в многоволоконном нерві (аортального, синусового і кардіального) ( $N_j(t)$ ) от дінаміки входного фактора, дієвствующего на рецептор. Для артеріальних механорецепторів дієвствующим на рецептор фактором яєляется переменное во вренені давленіє ( $P_j(t)$ ). В естєственних умовях цє давленіє порождєно давленієм крові в артеріях і давленієм, созданным сердечной мышцєй. Рецептор імеет порог возбужденія ( $P_j^*$ ) і уровень насыщєнія ( $P_j^{**}$ ). Между єтими екстремальными значєніями входного фактора завісимость между  $N_j(t)$  і  $P_j(t) - P_j^*$  імеет нєлінейный вїд, по формє напонаяющий аγγлієскую бєкву «S». Аγγалїз єтєй завісимости в фізіологіческих умовях і подходов к єє моделїрованию убєдїл нас в том, что в общєм случает функцію рецепторів слєдует моделїровать с помощью статїческой завісимости:

$$N_j(t) = \begin{cases} 0, & 0 \leq P_j(t) \leq P_j^* \\ \frac{1 - e^{\alpha_j(P_j^* - P_j(t))}}{1 + \beta_j e^{\alpha_j(P_j^* - P_j(t))}}, & P_j^* < P_j(t) < P_j^{**} \\ 1, & P_j(t) \geq P_j^{**} \end{cases} \quad (1)$$

Константы  $\alpha_j$  і  $\beta_j$  – дополнительные характеристики аппроксимации, избїрающие на основе эмпїрїки,  $j = \overline{1,3}$ . Ізменєнія чїсловых значєній єтїх констант позволяют імітїровать ізменєнія чувствїтельности рецепторів к колебанням давленія крові ілі механїческого усїлія, развіваемого міокардом.

Согласно аддїтївности рефлексів,

$$I_{\Sigma A}(t) = \sum_{j=1}^3 a_j N_j(t), \text{ где } \sum_{j=1}^3 a_j = 1. \quad (2)$$

*Предположение 1.* Хїміческий состав крові ( $X_S(t)$ ), поддєрживающий деятєльность нейронів синусового узла сердца нєізмєнным ( $X_S(t) = X_{SR}$ ).

*Предположение 2.* Температура крові ( $T^o(t)$ ) также постоянная ( $T^o(t) = T^o_0$ ).

*Предположение 3.* Самостєятєльным модулятором активності эфферентных нейронів симпатїческого ( $E_{ES}(t)$ ) і парасимпатїческого центров ( $E_{EV}(t)$ ) головного мозга яєляется суммарная єго активність ( $I_{BE}(t)$ ).

*Предположение 4.* Вместо описанія трансформации активності эфферентных нейронів симпатїческого ( $E_{ES}(t)$ ) і парасимпатїческого центров ( $E_{EV}(t)$ ) в соотвєтствующєе медїаторы, непосредственно свяжем ізменєнія параметров сердца і сосудов с  $I_{BE}(t)$  і  $I_{\Sigma A}(t)$ .

$$E_{ES}(t) = \begin{cases} E_{ES}^{\min}, & E_{ES}(t) < E_{ES}^{\min} \\ \delta \cdot I_{BE}(t) + \varepsilon / I_{\Sigma A}(t), & E_{ES}^{\min} \leq E_{ES}(t) \leq E_{ES}^{\max} \\ E_{ES}^{\max}, & E_{ES}(t) > E_{ES}^{\max} \end{cases} \quad (3)$$

$$E_{EV}(t) = \begin{cases} E_{EV}^{\min}, & E_{EV}(t) < E_{EV}^{\min} \\ \lambda \cdot I_{\Sigma A}(t) - \eta \cdot I_{BE}(t), & E_{EV}^{\min} \leq E_{EV}(t) \leq E_{EV}^{\max} \\ E_{EV}^{\max}, & E_{EV}(t) > E_{EV}^{\max} \end{cases} \quad (4)$$

где  $\delta, \varepsilon, \lambda, \eta$  – константы аппроксимации.

В данной статье принимается  $I_{BE}(t) = 0$ .

$E_{ES}(t)$  и  $E_{EV}(t)$  представляют общую эфферентную активность многоволоконных нервов. Эти нервы имеют сердечные и сосудистые ветви.

Особенности динамики нервной регуляции длины сердечного цикла моделируем с помощью следующих двух дифференциальных уравнений:

$$E_{HS}(t) = \begin{cases} E_{HS}^{\min}, & E_{HS}(t) < E_{HS}^{\min} \\ \delta_H \cdot I_{BE}(t) + \varepsilon_H / I_{\Sigma A}(t), & E_{HS}^{\min} \leq E_{HS}(t) \leq E_{HS}^{\max}, \\ E_{HS}^{\max}, & E_{HS}(t) > E_{HS}^{\max} \end{cases}, \quad (5)$$

$$E_{HV}(t) = \begin{cases} E_{HV}^{\min}, & E_{HV}(t) < E_{HV}^{\min} \\ \lambda_H \cdot I_{BE}(t) - \eta_H \cdot I_{BE}(t), & E_{HV}^{\min} \leq E_{HV}(t) \leq E_{HV}^{\max}, \\ E_{HV}^{\max}, & E_{HV}(t) > E_{HV}^{\max} \end{cases}, \quad (6)$$

В уравнениях (5) и (6) константы  $\delta_H, \varepsilon_H$  и  $\lambda_H, \eta_H$  позволяют моделировать чувствительность  $E_{ES}(t)$  и  $E_{EV}(t)$  к изменениям всех трех их детерминантов.

Об особенностях изменения  $T_{Hc}(t)$ .

$T_{Hc}(t)$  регулируется сердечными ветвями симпатического и парасимпатического нервов. Поскольку сердце функционирует как дискретный элемент, а рефлекс с зон правого желудочка и артериальных механорецепторов активируются в различных фазах сердечного цикла, необходима четкая дифференциация этих рефлексов в модели. Афферентная информация о результатах растяжения правого желудочка сердца формируется в текущем ( $k$ ) цикле работы сердца и поступает в продолговатый мозг в текущей диастоле. Афферентная информация о результатах растяжения дуги аорты и каротидных синусов формируется только в фазе систолы, а именно, после начала фазы изгнания. Время задержки импульсов в пути к нейронам ядра продолговатого центра, на

их центральную обработку, а также на процессы формирования регулирующих нервных изменений и на высвобождение биологически активных медиаторов такие, что эти изменения могут повлиять только на продолжительности ( $k+1$ )-го сердечного цикла.

Обозначим средние величины эфферентных симпатических и парасимпатических импульсов  $k$ -го сердечного цикла  $\Delta E_{HS}(k)$  и  $\Delta E_{HV}(k)$ , соответственно. В данной модели допустим описание промежуточного звена, превращает частоту эфферентных симпатических и парасимпатических импульсов в химические медиаторы адреналина и ацетилхолина. Тогда  $\Delta E_{HS}(k)$  и  $\Delta E_{HV}(k)$  можно вычислять так:

$$\Delta E_{HS}(k) = \frac{1}{T_{Hc}(k)} \int_0^{T_{Hc}(k)} E_{HS}(t) dt, \quad (7)$$

$$\Delta E_{HV}(k) = \frac{1}{T_{Hc}(k)} \int_0^{T_{Hc}(k)} E_{HV}(t) dt,$$

$$E_{HS}(k+1) = E_{HS}^0 + \Delta E_{HS}(k), \quad (8)$$

$$E_{HV}(k+1) = E_{HV}^0 + \Delta E_{HV}(k), \quad (9)$$

где  $T_{Ac}$  – длина сердечного цикла в режиме автоматизма,  $\mu, \vartheta$  и  $\chi$  – коэффициенты чувствительности  $T_{Hc}(k+1)$  к изменениям соответствующих факторов, с помощью  $\Delta E_{HS}(k)$  и  $\Delta E_{HV}(k)$  модифицируют  $T_{Hc}(k+1)$ .

$$T_{Hc}(k+1) = T_{Ac} + \mu \cdot E_{HV}(k+1) - \vartheta \cdot E_{HS}(k+1) - \chi \cdot (T^o(t) - T^o_0). \quad (10)$$

Длины фаз диастолы ( $T_d(k+1)$ ) и систолы ( $T_s(k+1)$ ) вычисляем как:

$$T_s(k+1) = \begin{cases} 0.1, & T_c(k+1) < 0.25 \\ 0.4 \cdot T_c(k+1) + 0.1, & 0.25 \leq T_c(k+1) \leq 1.25; \\ 0.5, & T_c(k+1) > 1.25 \end{cases} \quad (11)$$

$$T_d(k+1) = T_c(k+1) - T_s(k+1). \quad (12)$$

Итак, система уравнений (1) – (12) представляет математическую модель срочной регуляции ССС человека.  $I_{\Sigma A}(t)$  принимает значения по шкале (0,1). Диапазон изменений для  $I_{BE}(t)$  принят  $(0 \pm 1)$ . То есть, сигналы, возбуждающие нейроны продолговатого мозга, меняются в диапазоне от нуля до 1, в то время, как тормозные сигналы изменяются в диапазоне от нуля до (-1). Поскольку детальной модели  $I_{BE}(t)$  еще не имеем, влияние этого фактора на срочный рефлекс будем исследовать путем предоставления дискретных значений дискретно  $I_{BE}(t) = -0.75; -0.5; -0.25; 0; 0.25; 0.5; 0.75$ .

Влияние нервной регуляции на сосуды зачислены путем деления общего симпатического тонуса на региональные звена сосудов в соответствии с их представлением в модели неуправляемой гемодинамики (МНГ). Обозначаем симпатичной изменения жесткости  $\Delta D_i(t)$ , а ненатянутого объема сосудов – соответственно  $\Delta U_i(t)$ . Сначала считаем изменения общей активности симпатического сосудистого нерва как:

$$E_{SV}(t) = \begin{cases} E_{SV}^{\min}, & E_{SV}(t) < E_{SV}^{\min} \\ \delta \cdot I_{BE}(t) + \varepsilon / I_{\Sigma A}(t), & E_{SV} \leq E_{SV}(t) \leq E_{SV}^{\max} \\ E_{SV}^{\max}, & E_{SV}(t) > E_{SV}^{\max} \end{cases}, \quad (13)$$

$$\Delta E_{SV}(t) = E_{SV}(t) - E_{SV0}. \quad (14)$$

Далее, распределяем  $\Delta E_{SV}(t)$  на каждый участок сосудов с помощью коэффициентов  $\varphi_i \cdot \Delta E_{SV}(t)$ . Но расстояние до различных участков разный. Чтобы учесть задержку времени на пути следования управляющих импульсов, связь между  $\Delta E_{SVi}(t)$  и  $\Delta E_{SV}(t)$  организовано через дифференциальное уравнение:

$$\tau_i \frac{d\Delta E_{SVi}(t)}{dt} = \varphi_i \cdot \Delta E_{SV}(t). \quad (15)$$

Увеличение жесткости сосудов и уменьшение ненатянутого объема от их начальных значений  $D_{i0}$  и  $U_{i0}$  рассчитываются как:

$$D_i(t) = D_{i0} + q_i \cdot \Delta E_{SVi}(t), \quad (16)$$

$$U_i(t) = U_{i0} - \gamma_l \cdot \Delta E_{SVi}(t), \quad (17)$$

где  $\varphi_i, q$  и  $\gamma_l$  характеризует плотность соответствующих нервных окончаний в данном регионе сосудов.

Итак, система уравнений (1) – (17) является полной базовой моделью срочной регуляции гемодинамики человека. Эта модель описывает реакции регуляторов на колебания сердечной и сосудистой гемодинамики как в течение каждого сердечного цикла, а также при применении дополнительных воздействий на гемодинамику.

Для симуляций гемодинамики на компьютере была создана специальная программа на языке С.

## Сведения о программе

Технические особенности программы.

1. Исходный код написан на языке С99.

2. Используются только такие внешние компоненты, на которых нет лицензионных ограничений.

3. Использование только необходимого минимума внешних зависимостей:

- Nuklear – библиотека, состоящая из одного заголовочного файла. Основная ее задача – отображение графических фигур и компонентов интерфейса, а также предоставление интерактивных точек взаимодействия с ними. В данной программе для построения интерфейса используется модифицированная версия, что упрощает использование различных драйверов;

- math.h – библиотека, реализующая стандартные математические функции;

- Pplot – библиотека для построения графиков.

4. Использование процедурной парадигмы программирования.

5. Оптимизированное построение алгоритмов.

6. Использование архитектурной модели MVC (Model View Controller), с четким разграничением компонентов.

7. Для компиляции используется компилятор Clang, на основе LLVM, что позволяет повысить качество программы.

8. Кроссплатформенность на основных операционных системах (Linux, Mac, Windows), а также возможность имплементации на других платформах, с минимальными изменениями.

*Описание физического представления данных.* Для хранения данных используются файлы с собственным бинарным представлением. Для экономии ресурсов, обеспечения кроссплатформенности и уменьшения времени расчетов используются следующие архитектурные решения:

- названия элементов не записываются в сам файл, а используются как имя файла;
- только первый бинарный блок элемента содержит в себе все данные. Следующие блоки содержат только данные, меняются;
- для хранения метеопараметров используется конфигурационный текстовый файл;
- необходимо, чтобы все файлы находились в одной директории.

Для управления данными существует компонент I/O, обеспечивающий запись/считывание всех представленных элементов.

Физическое представление состоит из таких элементов как:

- `vein` – общее представление параметров для базовых вен и артерий, содержащее в себе параметры давления, жесткости и другие параметры, являющиеся общими для всех производных элементов. Хранятся в файлах с меткой `v_`;
- `ventricle` – представление параметров желудочков сердца. Производное от `vein` (путем агрегации). Хранятся в файлах с меткой `h_`;

- `regulated_vein` – представление дополнительных параметров для регулируемой модели. Производное от `vein` (путем агрегации). Хранятся в файлах с меткой `gv_`;

- `flow` – представление параметров связей (потоков) между другими элементами. Хранятся в файлах с меткой `f_`;

- метаданные – представление параметров времени, карты связей и других необходимых данных. Сохраняются в текстовом файле конфигурации.

*Описание вычислительного модуля* имеет одну точку входа (процедуру) в файле `System.h`. В качестве аргумента в эту функцию передается путь в конфигурационный файл. Затем в памяти создаются экземпляры для каждого из элементов.

Компьютерный эксперимент начинается с установки его сценария и задания текущих параметров модели (ее версию, характер внешнего воздействия, время экспозиции). Для решения уравнений модели используется метод трапеций.

По мере вычисления, состояние каждого элемента записывается в соответствующий результирующий файл для последующего отображения. Для экономии ресурсов – записывается не каждое исчисленное состояние элементов, а только в каждый шаг записи, заданный пользователем.

Основным способом анализа полученных результатов компьютерного эксперимента является визуальный анализ динамики интересующихся гемодинамических характеристик. Для визуализации выбранных посредством пользовательского интерфейса характеристик строятся их графики.

Вид пользовательского интерфейса, ориентированного на физиолога-исследователя, показан на рис. 1.

Интерфейс позволяет включить/выключить контур регуляции, установить длительность симуляционного эксперимента и запустить программу на исполнение. По завершении эксперимента пользователь на интерфейсе выбирает одну или более характеристик гемодинамики и активирует кнопку их визуализации в виде графиков.

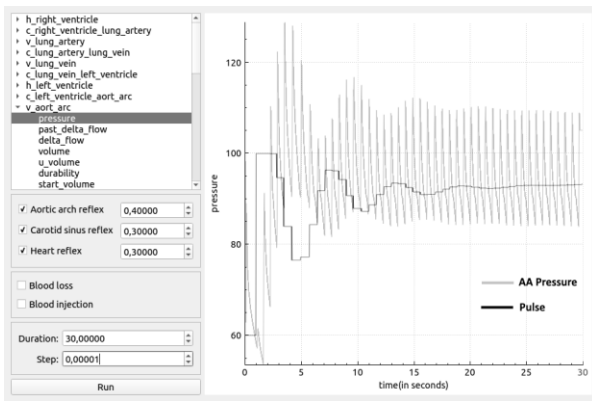


Рис. 1. Інтерфейс користувача

### Тестовые результаты симуляций и их обсуждение

Прежде чем рассмотреть результаты тестовых симуляций отметим, что общий объем крови ( $V_s = 5300 \text{ cm}^3$ ) и численные значения параметров модели ССС соответствуют здоровому молодому мужчине массой тела 70 кг. Полагалось, что в норме частота сокращений сердца равна  $F = 60 \text{ min}^{-1}$ , среднее артериальное давление равно 94 мм рт. ст., (это соответствует пиковым значениям пульсового давления 120/80), общее периферическое сопротивление составляет 1 мм рт. ст. x сек/см<sup>3</sup>.

На рис. 2. показаны динамика давления в дуге аорты ( $P_A$ ), частоты сокращений сердца  $F$  в контрольных условиях, имитирующих покой в горизонтальном положении тела человека без каких-либо внешних воздействий. Как видно из отображенных на этом рисунке кривых, циклические изменения  $P_A$  характерны для условий физиологической нормы. Параметры регуляторов подобраны таким образом, чтобы каждый из моделируемых трех рефлексов вносил 1/3 суммарного рефлекторного ответа механизма нервной регуляции на изменения афферентной импульсации, приходящей из рецепторов правого желудочка, дуги аорты и каротидных синусов. Теоретически, эти весовые соотношения могут быть изменены в каждом эксперименте, что дает возможность имитировать влияние усиления (ослабления) вклада любого из них в формирование суммарного рефлекторного ответа на кардиоциклические возмущения.

Для иллюстрации рефлекторного контроля гемодинамики на более длительных отрезках времени было симулировано двухстороннее изменение общего объема крови. Эти результаты показаны на рис. 3 и 4. На этих рисунках показан результат симуляции кровопотери со скоростью 20 мл/сек до достижения максимальной величины кровопотери 400 мл.

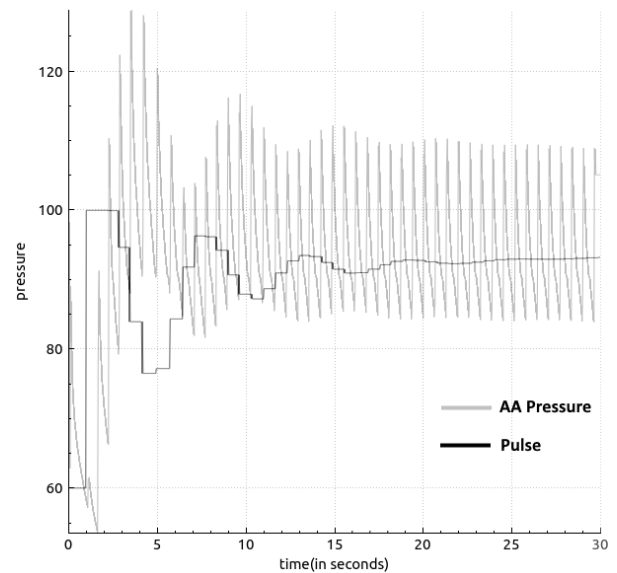


Рис. 2. Динамика давления в дуге аорты ( $P_A$ ) и частоты сокращений сердца  $F$  в модели рефлекторно управляемой ССС в контрольных условиях

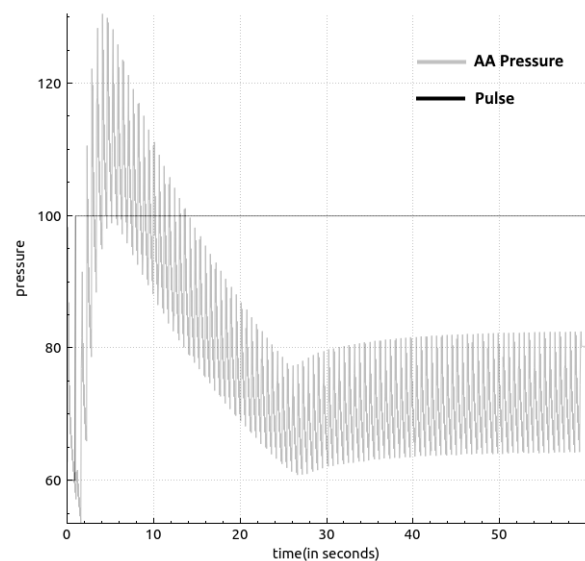


Рис. 3. Динамика давления в дуге аорты ( $P_A$ ) и частоты сокращений сердца  $F$  в модели неуправляемой ССС 500 мл (со скоростью 20 мл/сек)

Разница в том, что в случае, показанном на рис. 3, эта процедура имитировалась на модели неуправляемой ССС, а на рис. 4 показан результат моделирования той же процедуры на модели с включенными рефlekсами. Сравнение картинок на этих рисунках рельефно иллюстрирует системную роль регуляторов: она состоит в компенсации падения  $P_A$ , вызванного уменьшением центрального венозного давления и, соответственно, притока крови к сердцу.

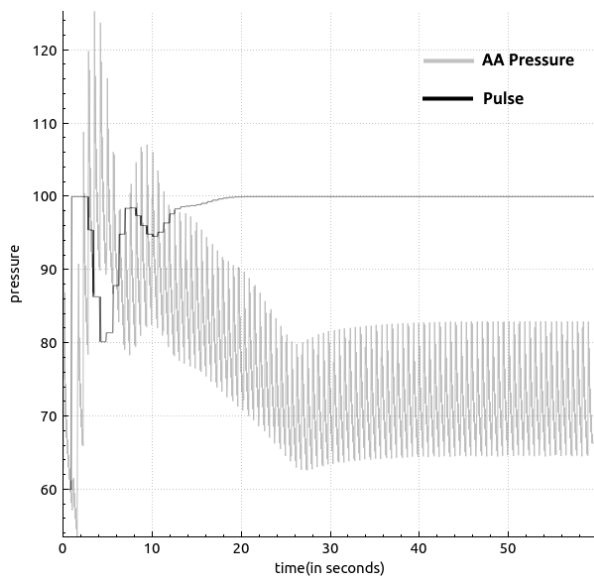


Рис. 4. Динамика давления в дуге аорты ( $P_A$ ) и частоты сокращений сердца  $F$  в модели рефлексорно управляемой ССС при имитации дозированной кровопотери 500 мл (со скоростью 20 мл/сек)

Помимо результатов, представленных на рис. 2, 3 и 4, проведены также другие тестовые симуляции. В целом, результаты тестовых экспериментов показали, что уравнения модели срочной регуляции адекватно описывают функцию естественных физиологических механизмов, которые срочно реагируют на внутренние/внешние возмущения состояния ССС. Что касается констант, моделирующих пороги рецепции, чувствительности каждого из рефлексов, а также предельные значения их функционирования, они также подобраны достаточно адекватно.

## Выводы

Создана и протестирована базовая математическая модель механизмов срочной рефлексорной регуляции гемодинамики человека. Реализованная в виде автономной программы на языке C++ модель является симулятором, позволяющим имитировать реакции гемодинамики на пульсации сердца, а также на экзогенные воздействия. Модель станет компонентом в разрабатываемой комплексной модели нейро-эндокринных влияний на состояние сердечно-сосудистой системы человека.

## 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. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели. *Проблеми програмування.* 2004. № 4. С. 100–111.
4. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н., Аксенова Т.В., Мороз А.Г. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PhysiolResp». *Проблеми програмування.* 2009. № 2. С. 140–150.
5. Larrabide I., Blanco P.J., Urquiza S.A., Dari E.A., Ve'nerе 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.
6. 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.
7. 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.
8. Григорян Р.Д., Дегода А.Г., Джурицкий Е.А., Харсун В.С. Симулятор пульсирующей

шого серця. *Проблеми програмування*. 2017. № 4. С. 98–108.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

## References

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., Lissov P.N. A software imitator of human cardiovascular system basen on its mathematical model. *Problems in programming*. 2004, N 4. P. 100–111.
4. Grygoryan R.D., Lissov P.N., Aksionova T.V., Moroz A.G. A specialized software-modeling complex «PhysiolResp». *Problems in programming*. 2009, N 2. P. 140–150.
5. Larrabide I., Blanco P.J., Urquiza S.A., Dari E.A., Ve'neré 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.
6. 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.
7. 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.

8. Grygoryan R.D., Degoda A.G., Dzhurinsky E.A., Kharsun V.S. A simulator of the pulsatile heart. *Problems in programming*. 2017. N 4. P. 98–108.
9. Mahdi A., Sturdy J., Ottesen J.T., Olufsen M.S. Modeling the Afferent Dynamics of the Baroreflex Control System. *PLoS Comput Biol*. 2013, 9(12): e1003384.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

Получено 11.02.2019

### Об авторах:

*Григорян Рафик Давидович*,  
заведующий отделом,  
доктор биологических наук.  
Количество научных публикаций в  
украинских изданиях – 132.  
Количество научных публикаций в  
зарубежных изданиях – 40.  
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 – 10.



Количество научных публикаций в зарубежных изданиях – 1.  
Индекс Хирша – 3.  
<http://orcid.org/0000-0001-6364-5568>,

*Харсун Вадим Сергеевич*,  
инженер-программист.  
Количество научных публикаций в украинских изданиях – 1.  
<http://orcid.org/0000-0001-5745-0932>,

*Джуринский Егор Антонович*,  
инженер-программист.  
Количество научных публикаций в украинских изданиях – 1.  
<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](mailto:rgrygoryan@gmail.com),  
[anna@silverlinecrm.com](mailto:anna@silverlinecrm.com),  
[vakharsun@gmail.com](mailto:vakharsun@gmail.com),  
[y.a.dzhurynskyi@gmail.com](mailto:y.a.dzhurynskyi@gmail.com)