

УДК 612.51.001.57+519.6

Р.Д. Григорян, А.Г. Дегода, Е.А. Джуринский, В.С. Харсун

СИМУЛЯТОР ПУЛЬСИРУЮЩЕГО СЕРДЦА

Для совместимых с IBM персональных компьютеров создан программный симулятор (ПС), основанный на математической модели (ММ) гемодинамики человека. ММ представляет сердечно-сосудистую систему (ССС) в сосредоточенных параметрах и при фиксированном нейрогуморальном фоне, соответствующем состоянию покоя. Назначение ПС – имитация пользователем сценариев перемен в исходном состоянии ССС для вычисления реакций гемодинамики. Есть два способа задания сценария: либо из списка, представленного в интерфейсе пользователя, либо формированием из комбинаций элементарных процедур. Планируется на базе ММ создать комплексную модель с учетом нейрогуморальной регуляции сердечного насоса, тонуса сосудов и объема крови. В данной версии ПС предсердия отсутствуют, сердечная деятельность моделируется описанием пульсаций желудочков. ПС демонстрирует основные закономерности физиологии ССС в малом и большом кругах кровообращения. ПС позволяет визуализировать трансформации гемодинамики при дефектах сердечных клапанов, гипофункции правого/левого желудочков (из-за ухудшения коронарного кровотока, патологии кардиомиоцитов, гипертрофии миокарда). Исследовано влияние скорости и мощности сокращения правого или левого желудочков сердца на гемодинамику. После разработки комплексной модели на базе ПС будет создана информационная технология, ориентированная на кардиолога. Язык программирования – Java.

Ключевые слова: математическая модель, желудочки сердца, клапаны, кардиология, учебный процесс, информационная технология.

Введение

В списке причин смерти кардиологические патологии занимают одно из первых мест. Главными предшественниками дисфункции сердца и недостаточности кровообращения являются инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляции желудочков, низкое сократительное усилие миокарда, аритмии, а также гипертрофия [1–3]. За исключением возникшего из-за внезапной закупорки венечных сосудов ИМ, перечисленные патологии развиваются как следствие постепенных изменений в биофизических характеристиках ряда узлов сердца. Стремясь компенсировать сердечную недостаточность, адаптационные механизмы перестраивают функционирование всей ССС. Поэтому успешная борьба с каждой из перечисленных патологий предполагает знания механизмов функционирования ССС. Хотя в этом деле существенную помощь оказали математические модели [4–8], они слишком схематично описывают пульсирующую деятельность сердца и гемодинамику в целом.

В частности, значительное число пациентов с проблемами нарушенной функции пейсмекеров синусного узла имеют имплантированный электростимулятор сердца. Если человек ведет актив-

ный образ жизни, желательно чтобы ритм электростимуляции управлялся автоматически. Прежде чем разработать адекватные алгоритмы автоматического управления сердечным ритмом в разных состояниях человека, требуются более фундаментальные физиологические знания о функционировании ССС [9]. Такие знания появились лишь недавно [10, 11]: стало понятно, что ССС – это часть физиологических суперсистем, совместно оптимизирующих жизнедеятельность клеток на фоне экзогенных (эндогенных) возмущений. Новое понимание организма требует переосмысления подходов к моделированию физиологических систем человека [12]. Поэтому после первой попытки моделирования пульсирующего сердца [13], мы вновь вернулись к данной проблеме с учетом концептуальных сдвигов [9–10].

Хотя пульсации моделируются посредством переменной эластичности камер сердца [4–8, 14–16], описания процесса электромеханического сопряжения и последующего развития сократительной деятельности миоцитов соответствующих камер сердца далеки от реальной кардиодинамики [17, 18]. Нередко авторы ограничивались лишь схематичным представ-

лением пульсаций с помощью функции синуса [7]. Между тем, изменения эластичности органа представляет собой популяционный эффект [10], т. е. складывается из темпоральной динамики состояния клеток разной пространственной локализации. Известно, что на ультраструктурном уровне клетки миокарда одной и той же популяции (например, левого желудочка) слегка различаются [11]. Различия порогов реагирования на пришедший возбуждающий электрический сигнал привязаны к пространственной локализации кардиомиоцита. Ранее нами была показана, что подобная неоднородность элементов популяции порождает асинхронность их реагирования на сигнал и детерминирует динамику популяционного эффекта [10, 13]. Таким образом, применение этих знаний позволит создать максимально адекватную модель пульсаций сердца. Ее интегрирование в модель гемодинамики большого и малого кругов кровообращения с учетом нервных и гуморальных механизмов регуляции функции сердца, тонуса сосудов, а также общего объема крови станет основой для разработки качественно нового компьютерного симулятора, ориентированного на актуальные задачи кардиологии.

Цель статьи – описать базовую математическую модель гемодинамики человека с учетом пульсаций сердца.

Основные требования к модели: допущения и ограничения

Описываемая в статье модель ориентирована на симуляции широкого круга сценариев развития кардиологических проблем и является модификацией опубликованной ранее модели [13]. Являясь первым шагом на пути создания специализированного моделирующего комплекса, новая разработка имеет два назначения. Во-первых, моделируя и визуализируя пульсации сердца и гемодинамики в обоих кругах кровообращения, симулятор должен способствовать повышению эффективности усвоения физиологических и патофизиологических закономерностей студентами-медиками. Во-вторых, специальная версия симулятора, ориентированная на кардиолога-исследователя, должна способствовать внедрению современных ин-

формационных технологий в процесс постановки диагноза и выбора терапии кардиологом.

На первом шаге было необходимо создать базовую модель объекта регулирования (МОР) для ее дальнейшей интеграции в модель физиологической регуляции (МФР) ССС посредством комплекса нейрогуморальных механизмов. В МОР должны быть включены модели сердца, малого и большого кругов кровообращения.

Опыт моделирования показал, что при имитации пульсирующей гемодинамики шаг интегрирования должен быть маленьким, что приводит к большому количеству вычислений. Мы ориентируемся на IBM-совместимый персональный компьютер с ограниченными вычислительными ресурсами. Это не позволяет симулировать длительные процессы в ССС в режиме пульсирующей гемодинамики. Наша цель заключается в разработке такой модели, которая позволит исследовать и срочные рефлекторные реакции ССС на внешние перемены, и долговременные адаптивные перенастройки нервных и гормональных ее регуляторов. Исходя из этих требований, планируется создать три версии модели сердца. Одна модель для имитации желудочковых пульсаций. Вторая – желудочковых и предсердных пульсаций. Третья – для описания медленной динамики средних значений давлений, объемов и потоков крови в сердце и сосудах. Во всех моделях ССС представляется в сосредоточенных параметрах.

При исследованиях длительных процессов в ССС последняя модель будет использоваться как основная. Шаг интегрирования в этой модели на два порядка больше того шага, который требуется для детального воспроизведения быстрых изменений внутрисердечной гемодинамики. Для контроля сердечной гемодинамики эпизодически (при необходимости) будут активизироваться модели пульсирующего сердца. Такая стратегия позволит существенно экономить время без потери качества симуляций.

Модель сердца должна имитировать не только физиологическую норму, но и основные гемодинамические эффекты, возникающие при: а) дефектах клапанов; б) нарушениях ритма (экстрасистолы, фибрилляции предсердий или желудочков); в) изменениях характера распределения пространственно-временной не-

однородности кардиомиоцитов; г) ишемического ослабления инотропного состояния желудочков; д) сочетанных изменениях конечно-диастолической эластичности миокарда (правого и/или левого желудочков) и их конечно-диастолического объема (имитация сердечной гипертрофии). Планируется также исследование причинно-следственных отношений между гемодинамикой и энергетикой кардиомиоцитов.

Основные допущения модели пульсирующего сердца сводятся к следующим:

- длительность сердечного цикла T_{hc} ($T_{hc} = 1/F$, где F – частота сокращений сердца) принимаем постоянной;

- пульсации предсердий не моделируем, а их объем включаем в объем полых (для правого предсердия) или легочных вен (для левого предсердия);

- принимаем длительности фаз диастолы (T_d) и систолы (T_s) константами;

- общий объем крови в ССС (V_T) постоянен.

Основные ограничения моделирования обусловлены отсутствием региональных механизмов саморегуляции. Но в контексте цели и задач данной разработки, эти ограничения незначительны.

Структура ССС в базовой версии МОР показана на рис. 1.

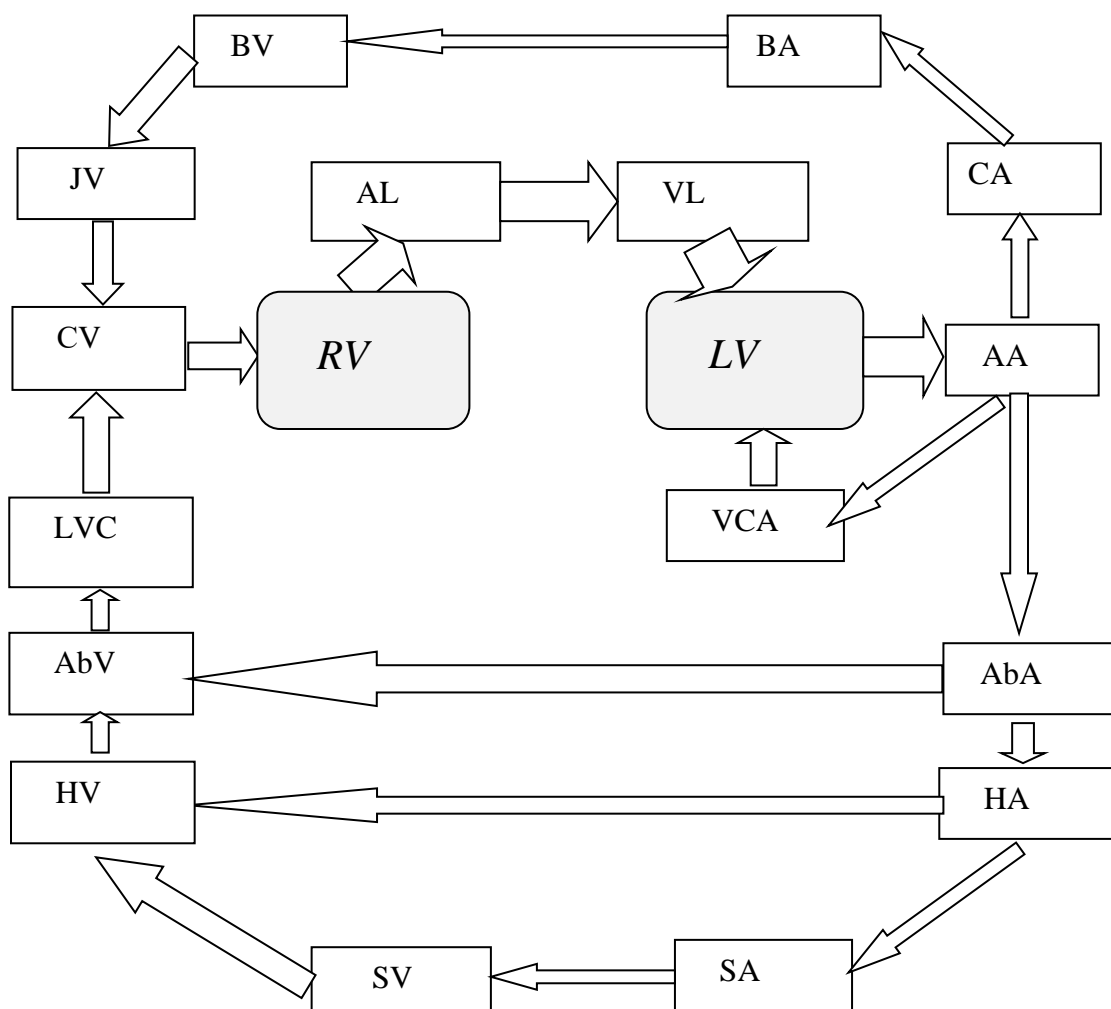


Рис. 1. Схема представления ССС в модели

RV – правый желудочек, LV – левый желудочек, AL – легочная артерия, VL – легочная вена, AA – дуга аорты, CA – каротидная артерия, BA – артерии головы, BV – вены головы, JV – яремная вена, CV – центральная вена; LVC – нижняя полая вена, AbA – абдоминальная артерия, AbV – абдоминальная вена, HV – бедренная вена, HA – бедренная артерия, SA – артерия голени, SV – вена голени, VCA – виртуальный участок коронарных артерий

Математическое описание гемодинамики в сосудах

Во всех участках сосудов для каждого момента времени (t) давление ($P_i(t)$) рассчитывается на основе жесткости ($D_i(t)$), объема ($V_i(t)$) и ненапряженного объема ($U_i(t)$) как:

$$P_i(t) = (V_i(t) - U_i(t)) \cdot D_i(t).$$

Поток крови $q_{ij}(t)$ из участка i в участок j рассчитывается как:

$$q_{ij}(t) = (P_i(t) - P_j(t)) / r_{ij}(t),$$

где r_{ij} – гидравлическое сопротивление соединения этих участков. Упрощенно зависимость r_{ij} от поперечного сечения сосуда i -го участка вычисляем по формуле:

$$r_{ij}(t) = \begin{cases} r0_{ij}, & V_i(t) \geq V0_i \\ r0_{ij} \cdot (V0_i / V_i(t))^2, & V_i(t) < V0_i \end{cases}$$

где $V0_i = V_i(0)$, а $r0_{ij}$ и $V0_i$ – представляют сопротивление и кровенаполнение i -го участка в состоянии покоя (физиологической нормы).

Изменения кровенаполнения i -го участка за время h вычисляем как:

$$V_i(t) = V_i(t-h) + \int_{t-h}^t (q_{ij}(t) - q_{ij}(t-h)) dt.$$

Математическое описание пульсирующего сердца

Выше приведенные уравнения модифицированы для расчета давлений, потоков крови и кровенаполнений в камерах (желудочках) сердца. Модификация касается трех переменных. Во-первых, внутри сердечного цикла величины жесткости, сопротивлений входного и выходного клапанов перемены. Во-вторых, жесткий перикард ограничивает рост объема желудочков в фазе диастолы. В-третьих,

уравнение для описания объемной скорости крови из желудочков переписано в дифференциальной форме с учетом инерционности потока.

Для формального описания циклических изменений характеристик камер сердца введено понятие «время внутри сердечного цикла» – t_h . Независимо от длительности (T_{hc}) сердечного цикла, t_h равномерно (с заданным шагом h) увеличивается до достижения T_{hc} , после чего ход t_h вновь начинается с нуля:

$$t_h = \begin{cases} t_h + h, & t_h \leq T_{hc} \\ 0, & t_h > T_{hc} \end{cases}.$$

T_{hc} разделена на длительности систолы (T_s) и диастолы $T_d = T_{hc} - T_s$. Жесткость желудочков $D_k(t_h)$ периодически изменяется от минимального значения в конце диастолы до максимального – в конце систолы:

$$D_k(t_h) =$$

$$= \begin{cases} D_{edk} + A_k \cdot (1 - e^{-\alpha_k t_h})^{m_k}, & 0 < t_h \leq T_s \\ D_{edk} + C_k \cdot e^{\beta_k (T_s - t_h)}, & T_s < t_h \leq T_{hc} \end{cases},$$

$$C_k = A_k \cdot (1 - e^{-\alpha_k T_{hc}})^{m_k}, \quad k = \overline{1, 2}. \quad (1)$$

В формуле (1) D_{edk} – жесткость k -го желудочка, константы α_k и β_k определяют скорости систолического увеличения и диастолического снижения жесткости миокарда правого и левого желудочков, а изменением константы m – имитируется специфический эффект, обусловленный асинхронностью сокращения кардиомиоцитов данного желудочка. Константа A_k позволяет имитировать различия максимальных величин D_k правого ($k=1$) и левого ($k=2$) желудочков.

Формула для расчета потока крови из правого (левого) желудочка учитывает инерционность потока, т. е.:

$$T_k \frac{dq_k(t)}{dt} = \Delta P_{Ok}(t) / r_{Ok}(t) - q_k(t),$$

где

$$\Delta P_{Ok}(t) = \begin{cases} P(t)_k - P_{AL}(t), k = 1 \\ P(t)_k - P_{AA}(t), k = 2 \end{cases}$$

представляет разницу (градиент) давлений внутри желудочка и в сосуде (легочная артерия или дуга аорты), T_k – постоянная времени переходного процесса, а r_{Ok} – сопротивление выходного клапана правого или левого желудочка рассчитывается в соответствии с уравнениями:

$$r_{Ok}(t) = \begin{cases} r_{Ok}^{\max} \cdot e^{-\gamma_{Ok} \cdot \Delta P_{Ok}} + r_{Ok}^{\min}, & \Delta P_{Ok}(t) > 0 \\ r_{Ok}^{\max} \cdot (1 - e^{-\eta_{Ok} \cdot \Delta P_{Ok}}) + r_{Ok}^{\min}, & \Delta P_{Ok}(t) \leq 0 \end{cases},$$

Сопротивления же входного клапана ($r_{Ik}(t)$) каждого желудочка определяется в зависимости от значения градиента давлений $\Delta P_{Ik}(t)$ на обе стороны клапана:

$$\Delta P_{Ik}(t) = \begin{cases} P_{CV}(t) - P_k(t), k = 1 \\ P_{VL}(t) - P_k(t), k = 2 \end{cases}$$

$$r_{Ik}(t) = \begin{cases} r_{Ik}^{\max} \cdot e^{-\chi_{Ik} \cdot \Delta P_{Ik}(t)} + r_{Ik}^{\min}, & \Delta P_{Ik}(t) > 0 \\ r_{Ik}^{\max} \cdot (1 - e^{-\delta_{Ik} \cdot \Delta P_{Ik}(t)}) + r_{Ik}^{\min}, & \Delta P_{Ik}(t) \leq 0 \end{cases}.$$

Константы (χ_{Ik}, δ_{Ik}) задают инерцию процесса открывания входных клапанов, а константы (γ_{Ok}, η_{Ok}) – инерцию закрытия выходных клапанов желудочков сердца.

Ограничительная роль перикарда на объем желудочков учтена посредством

введения нелинейного члена в формуле определения давления $P_{Ik}(t)$:

$$P_k(t) = \begin{cases} (V_k(t) - U_k(t)) \cdot D_k(t), V_k(t) \leq V1_k \\ (V_k(t) - U_k(t)) \cdot D_k(t) + \\ + \lambda \cdot (V_k(t) - V1_k)^2, V_k(t) > V1_k \end{cases},$$

где λ и $V1_k$ – константы аппроксимации.

Для симуляции типичных гемодинамических эффектов, связанных с ухудшением коронарного кровотока, в модели введен виртуальный коронарный участок. Виртуальность состоит в том, что за динамикой объема крови в этом участке не следим, а контролируем лишь средний за n -й кардиоцикл кровотока ($q_{kc}(n)$). Он вычисляется с помощью средних за этот период значений давления в дуге аорты ($P_{AA}(n)$) и сопротивления коронарных сосудов ($q_{kc}(n)$):

$$P_{AA}(n) = \frac{1}{T_{hc}(n)} \int_0^{T_{hc}(n)} q_2(t) dt,$$

$$q_{kc}(n) = P_{AA}(n) / r_{kc}(n),$$

$$r_{kc}(n) = \frac{1}{T_{hc}(n)} \int_0^{T_{hc}(n)} r_{O2}(t) dt.$$

Значение $q_{kc}(n)$ используется для перерасчета A_k в формуле (*):

$$A_k = A0_k \cdot \Delta q_{kc}(n) \cdot e^{-\mu \cdot n},$$

$$\Delta q_{kc}(n) = \sum_n q0_{kc}(n) - q_{kc}(n),$$

где $q0_{kc}(n)$ представляет нормальное значение $q_{kc}(T_{hc})$, $A0_k$ – нормальное значение A_k , а μ – константа аппроксимации скорости ухудшения сократительной способности миокарда при скачкообразном падении коронарного кровотока.

Итак, при неизменных величинах нейрогуморальных воздействий на ССС,

система вище приведених уравнений представляет собой математическую модель гемодинамики человека с учетом пульсаций желудочков сердца. В дальнейшем эта система будет представлять МОР. Для его превращения в компьютерный симулятор была написана специальная программа на языке Java (openjdk-8).

Сведения о программе

Программа использует ряд сторонних модулей, среди них: JFreeChart (для отображения вычислений на график), JDBC (для упрощенной работы с базой данных) и другие, менее значительные модули.

Архитектурной моделью программы является так называемая трёхуровневая архитектура, которая дифференцирует программу на 3 слоя: пользовательский интерфейс, бизнес логика (вычисление и модель ССС человека) и слой доступа к данным.

Данные вычислений и модель ССС хранятся во встроенной базе данных. Доступ к данным осуществляется с помощью программного драйвера SQLite, который обеспечивает максимально эффективную работу с данными.

ССС человека расположена в бизнес слое программы, состоит из участков и соединений между ними. Участки представляют собой контрольные точки в системе, которые обладают некоторыми свойствами, например, давление, объем, жёсткость и т. д. Примерами участков являются: лёгочная артерия, дуга аорты, брюшная вена и т. д. Среди всех участков особо системы выделены левый и правый желудочки сердца. Они отличаются тем, что логика вычислений их характеристик может меняться в зависимости от различных факторов, например, времени внутри кардиоцикла.

Уравнения модели решаются численным методом с помощью метода Эйлера. Шаг интегрирования уравнений и начальные значения физиологических данных для участков и соединений можно установить через пользовательский ин-

терфейс. Его вид, ориентированный на физиолога, показан на рис. 2.

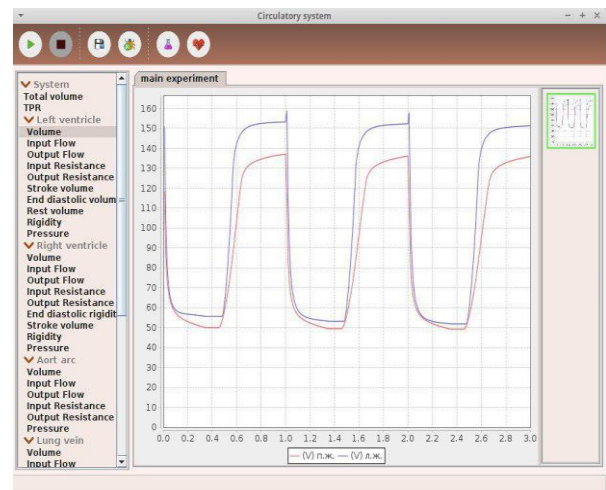


Рис. 2. Интерфейс пользователя

Тестовые результаты симуляций

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 мужчине массой тела 70 кг. В данной версии модели частота сокращений сердца равна $F = 60 \text{ min}^{-1}$ (длительность сердечного цикла $T_{hc} = 1 \text{ s}$, $T_s = 0.35 \text{ s}$, $T_d = 0.65 \text{ s}$).

Целью тестовых исследований была настройка значений констант МОР так, чтобы: а) был достигнут установившийся режим гемодинамики; б) колебания центрального венозного давления (P_{CV}), легочного артериального (P_{AL}) и венозного (P_{VL}) давлений, давления в дуге аорты P_{AA} , объемов правого (V_{RV}) и левого (V_{LV}) желудочков сердца находились в пределах нормы. Эти характеристики центральной гемодинамики в модели показаны на рис. 3–5.

Исходное распределение общего объема крови по участкам сосудов и сердца задавалось приблизительным образом. Так как модель ССС гемодинамически замкнута, после старта вычислений с

любоих случайных начальных условий через определенное время, зависящее от разброса стартовых данных объемов крови в участках, должен наступать установившийся режим гемодинамики. Как видно из рис. 3, давления в аорте и в левом желудочке достигают установившихся циклических колебаний примерно к 15-й секунде реального времени.

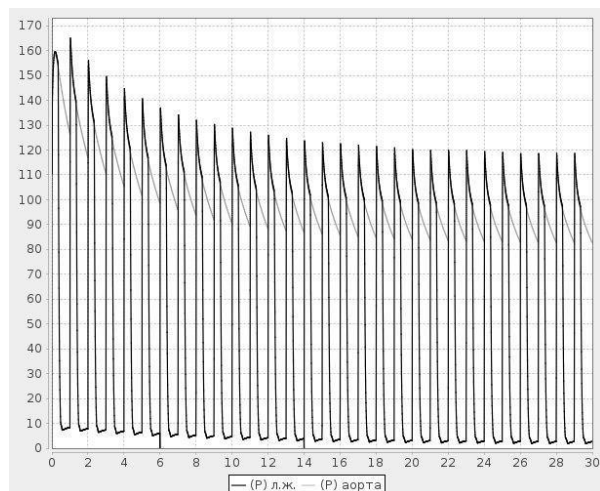
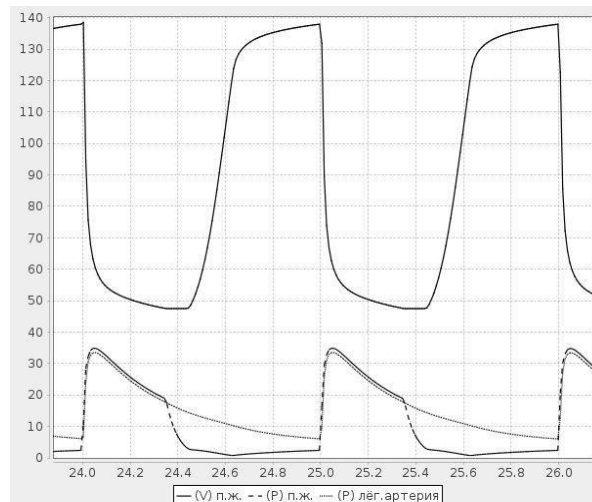


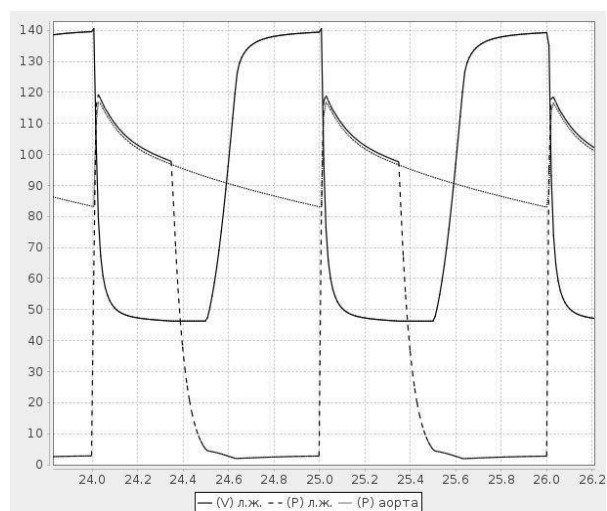
Рис. 3. Симуляция циклических колебаний давлений в левом желудочке ($P_{л.ж.}$) и аорте ($P_{аорта}$)

После того, как был достигнут режим физиологической нормы ($P_{аорта}=118/82$ мм рт.ст.), были смоделированы отдельные динамические характеристики внутри кардиоцикла. Примеры показаны на рис. 4.

Мы не будем иллюстрировать весь спектр результатов симуляций. Пожалуй, на один аспект исследований, отличающий нашу модель от всех известных, следует специально остановиться. Речь идет об исследовании гемодинамических эффектов, вызываемых изменениями численного значения параметра m в формуле (1). Напомним, что этот параметр определяет форму кривой роста объемной жесткости миокарда в фазу систолы. Также заметим, что единственным способом количественной оценки этого свойства желудочка пока остается определение максимального значения скорости нарастания систолического давления dP/dt в желудочке. В нашей



а



б

Рис. 4. Симуляция кардиоциклических колебаний центральной гемодинамики:

а – давление в легочной артерии, объем и давление в правом желудочке;

б – давление в аорте, объем и давление в левом желудочке

модели параметр m имитирует степень синхронизации электромеханического сопряжения миоцитов данного желудочка. Иначе говоря, изменение численного значения m ведет к изменению скорости нарастания жесткости миокарда. Рис. 5 ниже иллюстрирует характер связи между m и динамикой систолического нарастания жесткости миокарда $D(t)$ левого желудочка сердца при трех значениях $m = 1.25; 5.0; и 10.0$.

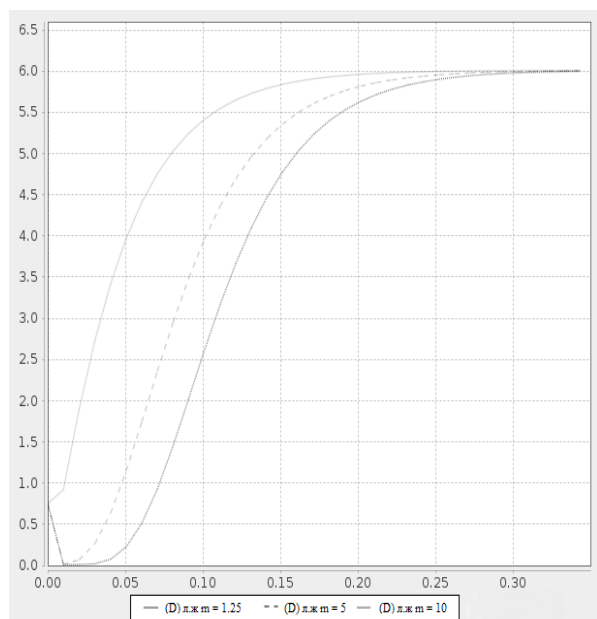


Рис. 5. Симуляція впливу параметра m в формулі (1) на динаміку систолічного росту жорсткості міокарда лівого шлуночка серця

Обсуждение результатов моделирования

Диагностические возможности современной скорой помощи ограничены фрагментарными данными, извлекаемыми из приборов, которыми оснащена мобильная группа врачей. При экспресс-диагностике ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда трансформации электрокардиограммы косвенно указывают на метаболические неурядицы, вызванные нарушениями гемодинамики локальных зон миокарда. Но без специальных инвазивных исследований в условиях кардиологической клиники доктору очень трудно понять реальную картину системной и кардиальной гемодинамики. В причинно-следственных отношениях между гемодинамикой, метаболизмом и энергетикой кардиомиоцитов, с одной стороны, и состоянием сердца, его клапанов и гетерогенностями кардиомиоцитов, с другой стороны есть неочевидные закономерности. Проблема в том, что методы эмпирической физиологии ССС позволяют исследовать лишь часть этих закономерностей. В помощь эмпирике предлагались математические модели, но лишь единицы из них

описывают естественные пульсации сердца [15, 18, 20].

Наш симулятор пока охватывает лишь часть патологического спектра кардиодинамики. К тому же в статье иллюстрирована лишь незначительная часть реальных возможностей симулятора. Но дополнительное тестирование базовой версии модели и симулятора убедило нас в том, что она обладает достаточной новизной и потенциалом для существенного расширения и углубления исследовательских возможностей кардиолога. Наиболее существенным считаем установление причинной связи между dP/dt желудочка и параметрами (m_k , D_k , α_k и β_k). Фактически, модель впервые используется для диагностики ослабления сократительной функции миокарда из-за локальных нарушений его кровоснабжения. Возможно, дальнейшее исследование этой проблемы с учетом ее энергетического аспекта позволит рекомендовать специфические методы профилактики и ранней диагностики доклинических проявлений дисфункции миокарда.

Симулятор предоставляет новые возможности для исследования гемодинамических эффектов клапанных дефектов, аритмий, а также межжелудочковых дефектов (при определенных дополнениях в математическом описании модели). Результаты симуляций, не вошедших в настоящую статью, станут предметом отдельной публикации для специалистов (физиологов и кардиологов).

Заклучение

Создана базовая математическая модель гемодинамики здорового человека при неизменном нейрогуморальном фоне. Модель учитывает пульсации желудочков сердца. На основе модели создана компьютерная программа на языке Java, представляющая специализированный симулятор. Он показал адекватные реакции основных характеристик кардиальной гемодинамики при некоторых вариациях значений принятых констант. Это позволяет считать модель как базовую для

включення в розроблявану МФР в качестве модели объекта регулирования – МОР. В МФР T_{hc} , T_s и T_d стануть змінюватися від циклу до циклу. Змінюваними стануть також інші характеристики серця ($m_k, D_k, D_{edk}, \alpha_k$ и β_k) и судин (D_i, U_i). Така модель и основана на ній комп'ютерна програма стануть зручною інформаційною технологією, орієнтованою на підвищення ефективності кардіологічних досліджень, а також засобом візуалізації причинно-слідствених залежностей в процесі підготовки майбутніх кардіологів.

1. Lopshire J.C., Zipes D.P. Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2012. 14(5). P. 593–600.
2. Chatterjee N.A., Singh J.P. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015. 3(10). P. 786–802.
3. Schwartz P.J., La Rovere M.T., De Ferrari G.M., Mann D.L. Circ Heart Fail. Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure. 2015; 8(3). P. 619–628.
4. Shen M.J., Zipes D.P. Interventional and device-based autonomic modulation in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015. 11(2). P. 337–348.
5. Fresiello L., Ferrari G., Di Molfetta A., Zieliński K., Tzallas A., Jacobs S., et al. A cardiovascular simulator tailored for training and clinical uses. *J Biomed Inform* 2015. 57. P. 100–112.
6. Burkhoff D., Tyberg J.V. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 1993. 265. P. 1819–1828.
7. Smith B.W., Chase J.G., Shaw G.M., Nokes R.I. Experimentally verified minimal cardiovascular system model for rapid diagnostic assistance. *Control Engineering Practice.* 2005. 13. P. 1183–1193.
8. Paeme K., Moorhead K.T., Chase J.G., Lambert B., Kolh P., D'orio V., Pierard L., Moonen M., Lancellotti P., Dauby P. C., Desai T. Mathematical multi-scale model of the cardiovascular system including mitral valve dynamics. Application to ischemic mitral insufficiency. *BioMedical Engineering OnLine* 2011, 10: 86.
9. Acton A. *Advances in Heart Research and Application: 2013 Scholarly Edition*, Atlanta (Georgia), USA: 424 p.
10. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation*. New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
11. Grygoryan R.D. *The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure*. New York, USA: Nova Science, 2017. 287 p.
12. 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.
13. Grygoryan R.D., Lissov P.N. A software simulator of human cardiovascular system based on its mathematical model. *Problems in programming.* 2004. N 4. P. 100–111.
14. Bers D.M. *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force*. Kluwer Academic Publishers, 2002. 452 p.
15. Mynard J.P., Davidson M.R., Penny D.J., Smolich J.J. A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models. *Int J Number Methods Biomed Eng.* 2012. 28. P. 626–641.
16. Avolio A.P. Multi-branched model of the human arterial system. *Med Biol Eng Comput.* 1980. 18. P. 709–718.
17. Heldt T., Mukkamala R., Moody G.B., Mark R.G. CVSim: an open-source cardiovascular simulator for teaching and research. *Open Pacing Electrophysiol Ther J.* 2010. 3. P. 45–54.
18. van Meurs W. *Modeling and simulation in biomedical engineering: applications in cardiorespiratory physiology*. 1st ed. McGraw-Hill Education; 2011.
19. Mateják M, Kulhánek T, Šilar J, Privitzer P, Ježek F, Kofránek J. *Physiolibrary – Modelica library for physiology*. 10th International Modelica conference; 2014.
20. Hann C.E., Chase J.G., Shaw G.M. Efficient implementation of non-linear valve law and ventricular interaction dynamics in the minimal cardiac model. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005. 80. P. 65–74.

References

1. Lopshire J.C., Zipes D.P. Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2012. 14(5). P. 593–600.
2. Chatterjee N.A., Singh J.P. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015. 3(10). P. 786–802.
3. Schwartz P.J., La Rovere M.T., De Ferrari G.M., Mann D.L. *Circ Heart Fail.* Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure. 2015; 8(3). P. 619–628.
4. Shen M.J., Zipes D.P. Interventional and device-based autonomic modulation in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015. 11(2). P. 337–348.
5. Fresiello L., Ferrari G., Di Molfetta A., Zieliński K., Tzallas A., Jacobs S., et al. A cardiovascular simulator tailored for training and clinical uses. *J Biomed Inform* 2015. 57. P. 100–112.
6. Burkhoff D., Tyberg J.V. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 1993. 265. P. 1819–1828.
7. Smith B.W., Chase J.G., Shaw G.M., Nokes R.I. Experimentally verified minimal cardiovascular system model for rapid diagnostic assistance. *Control Engineering Practice* .2005. 13. P. 1183–1193.
8. Paeme K., Moorhead K.T., Chase J.G., Lambermont B., Kolh P., D'orio V., Pierard L., Moonen M., Lancellotti P., Dauby P. C., Desai T. Mathematical multi-scale model of the cardiovascular system including mitral valve dynamics. *Application to ischemic mitral insufficiency. BioMedical Engineering OnLine* 2011, 10: 86.
9. Acton A. *Advances in Heart Research and Application: 2013 Scholarly Edition*, Atlanta (Georgia), USA: 424 p.
10. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation*. New York, USA: Nova Science, 2012. 253 p.
11. Grygoryan R.D. *The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure*. New York, USA: Nova Science, 2017. 287 p.
12. 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.
13. Grygoryan R.D., Lissov P.N. A software simulator of human cardiovascular system based on its mathematical model. *Problems in programming.* 2004. N 4. P. 100–111.
14. Bers D.M. *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force*. Kluwer Academic Publishers, 2002. 452 p.
15. Mynard J.P., Davidson M.R., Penny D.J., Smolich J.J. A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models. *Int J Number Methods Biomed Eng.* 2012. 28. P. 626–641.
16. Avolio A.P. Multi-branched model of the human arterial system. *Med Biol Eng Comput.* 1980. 18. P. 709–718.
17. Heldt T., Mukkamala R., Moody G.B., Mark R.G. CVSim: an open-source cardiovascular simulator for teaching and research. *Open Pacing Electrophysiol Ther J.* 2010. 3. P. 45–54.
18. van Meurs W. *Modeling and simulation in biomedical engineering: applications in cardiorespiratory physiology*. 1st ed. McGraw-Hill Education; 2011.
19. Mateják M, Kulhánek T, Šilar J, Privitzer P, Ježek F, Kofránek J. *Physiolibrary – Modelica library for physiology*. 10th International Modelica conference; 2014.
20. Hann C.E., Chase J.G., Shaw G.M. Efficient implementation of non-linear valve law and ventricular interaction dynamics in the minimal cardiac model. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005. 80. P. 65–74.

Получено 12.10.2017

Про авторів:

Григорян Рафік Давидович,
 завідуючий отдела,
 доктор біологічних наук.
 Кількість наукових публікацій в
 українських виданнях – 130.
 Кількість наукових публікацій в
 зарубіжних виданнях – 40.
 Індекс Хірша – 7.
<http://orcid.org/0000-0001-8762-733X>,

Дегода Анна Григорьевна,
старший научный сотрудник,
кандидат физ.-мат. 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>,

Джуринский Егор Антонович,
инженер-программист.
<http://orcid.org/0000-0002-1636-1447>,

Харсун Вадим Сергеевич,
инженер-программист,
<http://orcid.org/0000-0001-5745-0932>.

Место работы авторов:

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