

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ КОМПЬЮТЕРНЫЙ СИМУЛЯТОР «SimEnPhysiol»

Р.Д. Григорян, Т.В. Аксьонова, А.Г. Дегода

Описан специализированный программный симулятор (СПС) для имитации комплексных реакций физиологических систем человека на возникновение нехватки энергии из-за малой скорости аэробного синтеза молекул АТФ в клетках. СПС базируется на математических моделях, представляющих многоуровневые физиологические механизмы обеспечения долговременного баланса энергии в каждой клетке тела. Ключом к созданию симулятора является бинарная модель, сводящая все клетки тела к одному из двух типов: энергетически сбалансированный или испытывающий дефицит энергии. Моделируются автономные механизмы клеток (АМК), а также многоклеточные локальные и общие физиологические механизмы. Принято, что при недостаточности АМК, клетка с дефицитом энергии активирует многоклеточные физиологические механизмы для восстановления нарушенного энергетического баланса. Фактически, помощь многоклеточных механизмов клеточным оказывается посредством регуляторов, основанных на отрицательной обратной связи. СПС позволяет имитировать любые динамические нагрузки на виртуальную клетку и оценить вклад каждого из физиологических регуляторов в противодействие дефицита энергии в виртуальной клетке. Приведены результаты тестовых исследований. СПС реализован в программной технологии DOT.NET, автономен для использования на ПК и ориентирован на физиолога-исследователя.

Ключевые слова: митохондрии, ангиогенез, эритропоэз, артериальное давление, имитационные исследования, визуализация.

Описано спеціалізований програмний симулятор (СПС) для імітації комплексних реакцій фізіологічних систем людини на виникнення браку енергії через малу швидкість аеробного синтезу молекул АТФ в клітинах. СПС базується на математичних моделях, що представляють багаторівневі фізіологічні механізми забезпечення довготривалого балансу енергії в кожній клітині тіла. Ключем до створення симулятора є бінарна модель, що зводить всі клітини тіла до одного з двох типів: або клітина енергетично збалансована, або відчуває дефіцит енергії. Моделюються автономні механізми клітин (АМК), а також багатоклітинні локальні або загальні фізіологічні механізми. Прийнято, що при недостатній потужності АМК, клітина з дефіцитом енергії активує багатоклітинні фізіологічні механізми для відновлення свого порушеного енергетичного балансу. Фактично, допомога багатоклітинних механізмів клітинним виявляється за допомогою регуляторів, що засновані на негативному зворотному зв'язку. СПС дозволяє імітувати будь-які динамічні навантаження на віртуальну клітину і оцінити внесок кожного з фізіологічних регуляторів у протидію дефіциту енергії в віртуальній клітці. Наведено результати тестових досліджень. СПС реалізований за допомогою програмної технології DOT.NET, є автономним для використання на ПК та орієнтований на фізіолога-дослідника.

Ключові слова: митохондрії, ангиогенез, еритропоез, артеріальний тиск, імітаційні дослідження, візуалізація.

A specialized software simulator (SSS) is described. SSS simulates the human physiological complex reactions to the appearance of energy shortages (ATP molecules) in cells. SSS is based on mathematical models, representing multilevel physiological mechanisms that provide a long-term balance of energy in each cell of the body. The key to creating the SSS is a binary model that ignores the specialization of the cell and reduces them to two virtual cells differed them only by their energy status – a balanced cell or a cell experiencing energy deficit. Both the autonomous mechanisms (AM) of cells and multicellular local and general physiological mechanisms are modelled. It is assumed that under incapacity of the AM, the cell having an energy deficit activates the multicellular physiological mechanisms to restore the disturbed energy balance. In fact, the help of the mechanisms of the organism to cellular mechanisms is provided through regulators based on negative feedback. The SSS allows one to simulate every dynamic load on the virtual cell and to evaluate the contribution of each of the physiological regulators in counteracting the energy deficit in the virtual cell. The results of test studies are presented. The physiologist-researcher aimed SSS is implemented in the software technology DOT.NET, and is autonomous for use on a PC.

Key words: mitochondria, angiogenesis, erythropoiesis, arterial pressure, imitation studies, visualization.

Введение

Визуализация сложной динамики жизненных процессов для поддержки учебного процесса [1–4], применения в научных исследованиях [1–3, 5–9, <http://www.physiome.org/jsim/docs/overview.html>], а также в клинической практике [10, 11] является основной целью создания специализированных симуляторов физиологических функций [1, 2], органов [3–5] и функциональных систем организма [6–9]. Чаще всего, модели описывают явления, происходящие на одном уровне организации жизненных процессов. Это обусловлено тем, что интеграция многоуровневых – генетических, молекулярно-биологических, биофизических, биохимических и физиологических процессов в единую причинно-следственную модель упирается в отсутствие ясной биологической концепции этой интеграции. Единственная пока оригинальная концепция такой интеграции (без учета генетического компонента) [12, 13] легла в основу построения комплекса полуавтономных моделей [14–18], интеграция которых в единый моделирующий комплекс «SimEnPhysiol» [19] позволила имитировать часть физиологических реакций организма человека на нехватку энергии. Хотя в [14–19] приводились примеры функционирования «SimEnPhysiol», потенциальные возможности этого программного продукта для решения теоретических и прикладных задач физиологии человека намного шире тех сценариев, которые воспроизведены в [14–19]. *Цель доклада* – проиллюстрировать ряд новых исследовательских возможностей «SimEnPhysiol».

© Р.Д. Григорян, Т.В. Аксьонова, А.Г. Дегода, 2018

Теоретическая основа «SimEnPhysiol»

Теоретической основой «SimEnPhysiol» является формализованное представление энергетической концепции индивидуальной адаптации (ЭКИА) [12, 20, 21] организма человека к таким переменам среды, которые нарушают энергетический баланс в отдельной клетке [13, 19]. В основе формализации ЭКИА лежит бинарная модель (БМ) представления клеток тела. В БМ вместо неподдающегося формализации взаимодействия клеток разной специализации рассматривается лишь взаимодействие двух виртуальных клеток. Одна из них энергетически сбалансирована (ЕВС), другая клетка (ЕДС) находится в состоянии дефицита энергии (ДЭ). Как показано на заимствованной из [12] рис. 1, схематически ЭКИА сводится к следующему. ЕВС занята лишь обеспечением собственного метаболизма и не оказывает влияния на формирование режимов функционирования органов и систем организма. В отличие от ЕВС, ЕДС посылает сигналы к разным органам и функциональным системам. Величина этих сигналов пропорциональна степени ДЭ. Фактически, на основе ЕДС функционирует система с отрицательной обратной связью. Целевая функция этой системы – нивелировать ДЭ в ЕДС посредством пропорциональных ДЭ изменений в активности указанных на рис.1 органов и систем организма. Каждый из регуляторов имеет свою мощность и инерцию. Это обстоятельство порождает довольно запутанную общую реакцию комплекса регуляторов на ДЭ. Поэтому, физиологам, оперирующим с такой динамикой индикаторов жизнедеятельности, нелегко разобраться в причинно-следственных отношениях. «SimEnPhysiol» позволяет попеременно разомкнуть отдельные контуры регуляции и явственно увидеть указанные причинно-следственные отношения.

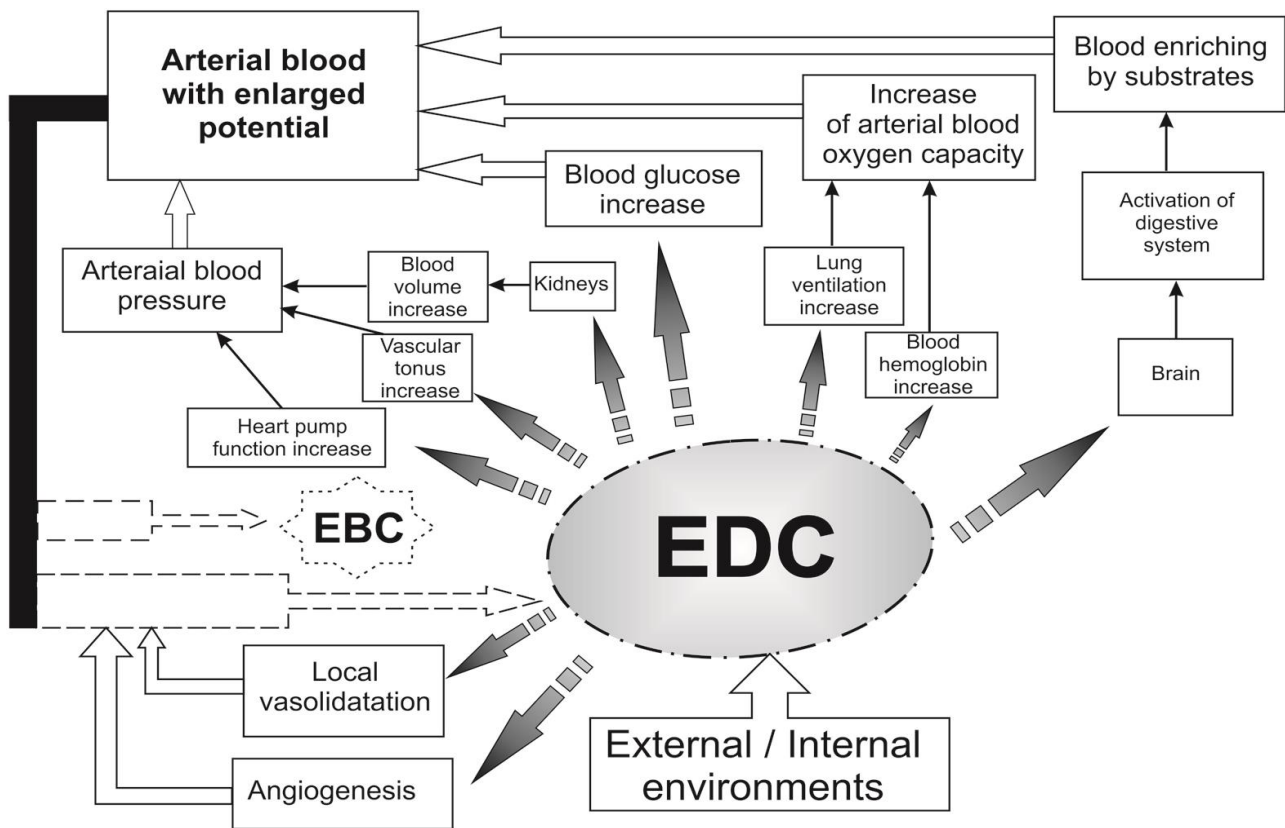


Рис. 1. Общая схема ЭКИА в бинарной модели клеток (заимствована из [20])

На рис. 1 показаны только многоклеточные механизмы поддержки ЕДС. Модели внутриклеточных механизмов противодействия ДЭ, пропущенные на рис. 1, описаны в [14, 15]. При этом учтены быстрый, но ограниченный по мощности механизм отрицательной обратной связи между концентрациями АДФ и АДФ в митохондриях клетки, а также мощный, но инерционный механизм митогенеза. Совместное функционирование обоих внутриклеточных механизмов обеспечивает приблизительное равенство средних скоростей аэробного синтеза (v_s) и потребления АДФ.

Во внешнем контуре управления v_s включены частные модели следующих физиологических механизмов:

- гомеостаза глюкозы крови [16]. Описывает связи между приемом углеводов (глюкозы), динамикой инсулина, запасаания избытков глюкозы в гликоген печени, а также обратное преобразование гликогена в глюкозу при выполнении нагрузок;

- гемодинамічно замкнутої серцево-судинної системи (ССС) людини з урахуванням основних контурів нейрогуморальної регуляції [19]. Ця модель є модифікацією моделі [1];
- збільшення провідності кровеносних судів шляхом локальної вазодилатації та ангиогенезу [20];
- збільшення вентиляції легких [20];
- збільшення кількості гемоглобіну в крові за допомогою мобілізації крові з органів-депо та активації еритропоєзу [20];
- активації поступлень їжі ззовні [20].

Як видно з рис. 1, спільне функціонування перерахованих багатоклітинних механізмів збагачує артеріальну кров нутриєнтами та підвищує її тиск. Через це, потенційована кров переважно направляється до ЕДС, підвищує в ній концентрації глюкози та кисню, прискорює процес митозу та виходу клітин з стану ДЭ. Це і є комплексна математична модель, що описує фізіологію реакції організму людини на ДЭ в клітинках. Орієнтований на фізіолога інтерфейс користувача [21] дозволяє вибирати будь-яку комбінацію регуляторів або навіть їх відсутність. Далі наведені приклади симуляцій реакції ЕДС здорового людини на заданий режим навантаження та при різних варіантах включення/виключення перерахованих вище багатоклітинних регуляторних механізмів.

На рис. 2 показано реакцію автономної клітинки (зовнішні регулятори вимкнені) на стабільну помірну навантаження (0.4 за умовною шкалою 0-1) при 50 %-ній концентрації субстратів. Як видно, при такій навантаженні в автономній клітинці концентрації АДФ та АТФ коливаються в протифазі.

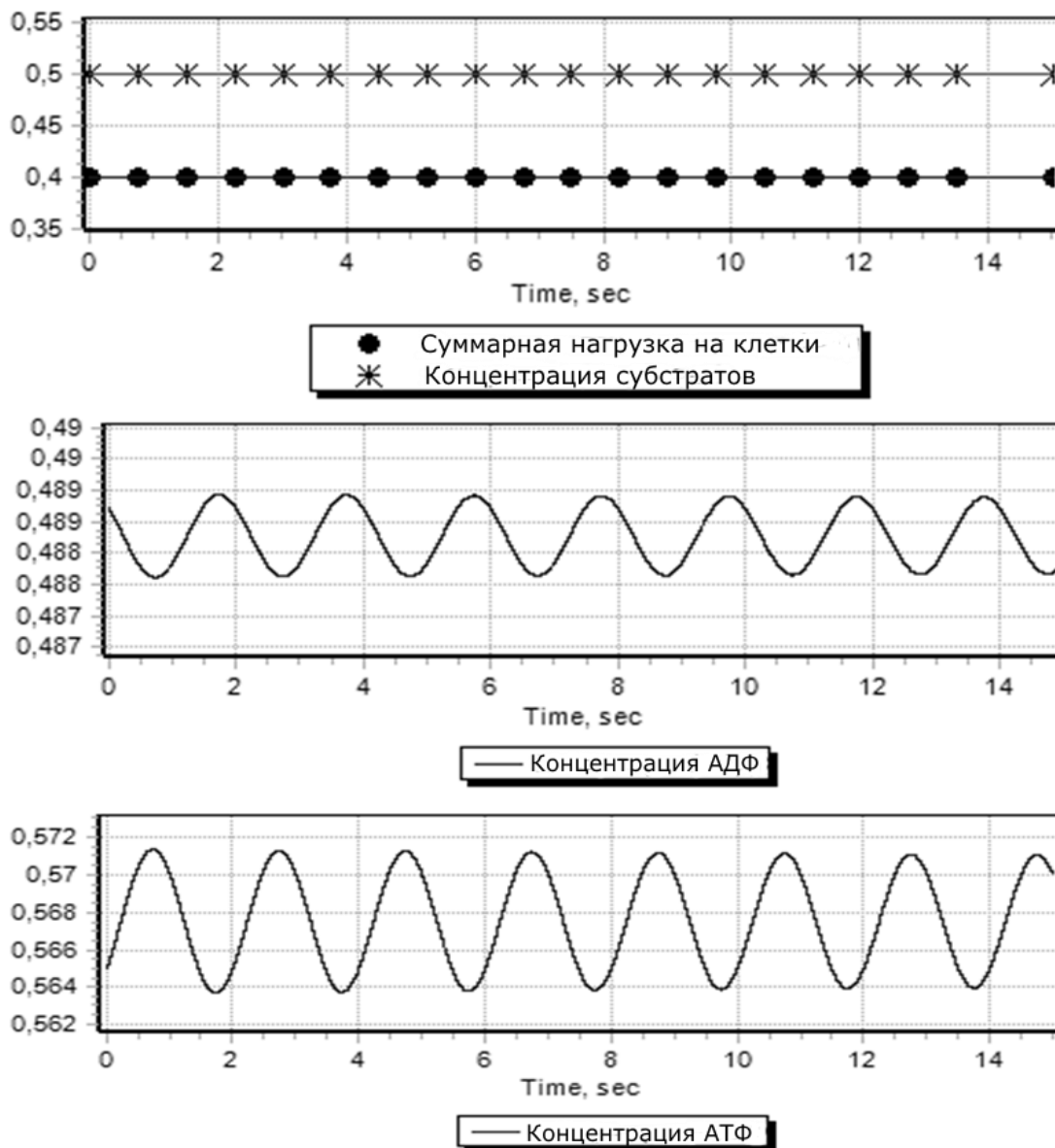


Рис. 2. Симуляція реакцій автономної клітинки на постійну помірну навантаження при достаточній концентрації субстратів

Рис. 3 показываает динамику реагирования EDC и ряд индикаторов системной физиологии на линейный рост нагрузки с последующей стабилизацией. Включен только контур регуляции гемодинамики.

При выбранной мощности нагрузки внутриклеточные механизмы противодействия не справляются и примерно с 60-й секунды нагружения в клетке появляется ДЭ (он показан в условной шкале как показатель клеточного неблагополучия). Активированные посредством ДЭ регуляторы ССС вызывают изменения в величинах как непосредственно сердечного выброса и среднего артериального давления, так и содержания кислорода в артериальной крови (вследствие увеличения притока крови к EDC). Эти сдвиги в системной и локальной гемодинамике способствуют повышению v_s и концентрации АТФ в EDC.

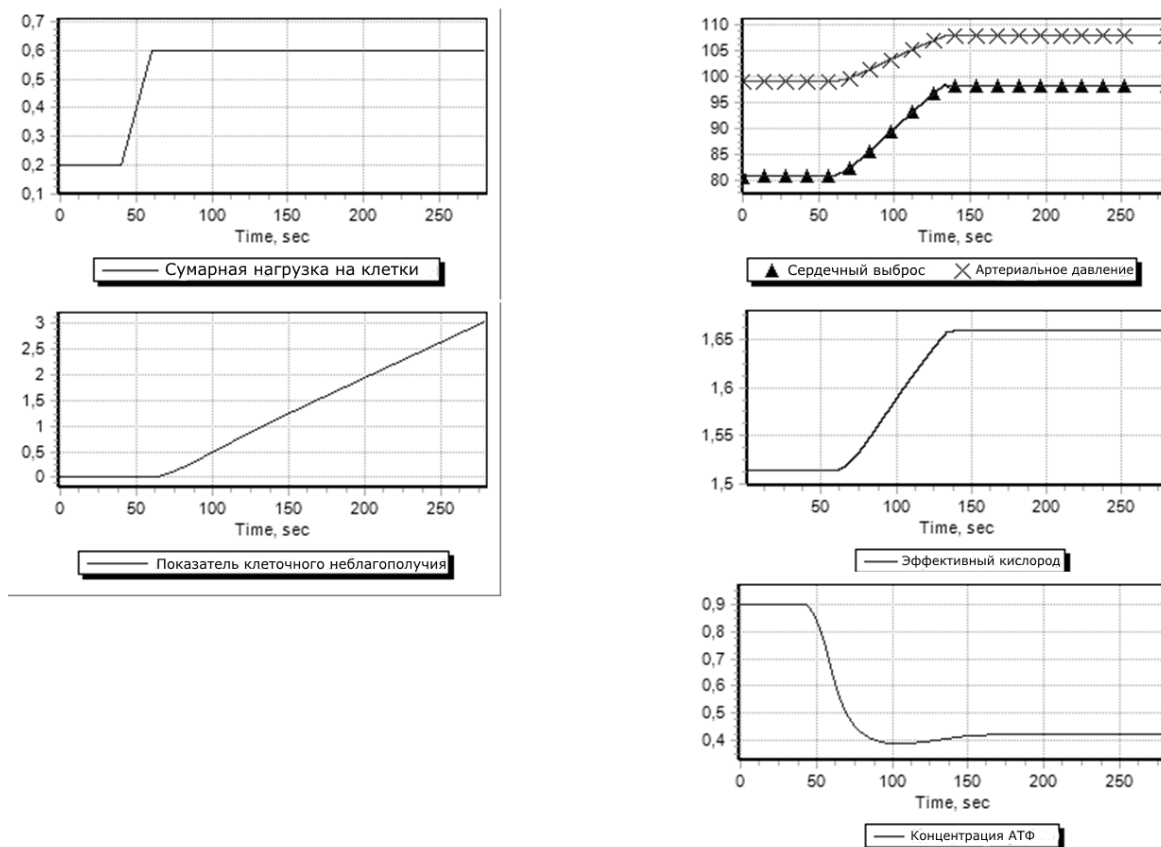


Рис. 3. Симуляция системной помощи дефицитной клетке: активируется только гемодинамика

На рис. 4 показаны результаты симуляции системной помощи дефицитной клетке при активации регуляторов гемодинамики и вентиляции легких. Динамика нагрузки аналогична показанной на рис. 3, но динамика показателя ДЭ стала другой – двухфазной.

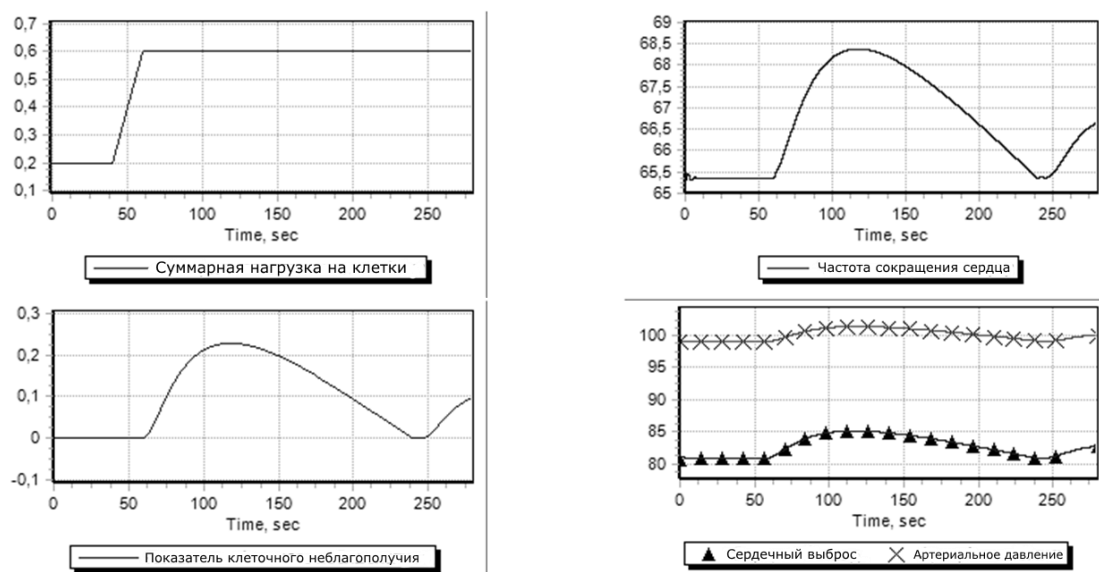


Рис. 4. Симуляция системной помощи дефицитной клетке: активируется гемодинамика и вентиляция легких

Это обусловлено двухфазной динамикой частоты сокращений сердца и не показанного на рис. 3 аналогичного поведения сосудистого тонуса. Обе эти изменения вызваны более сложной динамикой сердечного выброса и среднего артериального давления и, соответственно их влиянием на динамику ДЭ в EDC.

В отличие от кратковременных сценариев, смоделированных до настоящего времени, на рис. 5 и 6 показаны результаты симуляций с активацией медленно текущих адаптивных процессов. При этом программная технология была модифицирована таким образом, чтобы с целью экономии вычислительных ресурсов и времени шаг интегрирования сделать переменным: он был на два порядка больше, когда мы переходили от моделирования быстрых реакций (до 300 сек) к моделированию медленной динамики в течение 8 недель. На графиках рис.6 этот разрыв масштаба времени обозначен вертикальной пунктирной линией.

Рассмотрим вначале изображенных на рис. 5 графиков симуляции срочных и долгосрочных эффектов противодействия организма на дефицит энергии посредством более общего реагирования ССС, включая региональную вазодилатацию и ангиогенез.

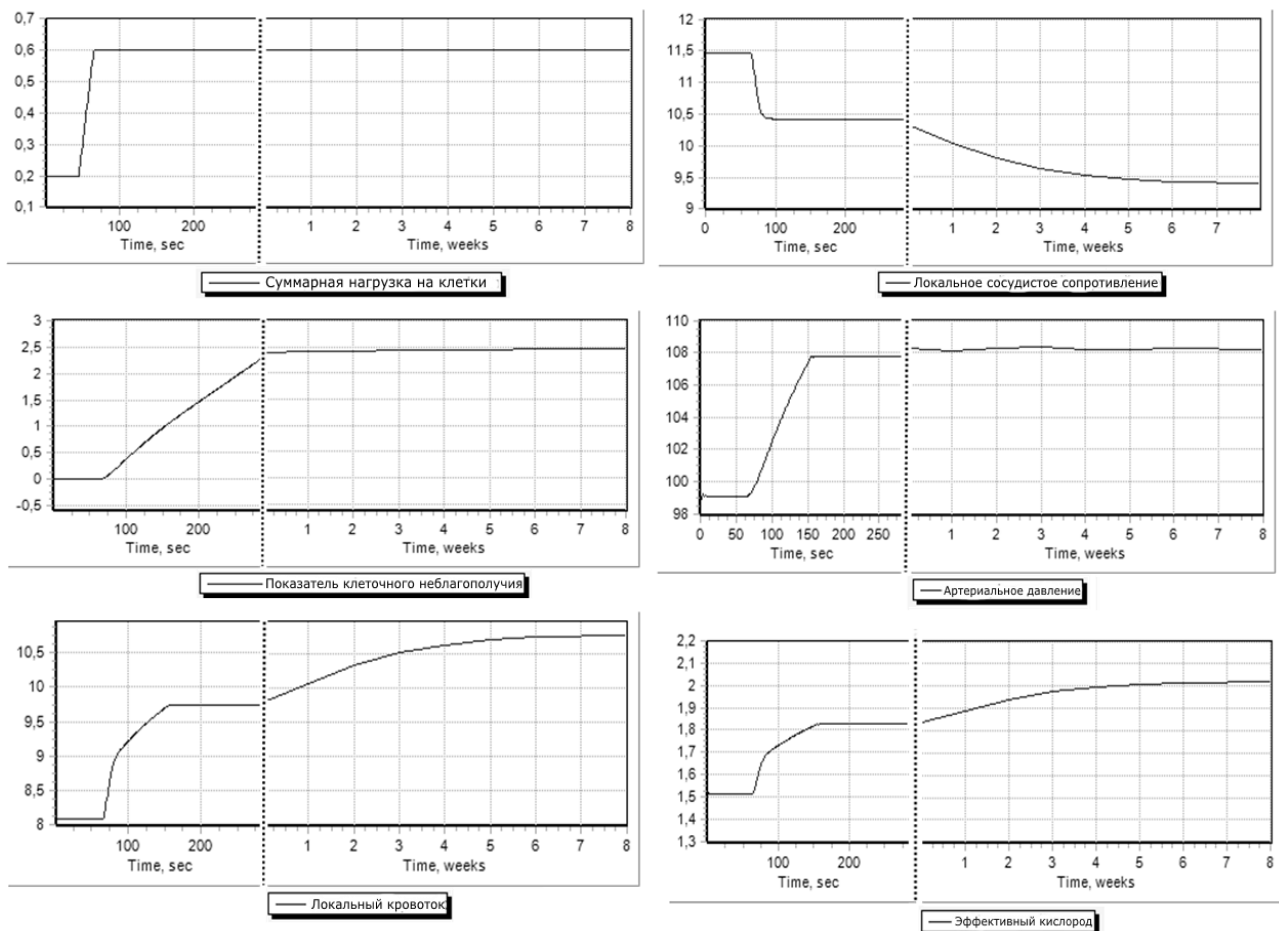


Рис. 5. Симуляция срочных и долгосрочных эффектов реагирования ССС на ДЭ, включая региональную вазодилатацию и ангиогенез

Пожалуй, главной особенностью картинок при данном сценарии симуляции является наложение графиков медленной динамики локального кровотока, локального сосудистого сопротивления, артериального давления и эффективного кислорода на результаты их быстрой динамики. Следует отметить, что при выбранной динамике и мощности нагрузки, все рассмотренные физиологические процессы имеют тенденцию к выходу на стабильный уровень. Однако заслуживает внимания то обстоятельство, что несмотря на эту тенденцию, заданная мощность нагрузки оказалась слишком большой для устранения ДЭ в клетке. Действительно, по данным симуляции, в статике локальное сосудистое сопротивление упало примерно на 20 %, среднее артериальное давление возросло на 11 %, а локальный кровоток в зоне EDC увеличилось примерно на 7.5 %.

Выводы

Приведенные симуляции позволяют утверждать, что положенные в основу «SimEnPhysiol» математические модели, в целом, правильно описывают взаимодействие внутриклеточных и многоклеточных механизмов противодействия ДЭ в клетках отдельных регионов. Уже эти результаты указывают на принципиальную верность энергетической концепции артериального давления [13, 22, 23]. Вместе с тем, пока симулятор «SimEnPhysiol» способен имитировать лишь эссенциальную разновидность гипертонии. Учитывая, что существенный рост артериального давления наблюдается при развитых формах артериальной гипертонии [13, 24–27], для его моделирования нужен другой сценарий. Он должен имитировать сочетание: а) нехватки энергии в огромном числе клеток; б) ослабление внутриклеточных регуляторов; и ослабление многоклеточных регуляторов клеточного баланса энергии. Для более детального анализа этой ситуации необходимо дополнительное исследование программно-моделирующего комплекса «SimEnPhysiol». Не исключено, что потребуются не только перенастройка численных значений отдельных параметров моделей и проведение дополнительных симуляций, но и модификацию уравнений модели. В последнем случае модель нейрогуморальной регуляции гемодинамики нужно усилить моделями аддитивно действующих хеморецепторных рефлексов и долговременной регуляции общего объема крови.

Литература

1. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели. *Проблеми програмування*. 2004. № 4. С. 100–112.
2. Григорян Р.Д. Концепция виртуального организма в биоинформатике. *Проблеми програмування*. 2007. № 2. С. 140–150.
3. Kohl P., Noble D. Systems biology and the virtual physiological human. *Mol Syst Biol*. 2009. 5. P. 292–299.
4. Clapworthy G., Viceconti M., Coveney P.V., Kohl P. The virtual physiological human: building a framework for computational biomedicine I. Editorial. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2008. 366. P. 2975–2978.
5. Григорян Р.Д. Биодинамика и модели энергетического стресса. Киев, Ин-т программных систем Нац. акад. наук України. 2009. 331 с.
6. Berry J.F., Naseem R.H., Rothmel B.A., Hill J.A. Models of cardiac hypertrophy and transition to heart failure. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2007. 4. P. 197–206.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Mateják M., Kulhánek T., Šilar J., Privitzer P., Ježek F., Kofránek J. Physiobrary – Modelica library for physiology. 10th International Modelica conference; 2014.
11. 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.
12. Grygoryan R.D. The Energy Basis of Reversible Adaptation. 2012. Nova Science, New York, USA, 250 p.
13. Grygoryan R.D. The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure. New York, USA: Nova Science. 2017. 287 p.
14. Григорян Р.Д., Аксенова Т.М. Моделирование реагирования организма на экзогенные воздействия. *Кибернетика и системный анализ*. 2008. № 1. С. 127–135.
15. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дериев И.И. Программный симулятор реакций аэробной клетки на дисбаланс энергии. *Проблеми програмування*. 2014. № 1. С. 90–98.
16. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Маркевич Р.В., Дериев И.И. Программный симулятор поджелудочной железы. *Проблеми програмування*. 2013. № 1. С. 100–106.
17. 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.
18. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н., Аксенова Т.В., Мороз А.Г. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PhysiolResp». *Проблеми програмування*. 2009. № 2. С. 140–150.
19. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г. Моделирование механизмов и гемодинамических эффектов гипертрофии сердца. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2016. Вып. 184. С. 88–96.
20. 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.
21. Аксенова Т.В. Програмна технологія для проведення імітаційних експериментів з математичними моделями фізіологічних систем. *Проблеми програмування*. 2012. № 1. С. 110–120.
22. Григорян Р.Д. Энергетическая концепция артериального давления. *Доповіді Нац. акад. наук України*. 2011. № 7. С. 148–155.
23. 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.
24. Григорян Р.Д. Парадигма «плавающего» артериального давления. Dьsseldorf, Germany. Palmarium Academic Publishing. 2016. 417 с.
25. Григорян Р.Д., Сагач В.Ф. Концепція фізіологічних суперсистем: нова фаза інтегративної фізіології. *Фізіол.ж*. 2017. № 3. С. 58–69.
26. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г. Артериальное давление: переосмысление. Киев: Ин-т прогр. систем НАНУ. Академперіодика. 2015. 434 с.

27. 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.

References

1. 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. (In Russian)
2. Grygoryan R.D. The concept of the virtual organism in bioinformatics. *Problems in programming*. 2007. N 2. P. 140–150. (In Russian)
3. Kohl P, Noble D. Systems biology and the virtual physiological human. *Mol Syst Biol*. 2009. 5. P. 292–299.
4. Clapworthy G., Viceconti M., Coveney P.V., Kohl P. The virtual physiological human: building a framework for computational biomedicine I. Editorial. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2008. 366. P. 2975–2978.
5. Grygoryan R.D. *Biodynamics and models of energy stress*. Kiev, Institute of software systems of National Academy of sciences of Ukraine. – 2009. 331 p. (In Russian).
6. Berry J.F., Naseemen R.H., Rothermel B.A., Hill J.A. Models of cardiac hypertrophy and transition to heart failure. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2007. 4. P. 197–206.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Mateják M, Kulhánek T, Šilar J, Privitzer P, Ježek F, Kofránek J. *Physiolibrary – Modelica library for physiology*. 10th International Modelica conference. 2014.
11. 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.
12. Grygoryan R.D. *The Energy Basis of Reversible Adaptation*. 2012. Nova Science, New York, USA. 250 p.
13. Grygoryan R.D. *The Optimal Circulation: Cells' Contribution to Arterial Pressure*. New York, USA: Nova Science, 2017. 287 p.
14. Grigoryan R.D., Aksenova T.M. Modeling the body's response to exogenous effects. *Cybernetics and systems analysis*. 2008. N 1. P. 127–135. (In Russian)
15. Grigoryan 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. (In Russian)
16. Grygoryan R.D., Aksionova T.V., Markevich R.V., Deriev I.I. A software simulator of pancreas. *Problems in programming*. 2013. N 1. P. 100–106. (In Russian)
17. 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 technology*. 2013. Issue. 174. P. 90–98. (In Russian)
18. 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. (In Russian)
19. Grygoryan R.D., Aksenova T.V., Degoda A.G. Modeling of mechanisms and hemodynamic effects of cardiac hypertrophy. *Cybernetics and computer technology*. 2016. Issue. 184. P. 88–96. (In Russian)
20. Grygoryan RD, Aksenova TV, Degoda AG Computer simulation of mechanisms to maintain energy balance in human cells. *Cybernetics and computer technology*. 2017. N 2 (188). P. 67–76. (In Russian)
21. Aksionova TV The program of technology for conducting simulation experiments with mathematical models of physiological systems. *Problems in programming*. 2012. N 1. P. 110–120. (In Russian)
22. Grygoryan R.D. The energy concept of arterial pressure. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2011. N 7. P. 148–155. (In Russian)
23. 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.
24. Grygoryan R.D. The "floating" arterial pressure paradigm. Dusseldorf, Germany. *Palmarium Academic Publishing*. 2016. 417 p. (In Russian)
25. 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.
26. Grygoryan R.D., Lyabakh K.G. *Arterial pressure: a comprehension*. Kyiv: ISS of National Academy of Sciences of Ukraine. 2015. 458 p. (In Russian).
27. 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.

Об авторах:

Григорян Рафик Давидович,
доктор биологических наук,
зав. отдела.

Количество научных публикаций в украинских изданиях – 123.

Количество научных публикаций в зарубежных изданиях – 38.

Индекс Хирша (Google Scholar) – 7.

<http://orcid.org/0000-0001-8762-733X>,

Аксенова Татьяна Валериевна,

младший научный сотрудник.

Количество научных публикаций в украинских изданиях – 13.

Количество научных публикаций в зарубежных изданиях – 1.

Индекс Хирша – 2.

<http://orcid.org/0000-0001-5046-2375>,

Дегода Анна Григорьевна,

кандидат физ.-мат. наук,

старший научный сотрудник.

Количество научных публикаций в украинских изданиях – 11.

Количество научных публикаций в зарубежных изданиях – 1.

Индекс Хирша – 3.

<http://orcid.org/0000-0001-6364-5568>.

Место работы авторов:

Институт программных систем

Национальной академии наук Украины,

03187, Киев, проспект Академика Глушкова, 40.

Тел.: 044 526 5169.

Моб. Тел.: 066 950 3138.

Факс: 044 526 6263.

E-mail: rgrygoryan@gmail.com,

akstanya@ukr.net,

anna@silverlinecrm.com