

АГЕНТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРЕДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА¹

И.Н. Киселев

Конструкторско-Технологический Институт Вычислительной Техники СО РАН
ООО «Институт Системной Биологии»
e-mail: axec@systemsbiology.ru

Б.В. Семисалов

Институт Математики им. С.Л. Соболева СО РАН

Э.А. Бибердорф

Институт Математики им. С.Л. Соболева СО РАН

Т.И. Леонова

ООО «Институт Системной Биологии»

Р.Н. Шарипов

ООО «Институт Системной Биологии»
Институт Цитологии и Генетики СО РАН

А.М. Блохин

Институт Математики им. С.Л. Соболева СО РАН

Ф.А. Колпаков

Конструкторско-Технологический Институт Вычислительной Техники СО РАН
ООО «Институт Системной Биологии»

Аннотация

В работе рассмотрена комплексная модель сердечно-сосудистой системы человека, созданная путем объединения ряда ранее существовавших математических моделей: одномерной модели артериальной системы человека, модели сердечных сокращений и модели долговременных эффектов регуляции сердца и почки, использующих различные математические формализмы. Объединение этих моделей было осуществлено с помощью применения агентного подхода, который был реализован программно на языке Java в виде модуля к пакету программ BioUML. Модуль позволяет графически создавать и симулировать

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке междисциплинарного интеграционного проекта фундаментальных исследований СО РАН №91

агентные модели на основе Ascape. Все три модели были реализованы в BioUML в виде блочных диаграмм, а затем были интегрированы в единую комплексную модель сердечно-сосудистой системы человека. Комплексная модель была протестирована, а также получены результаты симуляции для некоторых классических патологий. Модель доступна в составе пакета BioUML по адресу www.biouml.org.

Введение

Компьютерное моделирование сердечно-сосудистой системы (ССС) человека является одной из наиболее актуальных задач современной науки. Создание ее полной модели позволит перенести эксперименты в область *in silico* и увеличить производительность научных исследований в области создания лекарств нового поколения. На данный момент существует большое количество моделей, делающих упор на различные аспекты регуляции кровообращения, например, [1-9]. В данной работе мы рассматриваем три модели, рассматривающие ССС человека с различных сторон, а именно – модель кратковременных эффектов связанных с сокращением сердца (ОДУ) [1], модель долговременной почечной регуляции (АДУ) [2] и модель системы артериальных сосудов (дифференциальные уравнения в частных производных) [6].

Эти модели были реализованы нами в BioUML - пакете программ для формального описания и моделирования биологических систем. Для данного пакета программ был создан модуль графического представления математических моделей в виде блочных диаграмм, а также модуль на основе Ascape [10], позволяющий автоматически генерировать и запускать симуляцию агентных моделей на основе блочных диаграмм.

Как результат примененного подхода, мы представляем комплексную модель ССС человека, созданную путем интеграции вышеупомянутых различных по формализму и внутреннему содержанию подмоделей. Данная модель может демонстрировать как локальные (ток крови по отдельным сосудам), так и глобальные (регуляция содержания гормонов и других веществ в организме) процессы в системе.

Агентное моделирование

Агентное моделирование используется для моделирования сложных систем, состоящих из большого количества взаимодействующих подсистем. Также агентное моделирование хорошо применимо в случае, когда слишком трудно или невозможно формализовать поведение системы на глобальном уровне. В рамках этого подхода, система рассматривается как совокупность взаимодействующих частей – агентов, каждый из которых действует самостоятельно по заранее определенным правилам и может взаимодействовать с другими агентами. Таким образом, поведение всей системы складывается из взаимодействия ее частей. Изначально агентный подход был разработан для моделирования социальных процессов в человеческих сообществах. Сейчас он активно применяется в самых разных областях: от моделирования процессов фондовых бирж до предсказания распространения инфекционных

заболеваний. Ниже мы рассмотрим применение агентного подхода к моделированию сложных биологических систем, таких как ССС человека.

Для применения данного подхода нами был создан модуль на языке Java для BioUML.

Модуль включает в себя:

- пользовательский интерфейс для графического создания агентных моделей в виде блочных диаграмм,
- механизм автоматической генерации и симуляции агентных моделей, основанный на Ascape [10].

Модули блочной диаграммы соответствуют частям агентной модели, т.е. агентам в нашей концепции. Для того, чтобы являться агентом, модуль должен выполнять две функции:

- Осуществлять шаг во времени при симуляции
- Предоставлять доступ к своим внутренним параметрам на чтение и/или запись.

Агенты могут содержать любые алгоритмы изменения внутренних параметров во времени. Например, агентами могут являться математические модели отдельных органов или систем организма, блоки, осуществляющие вывод параметров на графики, алгоритмы, как-либо преобразующие входящий сигнал для передачи дальше. Во время симуляции агенты функционируют по отдельности, обмениваясь при этом значениями разделяемых параметров. Каждый агент имеет локальное внутреннее время, а также время начала своей работы и конечное время, таким образом, агенты могут возникать и исчезать во время работы модели.

Автономность агентов позволяет работать с ними индивидуально – валидировать модели, улучшать их или же заменять на другие, не затрагивая при этом остальные модели в рамках комплексной модели. Синхронизацию агентов в глобальном модельном времени и передачу параметров между ними осуществляет отдельная программа – планировщик. Шаг симуляции агентной модели происходит следующим образом:

1. Выбирается агент с минимальным внутренним временем.
2. Выбранный агент получает сообщения об изменениях своих параметров другими агентами с момента своего последнего запуска.
3. Агент совершает шаг во времени.
4. Агент отправляет сообщения о произошедших изменениях своих параметров.
5. Если агент достигает финальной временной точки, он умирает. Если все агенты мертвы, симуляция заканчивается, иначе переходим к пункту 1.

Графическим представлением агентной модели в системе BioUML является блочная диаграмма, на которой каждому агенту соответствует отдельный блок (модуль), входные и выходные параметры обозначены портами, а связи между агентами представлены ребрами соединяющими порты. При этом используются два вида связи – направленная связь, при которой значение параметра из одного агента просто передается соответствующему параметру другого агента и ненаправленная связь, при которой связанные параметры могут изменяться обоими агентами. Реализованными на данный момент агентами являются:

- блок (подмодель) – агент, содержащий математическую модель (чаще всего систему алгебро-дифференциальных уравнений) и метод ее численного решения.

- адаптер – агент, преобразующий входной сигнал соответствующим образом и подающий его на выход, в частности нам понадобится адаптер, вычисляющий скользящее среднее.
- график – агент, шаг которого во времени заключается в графическом выводе поступивших значений параметров.

Список элементов блочной диаграммы с графической нотацией приведен на рис. 1.

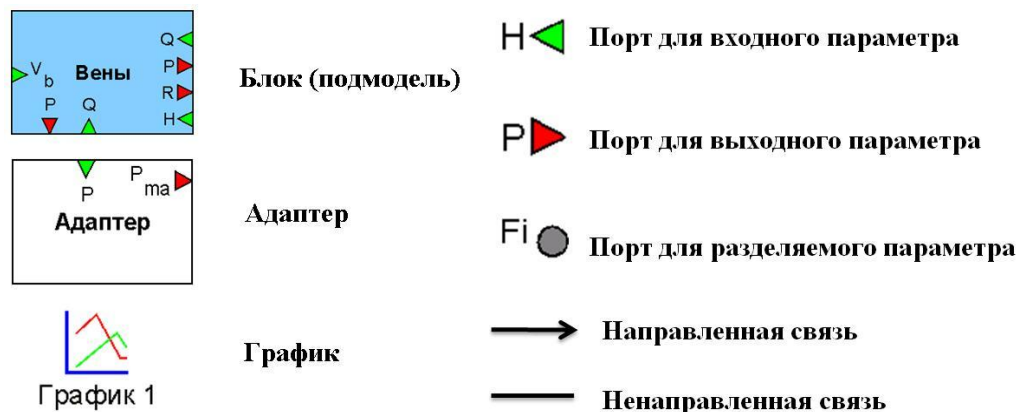


Рис. 1. Элементы блочной модели.

Модель сердечных сокращений

Одной из моделей, использованных в нашей комплексной модели ССС человека, является модель, созданная Ю.В. Солодянниковым [1]. Эта модель делает акцент на кратковременной регуляции кровообращения сердечными сокращениями. Единица времени в модели – секунда. ССС представлена в модели в виде замкнутой системы резервуаров, включающих в себя (в порядке следования артериальной крови по системе): сердце, венозный резервуар, капилляры и артериальную систему. Капилляры не являются самостоятельными резервуарами, однако служат границей между артериальным и венозным резервуарами. Капиллярное сопротивление, зависящее от кислородного долга и гуморального фактора, влияет на ток крови из артерий в вены. Кровообращение между резервуарами регулируется следующим набором законов:

$$\frac{dV_i}{dt} = Q_{ki} - Q_{ij}$$

$$P_i = G_i(V_i - W_i)$$

$$Q_{ij} = \frac{P_i - P_j}{R_{ij}}$$

где:

V_i – объем крови в i -том резервуаре,

Q_{ij} – поток крови из i -того в j -тый резервуар,

P_i – давление крови в i -том резервуаре,

R_{ij} – сопротивление току крови из i -того в j -тый резервуар,

G_i – объемная эластичность i -того резервуара,

W_i – ненапряженный объем i -того резервуара.

Модель учитывает влияние кислородного обмена в организме, используя концепцию кислородного долга, который является одним из управляющих сигналов в модели. Сердце моделируется как насос, переключающийся между двумя состояниями – систолой и диастолой. Во время систолы активируется кровоток из желудочка, во время диастолы – из венозного резервуара в желудочек. Переход от систолы к диастоле основывается на законе Франка-Старлинга. Длительность всего сердечного цикла $\frac{1}{\gamma}$, где γ – нейрогуморальный фактор.

Всего модель включает в себя 59 параметров, 4 дифференциальных, 16 скалярных уравнений и 2 исполняемых события для мгновенного перехода между состояниями. Алгоритм для численного решения, встроенный в BioUML, на каждом шаге симуляции проверяет условие перехода и рассчитывает точное время происхождения события переходы модели из одного состояния в другое.

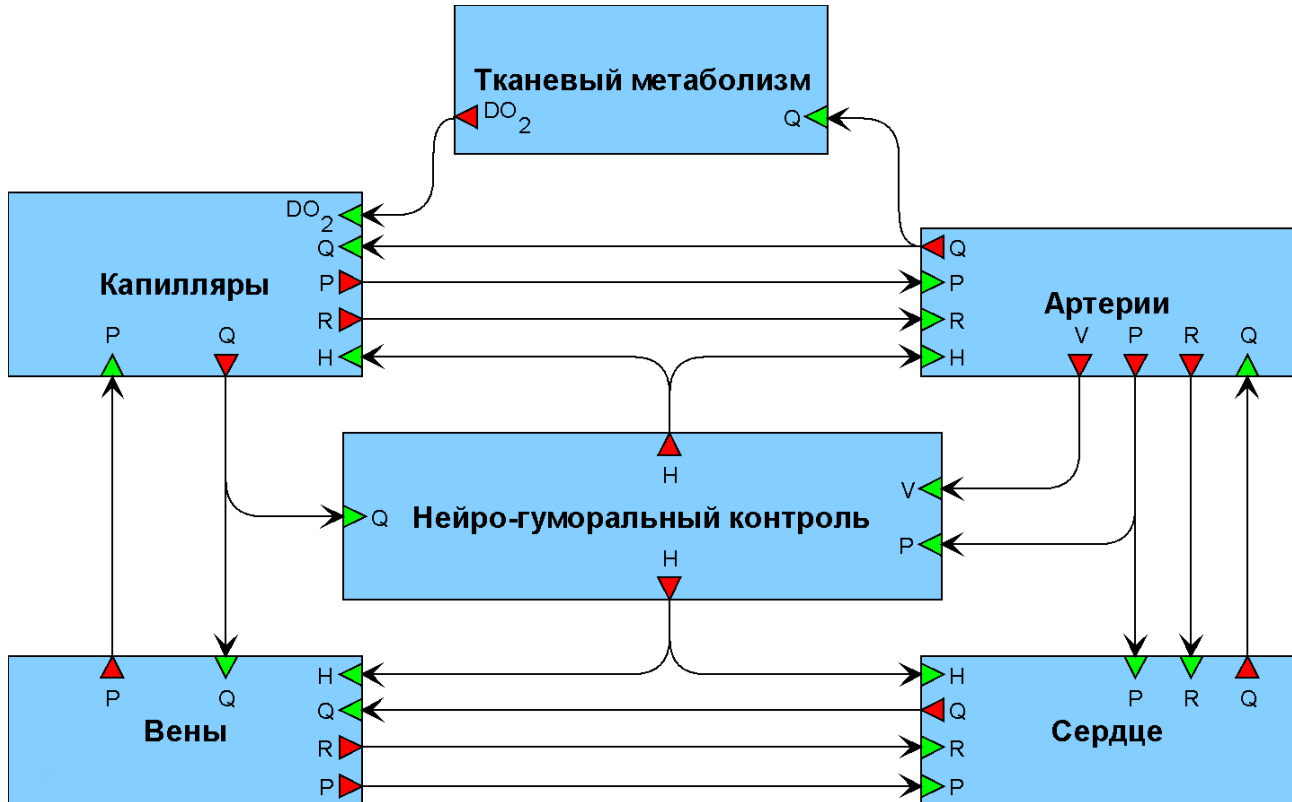


Рис. 2. Модель ССС человека Солодяникова [1], реализованная в виде блочной диаграммы в BioUML. Здесь: P – давление, Q – поток, R – сопротивляемость, V – объем, H – нейрогуморальный фактор, DO₂ – кислородный долг.

Модель долговременной почечной регуляции

Почка является важным фактором ССС, регулирующим объем и состав жидкости в организме и, соответственно, артериальное давление, поэтому без нее комплексная модель была бы неполной. Одной из наиболее проработанных моделей человеческой ССС, подробно описывающих работу почки, является модель долговременной регуляции артериального давления, разработанная Ф. Караасланом с соавторами [2]. Данная модель была разработана на основе предыдущих работ: Гайтон с соавторами [3], Уттамсингх с соавторами [4], Коулман и Холл [5]. Основными допущениями модели являются:

- Почка рассматривается как один нефрон.
- Изменение тока Na^+ в macula densa сравнимо с изменением в экскреции Na^+ с мочой, с учетом некоторых модуляций уровня реабсорбции Na^+ дистальными канальцами и собирательными трубками.
- В равновесном состоянии процентное изменение секреции ренина – гормона, контролирующего активацию важного вазоконстриктора ангиотензина II – пропорционально процентному изменению его концентрации.
- Ренин секретируется только почкой.
- Прямое влияние почечных нервов на канальцевую реабсорбцию Na^+ учитывается только в проксимальном канальце.
- Не учитывается опосредованная барорецепторами адаптация почечной симпатической нервной системы.
- Барорецепторы не влияют на секрецию ренина.
- Эффект концентрации K^+ на секрецию альдостерона – кортикостероидного гормона регулирующего содержание ионов натрия и калия в крови – считается постоянным.
- Альдостерон влияет на реабсорбцию Na^+ только в дистальном канальце.

Модель представлена в виде набора из 36 блоков, описываемых 61 алгебраическим и 8 дифференциальными уравнениями. Наиболее важной частью модели является блок, описывающий регуляцию объема жидкости в организме почкой. Данный блок значительно более детализирован, чем в моделях-предшественниках. Важной частью модели является регуляция уровня различных гормонов и в организме – вазопрессина, ангиотензина, альдостерона, натрийуретического пептида, а также содержание соли в организме. Регуляция концентрации этих веществ описывается согласно подходу Guyton et.al. [3] Скорость изменения концентрации веществ задается уравнениями вида:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_s - x}{T}$$

где:

x – концентрация вещества,

x_s – уровень секреции вещества,

T – постоянная, отражающая тот факт, что новое состояние покоя после изменения уровня секреции достигается с некоторой определенной задержкой.

Реализованная версия модели в системе BioUML состоит из 6 функциональных блоков: сердце, артерии, почка, нервная система, гормональная система, блок контроля объема жидкости (рис.3).

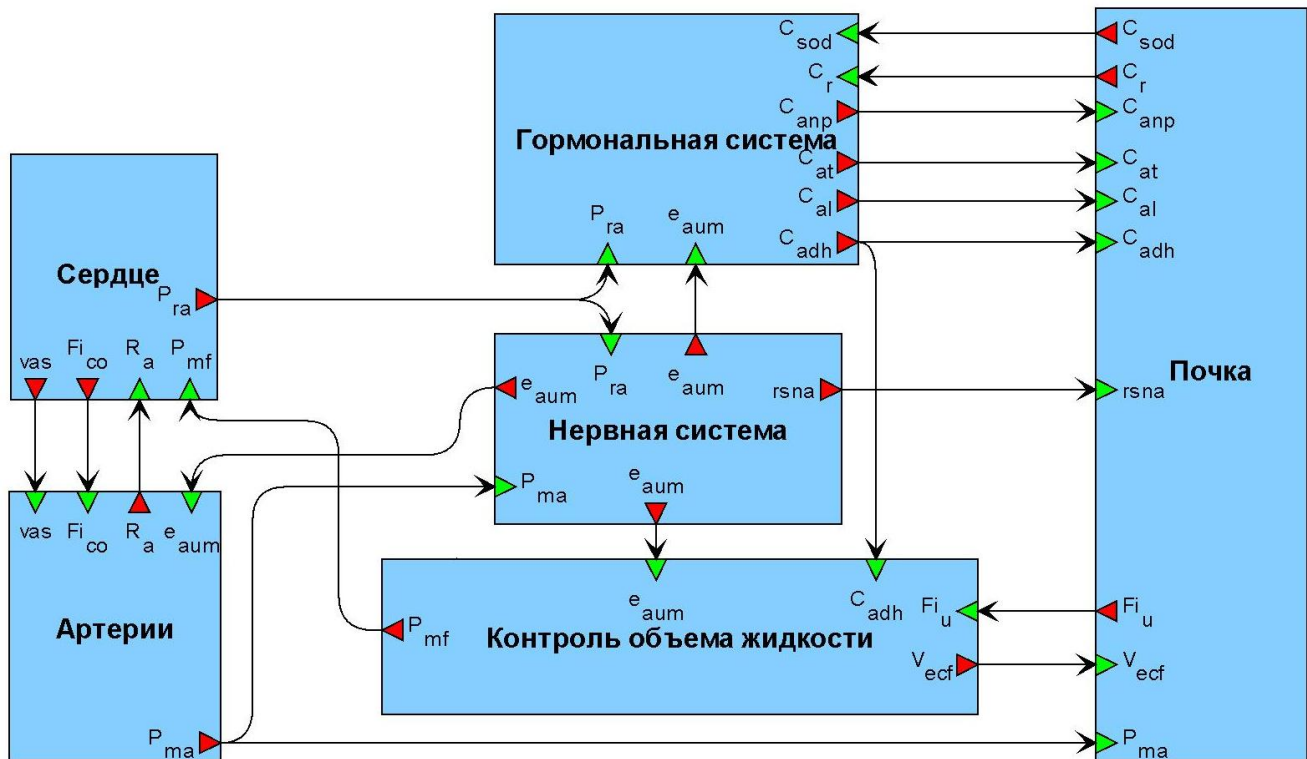


Рис. 3. Модель ССС человека Карааслана с соавторами [2], реализованная в виде блочной модели в BioUML. Обозначения параметров модели сохранено. Расшифровка параметров приведена в таблице 1.

Таблица 1

Условные обозначения параметров модели Карааслана с соавторами [2] используемых на рис. 3.

Обозн	Описание
e_{aum}	Эффект автономной нервной системы.
C_{adh}	Концентрация антидиуретического гормона.
C_{anp}	Концентрация натриуретического пептида.
C_{al}	Концентрация альдостерона.
C_{at}	Концентрация ангиотензина.
C_r	Концентрация ренина.
C_{sod}	Концентрация натрия.
Fi_{co}	Сердечный выброс (минутный объем).
Fi_u	Скорость тока мочи.
P_{ma}	Среднее артериальное давление.
P_{mf}	Среднее наполняющее давление.
P_{ra}	Давление в правом предсердии.
R	Артериальное сопротивление.
$rsna$	Почечная симпатическая нервная активность.
vas	Васкуляризация.
V_{ecf}	Объем внеклеточной жидкости.

Модель артериального дерева

Одномерная модель артериального дерева человека, созданная на основе модели [6] описывает течение крови в артериальном сосудистом русле человека. Модель включает в себя 55 основных артерий, составляющих бинарное дерево. Каждая артерия описана набором параметров: длина, площадь поперечного сечения, объемная эластичность, два «дочерних» сосуда, на которые она разветвляется (кроме тупиковых). Математическая модель была получена из уравнений Навье-Стокса посредством интегрирования их по произвольному осевому сечению сосуда, т.е. в некотором смысле посредством усреднения этих уравнений по «поперечному» направлению. При этом были использованы следующие предположения:

1. Осевая симметрия сосуда. Все величины не зависят от угловой компоненты координаты φ . Как следствие, каждое осевое сечение S остается круговым в течение всего времени движения стенок сосуда. Радиус трубки R является функцией времени t и осевой координаты z .

Стенка сосуда является упругой и перемещается только вдоль радиального направления.

2. Ось цилиндра зафиксирована и не перемещается со временем.
3. Давление p постоянно на каждом осевом сечении
4. Массовые силы отсутствуют.
5. Преобладает осевая компонента скорости u_z . По сравнению с ней компоненты скорости, ортогональные оси z , являются пренебрежимо малыми.

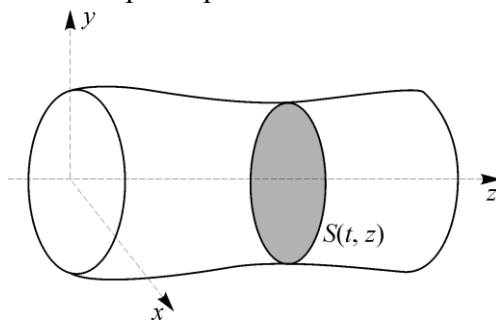


Рис. 4. Упрощенная геометрия кровеносного сосуда.

В результате была получена система уравнений в частных производных следующего вида:

$$\begin{cases} \partial_t A + \partial_z Q = 0 \\ \partial_t Q + \alpha \partial_z \left(\frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} + K_r \frac{Q}{A} = 0 \end{cases} \quad (1)$$

Здесь:

$A = A(t, z)$ – площадь осевого сечения $S(t, z)$ (рис. 4),

$Q = Q(t, z) = \int_S u_z d\sigma$ – средний поток крови через площадку $S(t, z)$,

$p(t, z)$ – давление крови,

α – коэффициент Кориолиса (в модели полагается $\alpha = 1$),

ρ – постоянная плотность крови,

$K_r = 8\pi\nu$ – коэффициент трения,

ν – постоянный коэффициент вязкости.

Для замыкания системы (1) относительно неизвестных A и Q необходимо определить давление p . В соответствии с законом Гука для упругой стенки сосуда была использована зависимость $p = c\eta$, где $\eta = R - R_0$ – растяжение стенки, $c = \frac{hE}{R_0^2}$, E – модуль Юнга, h_0 – исходная толщина стенки сосуда. Поскольку $A(t, z) = \pi R^2(t, z)$, то получаем:

$$p = p(A, A_0, \beta) = \beta \frac{\sqrt{A} - \sqrt{A_0}}{A_0}$$

Здесь $A_0 = A_{t=0} = \pi R_0^2$, $\beta = \sqrt{\pi} h_0 E$ – характеристика упругости сосуда.

Установлено, что при выполнении естественного физического условия $A > 0$ система (1) строго гиперболическая и имеет по одной характеристике, уходящей с каждой из границ $z = 0$ и $z = l$, где l – длина сосуда, поэтому на этих границах должно быть поставлено по одному условию.

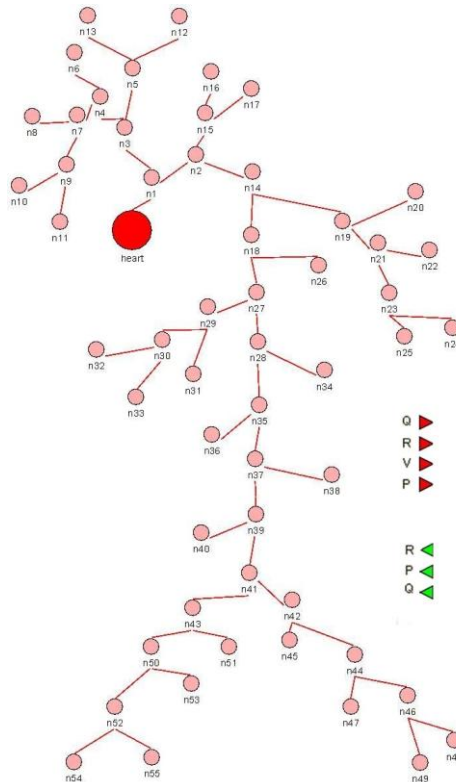


Рис. 5. Гидродинамическая модель артериального дерева из 55 сосудов в системе BioUML с добавленными входными и выходными портами. Здесь: Q – входной и выходной потоки, R – сопротивляемость, V – объем, P – давление.

Система (1) использована нами для моделирования движения крови в артериальном древе человека, состоящем из 55 наиболее крупных артерий. С этой целью были определены граничные условия при бифуркации артерии, использующие законы сохранения масс и энергии

в точке бифуркации, и предложен оригинальный алгоритм упаковки артериального дерева для записи граничных условий в матричном виде. В результате получена достаточно громоздкая система из 110 уравнений с граничными условиями:

$$\begin{cases} \partial_t U_i + \mathbf{B}(A_{0i}, \beta_i, U_i) \partial_z U_i = S(U_i), i = 1, \dots, 55 \\ LU = l, RU = r \end{cases} \quad (2)$$

здесь:

$$U_i = \begin{pmatrix} A_i \\ Q_i \end{pmatrix}$$

L, l – матрица и вектор левых граничных условий, R, r – матрица и вектор правых граничных условий, причем L и R имеют размерности 110×55 . Для замыкания системы необходимо задать краевые условия на свободных концах сосудов, а именно на конце восходящей аорты и на концах всех конечных сосудов.

Для поиска приближённых решений краевой задачи (2) была осуществлена дискретизация по времени, на каждом временном слое решение ищется методом ортогональной прогонки. Алгоритм решения уравнений модели был реализован на языке Java в виде модуля для пакета программ BioUML. Кроме того, в BioUML был реализован пользовательский интерфейс для графического редактирования структуры артериального дерева и задания всех необходимых параметров.

Комплексная модель сердечно-сосудистой системы

В результате применения агентного подхода, нами была создана комплексная модель ССС человека, которая затем была валидирована и исследована. Модель была создана путем интеграции описанных выше математических моделей, которые были реализованы в программном комплексе BioUML в виде блочных диаграмм, после чего были необходимым образом доработаны. Объединение моделей было осуществлено в два этапа.

Этап 1. Объединение моделей сердечных сокращений и артериального дерева.

Блочная диаграмма модели Солодянникова (рис. 1) содержит модуль артериальной системы. Входными параметрами этого блока являются:

- Поток крови из желудочка,
- Сопротивляемость току крови из артериальной системы в капилляры,
- Давление в венозном резервуаре,
- Нейро-гуморальный фактор.

Выходными параметрами являются:

- Среднее артериальное давление,
- Объем крови в артериальном резервуаре,
- Сопротивляемость току крови из желудочка,
- Поток крови из артериальной системы.

Для корректного объединения модели Солодянникова с гидродинамической моделью артериального дерева, последняя была доработана, чтобы соответствовать этим входным и

выходным параметрам. Механизм симуляции модели артериального дерева был изменен таким образом, чтобы использовать в качестве краевых условий поток крови в восходящей аорте на одном конце дерева и заданное давление, и сопротивление на конечных сосудах. Кроме того, в артериальное дерево был добавлен расчет усредненных характеристик – среднего давления, средней сопротивляемости и общего объема артериального русла. Сопротивляемость отдельных сосудов рассчитывалась по формуле Пуазейля, сопротивляемость артериального дерева в целом рассчитывалась аналогично сопротивляемости в электрических цепях, сосуды рассматривались как участки цепи, соединенные последовательно либо параллельно между собой. Поток крови играет роль тока, давление – электрического потенциала. Таким образом, модуль артериального резервуара модели Солодянникова мог быть заменен на модуль, соответствующий модели артериального дерева. В комплексной модели не учтено влияние нейро-гуморального фактора на артериальное дерево, но с другой стороны, объединенная модель позволяет рассчитывать поток крови в каждом из 55 сосудов по отдельности.

Этап 2. Объединение моделей сердечных сокращений и модели почечной регуляции.

Модели [1] и [2] используют одинаковый формализм – алгебро-дифференциальные уравнения, однако имеют различные шкалы времени – секунды и минуты, соответственно, что существенно затрудняет их объединение обычным образом, однако в агентной модели все подмодели связаны с использованием планировщика, который автоматически учитывает различие временных шкал. Как видно из рисунков 2 и 3 эти модели имеют пересекающиеся функциональные блоки - сердце и артерии, при этом модель [1] будучи интегрированной нами с моделью артериального дерева содержит детализированное представление работы сердца и артерий, в то время как модель долговременной почечной регуляции содержит усредненные по времени параметры. Исходя из этих соображений, мы убираем эти блоки из модели почечной регуляции и заменяем их блоками модели сердца и артериального дерева. Для корректного объединения нам надо передать в модель почки два параметра – среднее по времени артериальное давление, которое будет получено путем преобразования, усредненного по всем сосудам артериального давления с помощью агента-адаптера, вычисляющего скользящее среднее, и давление в правом предсердии. В модели Солодянникова [1], используемой нами отсутствует правое предсердие, поэтому мы будем рассчитывать его по-прежнему в модели почечной регуляции, куда передадим, необходимы для этого параметр сердечного выброса. В модели [2] важным объектом регуляции является объем крови, который в моделях сердца и артерий является постоянным, передача значения этого параметра замыкает нашу комплексную модель. Как и в случае первого этапа, остается неучтенным влияние на артериальную систему одного параметра – e_{aut} . Объединенная таким образом модель ССС представлена на рис. 6.

Эксперимент с комплексной моделью

Для тестирования модели был проведен эксперимент с солевой нагрузкой, описанный в [2]. Потребление соли в состоянии покоя составляет 0.126 мЭкв/мин. Симуляция начинается с момента времени $t_0 = 0$. Общее время симуляции – приблизительно одна неделя.

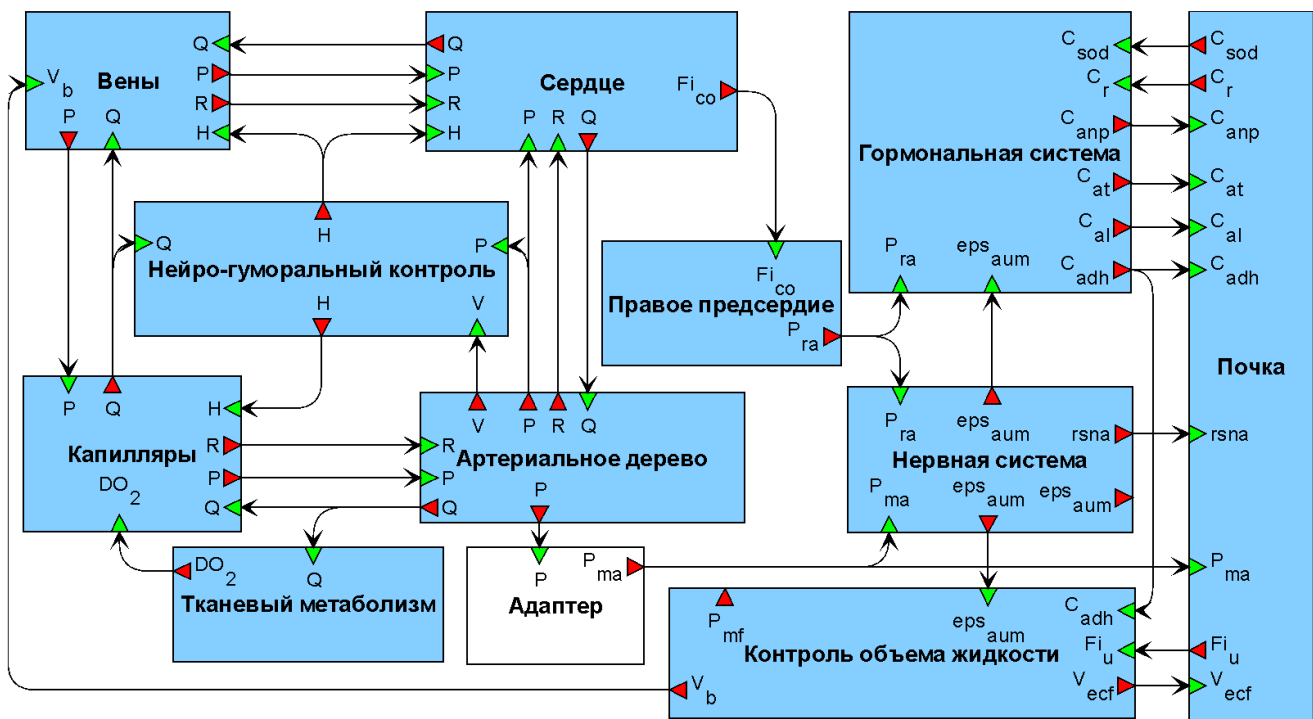


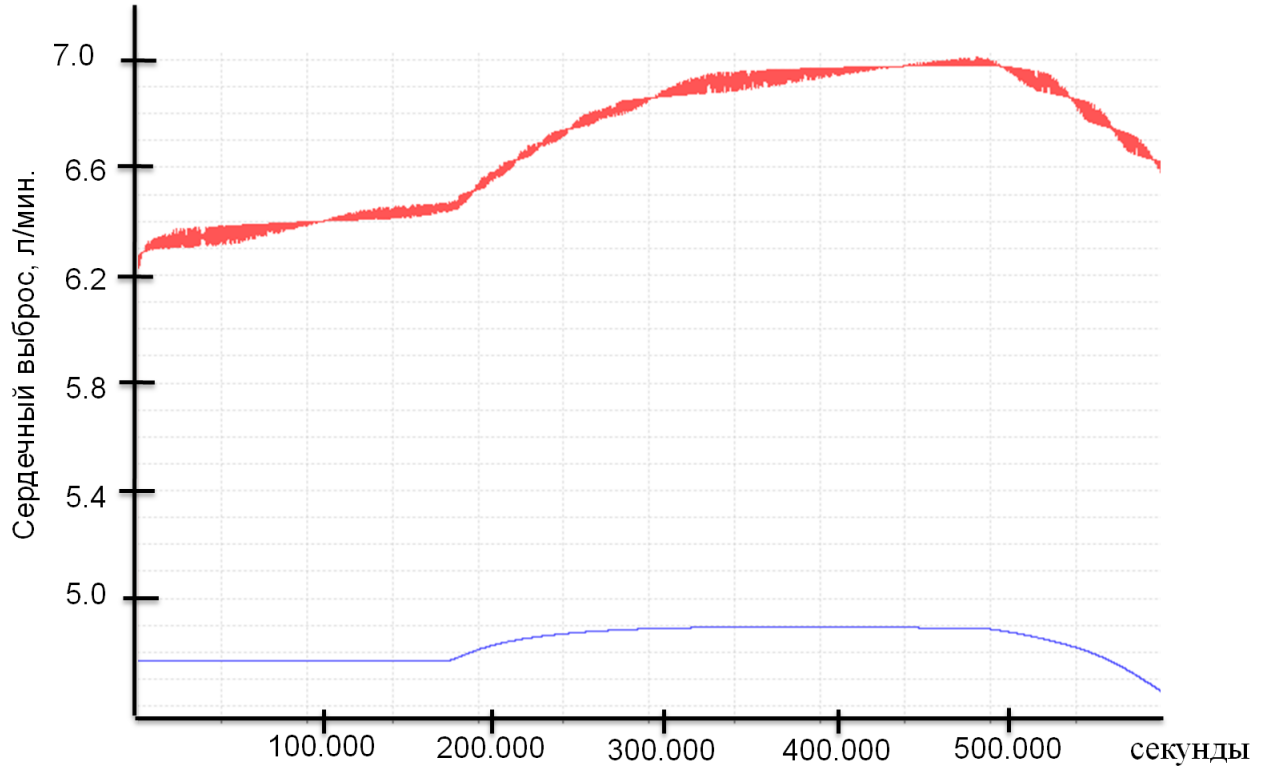
Рис. 6. Комплексная модель сердечно-сосудистой системы человека, собранная в системе BioUML из блоков моделей сердечных сокращений [1], модели почечной регуляции [2] и модели артериального дерева [6]. Для расшифровки параметров см. рис.2 и таблицу 1.

Через 50 часов после начала симуляции, потребление соли увеличится скачком до 0.26 мЭкв/мин и уменьшается до 0.02 через 133 часа после начала симуляции. Результаты эксперименты приведены на рис. 7. Красным обозначены результаты симуляции комплексной агентной модели, синим – реализованной в BioUML модели [2] Карааслана с соавторами отдельно. На рисунке 7.д. приведено давление в аорте с 100 секунды симуляции по 110. Из результатов симуляции видно некоторое расхождение между моделью почечной регуляции отдельно и комплексной моделью. Это связано с небольшим расхождением в величинах параметров. Так, сердечный выброс, рассчитываемый в модели сердечных сокращений равен примерно 6.5 л.мин, в то время как в модели почки в норме он меньше. Следующим шагом после создания комплексной модели должна являться идентификация ее параметров.

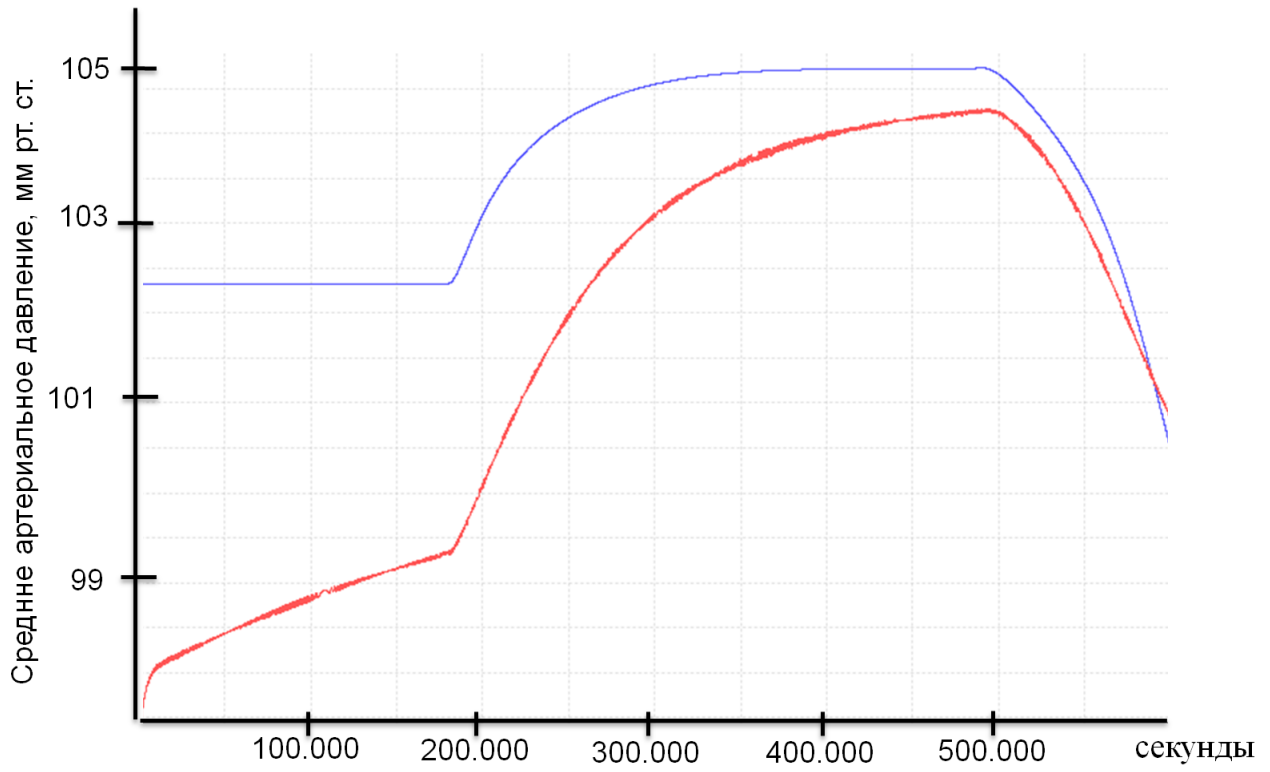
Заключение

Примененный подход, использующий графическое представление математических моделей в виде блочных диаграмм, а также автоматическую генерацию на их основе агентных моделей позволил интегрировать в единую комплексную модель сердечно-сосудистой системы человека три различные модели, делающие акцент на различные части ССС: артериальное дерево, сердце и почку. Данные модели используют различные формализмы: уравнения в частных производных, алгебро-дифференциальные уравнения и разные шкалы времени – секунды и минуты. Созданная модель способна демонстрировать как локальные явления, такие

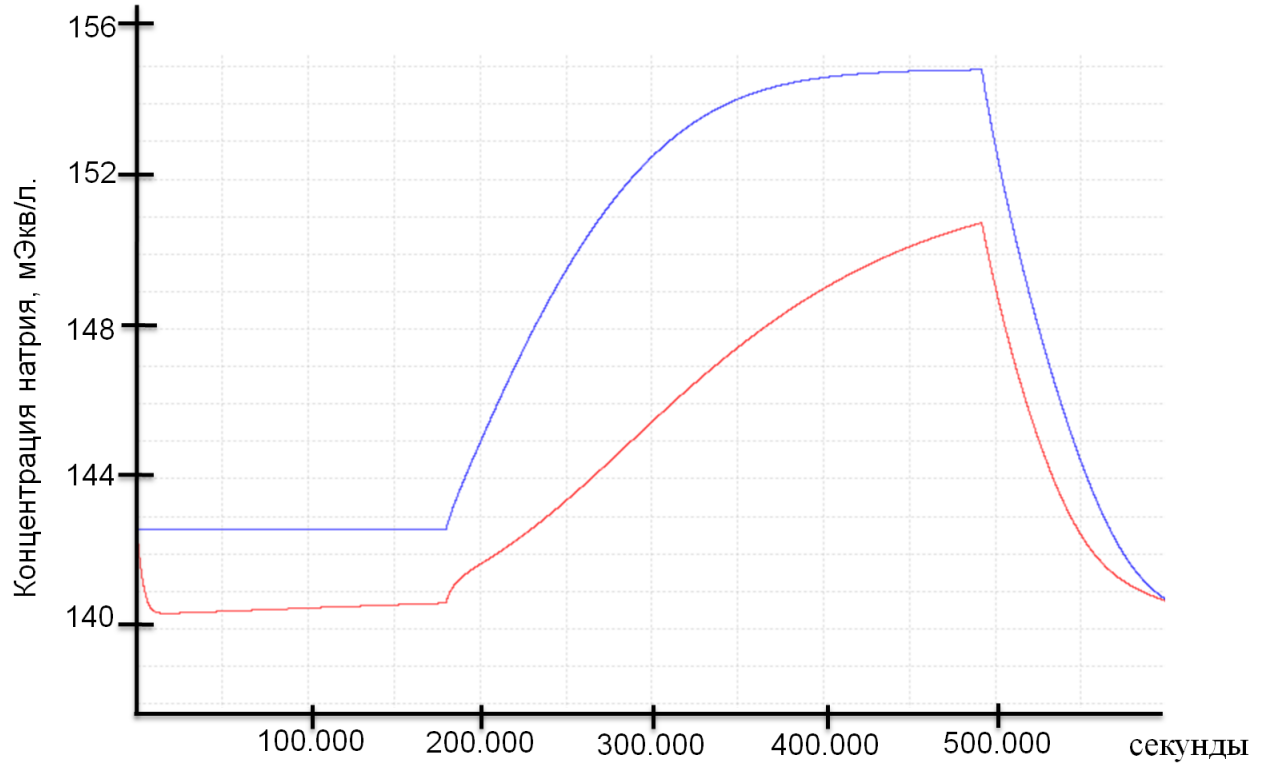
а



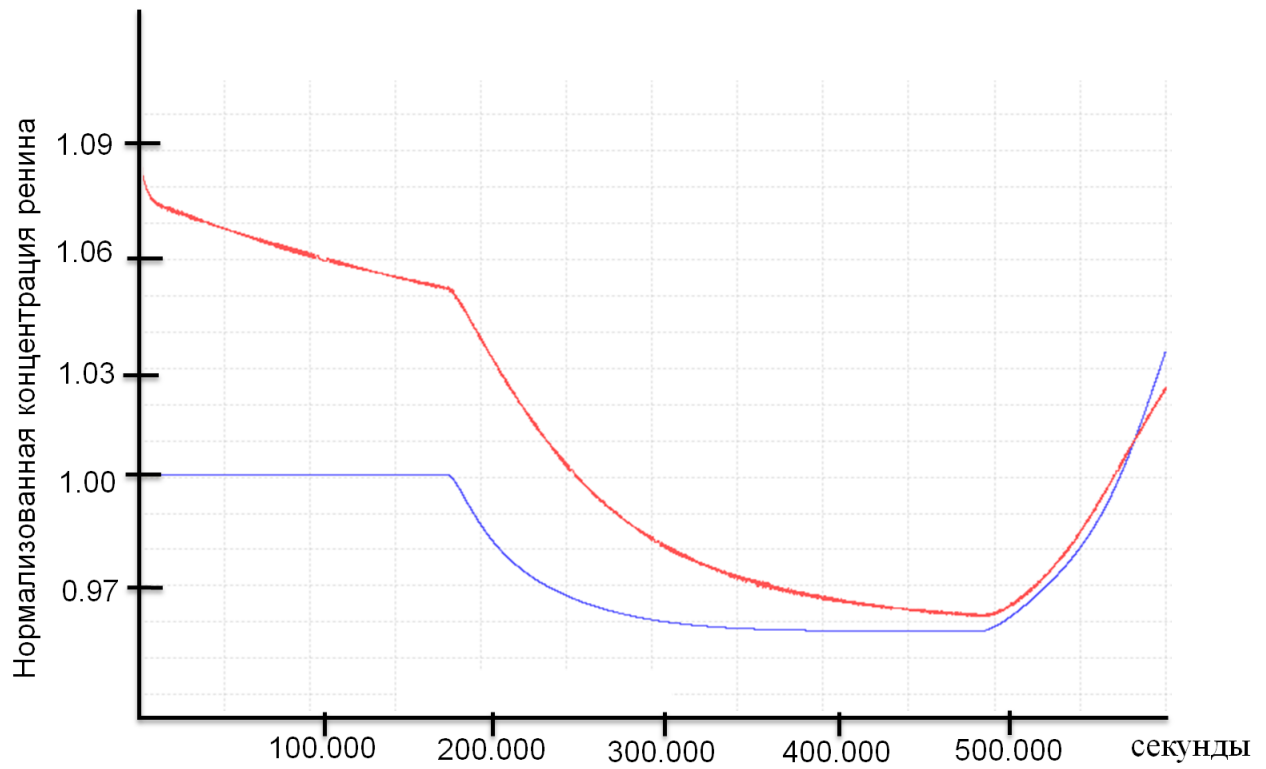
б



в



г



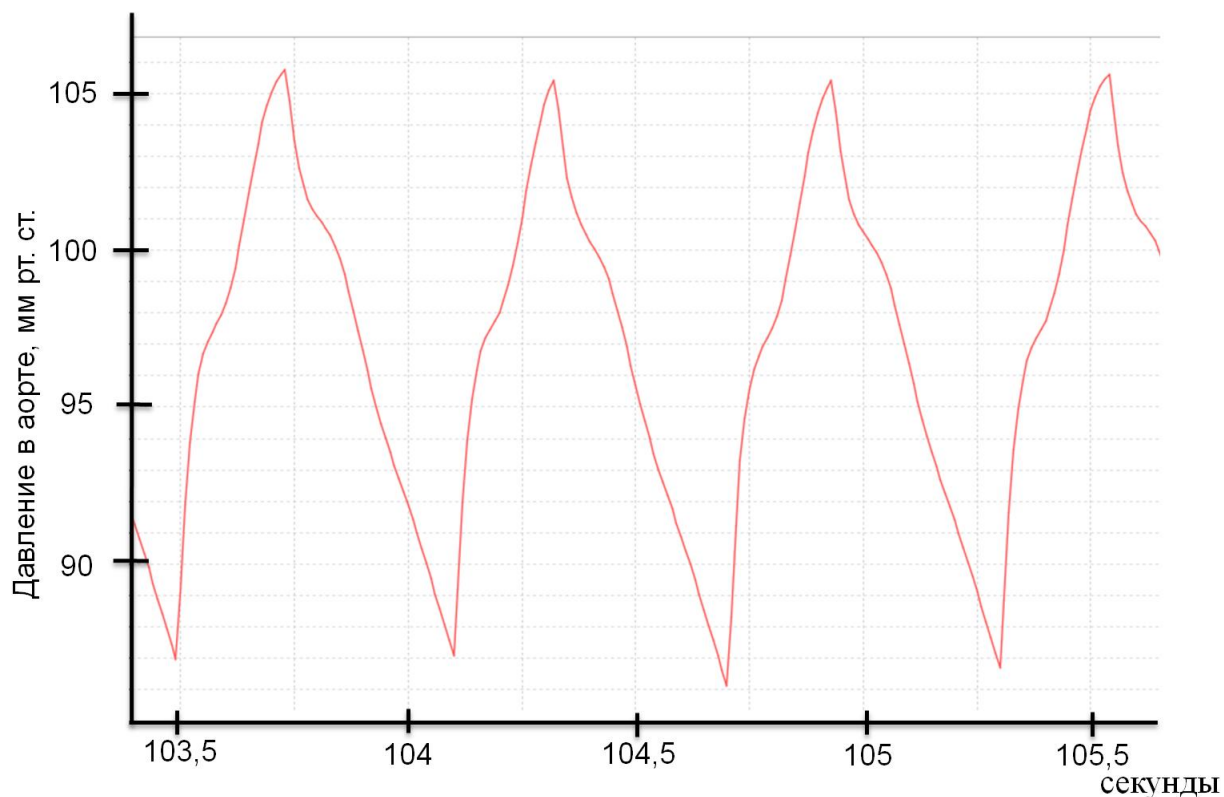


Рис. 7. Графики, отражающие динамику комплексной модели (обозначено красным) и модели долговременной почечной реализованной нами по описанию в [2] в условиях эксперимента с солевой нагрузкой: а – сердечный выброс (минутный объем), б – концентрация натрия, в – среднее артериальное давление, г – нормализованная концентрация ренина, д – давление в аорте.

как посекундный поток и давление в каждом из 55 сосудов, сердечные сокращения, так и усредненные глобальные параметры, такие как содержание соли или различных гормонов в организме. Модель была валидирована путем имитации различных патологий. Конечно, в процессе объединения часть регулирующих параметров была потеряна, так как в некоторых блоках (артериальное дерево) не предусмотрено их использование. Однако используемы нами принципы, а именно блочное графическое построение моделей и гибкость агентного моделирования делают созданную модель легко расширяемой. Блоки могут быть доработаны по отдельности или даже заменены на более совершенные математические модели соответствующих органов. Так планируется дальнейшее улучшение модели артериального дерева и замена модели сердечных сокращений на более новую, содержащую два круга кровообращения [9]. Также могут быть добавлены новые блоки, такие как модели легких, печени и т.д. Все реализованные модели, как и платформа для построения блочных моделей доступны как часть пакета программ BioUML по адресу www.biouml.org.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Солодянников Ю. В. Элементы математического моделирования и идентификация системы кровообращения. Самара: Изд-во Самар. ун-та, 1994. 315 с.
- [2] Karaaslan F. et al. Long-term mathematical model involving renal sympathetic nerve activity, arterial pressure, and sodium excretion. *Ann Biomed Eng.* 2005. 33(11): 1607-1630.
- [3] Guyton A. C., Coleman T. G., Granger H. J. Circulation: Overall regulation. *Ann. Rev. Physiol.* 1972. V. 34. P. 13—46.
- [4] Coleman T. G., Hall J. E. A mathematical model of renal hemodynamics and excretory function *Structuring Biological Systems: A Computer Modelling Approach* ed. by S. S. Iyengar. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1992. p. 89—124.
- [5] Uttamsingh R. J., Leaning M. S., Bushman J. A. et al. Mathematical model of the human renal system *Med. Biol. Eng. Comput.* 1985. V. 23. P. 525—535.
- [6] Lamponi D. One dimensional and multiscale model for blood flow circulation. *Pour l'obtention du grade de docteur es sciences. Ecole Polytechnique Federale De Lausanne.* 2004.
- [7] Holstein-Rathlou N. H., Marsh D. J. A dynamic model of renal blood flow autoregulation. *Bull. Math. Biol.* 1994. V. 56, N 3. P. 411—429.
- [8] Judas L., Bentzen S. M., Stewart F. A. Progression rate of radiation damage to the mouse kidney: a quantitative analysis of experimental data using a simple mathematical model of the nephron. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V. 72, N 4. P. 461—473.
- [9] Proshin A. P., Solodyannikov Y. V. Mathematical modeling of blood circulation system and its practical application. *Automation and Remote Control.* 2006. V. 67, N 2. P. 329—341.
- [10] Inchiosa, M.E. and M.T. Parker Overcoming Design and Development Challenges in Agent-based Modeling Using Ascape. *PNAS*, 2002. 99, Suppl. 3: 7304-7308.