

УДК: 519.8+519.6+004.942

Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии

А. В. Голов^{1,a}, С. С. Симаков^{1,2,b}

¹Московский физико-технический институт,
Россия, 141701, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

²Институт вычислительной математики РАН,
Россия, 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8

E-mail: ^a golov.andrey@hotmail.com, ^b simakov.ss@mipt.ru

Получено 20.12.2016, после доработки — 05.02.2017.

Принято к публикации 03.03.2017.

Транспорт дыхательных газов дыхательной и кровеносной системами является одним из основных процессов, связанных с жизнедеятельностью организма человека. Значительные и/или длительные отклонения от нормальных значений концентраций кислорода и углекислого газа в крови могут приводить к существенным патологическим изменениям, вызывающим необратимые последствия: недостаток кислорода (гипоксия и ишемические явления), изменение кислотно-щелочного баланса крови (ацидоз или алкалоз) и др. В условиях меняющейся внешней среды и внутреннего состояния организма действие его регуляторных систем направлено на поддержание гомеостаза. Одним из основных механизмов поддержания концентраций (парциальных давлений) кислорода и углекислого газа в крови на нормальном уровне является регуляция минутной вентиляции, частоты и глубины дыхания за счет активности центрального и периферического регуляторов.

В данной работе предложена математическая модель регуляции параметров легочной вентиляции, которая затем используется для расчета минутной вентиляции легких при гипоксии и гиперкапнии. Модель построена с использованием однокомпонентной модели легкого и уравнений биохимического равновесия кислорода в крови и альвеолярном объеме легких. Приводится сопоставление с данными лабораторных исследований. Анализ полученных результатов показывает, что модель удовлетворительно воспроизводит динамику минутной вентиляции при гиперкапнии. Анализируются факторы, которые необходимо учесть для более точного моделирования регуляции минутной вентиляции при гипоксии.

Респираторная функция является одним из главных лимитирующих факторов организма при интенсивных физических нагрузках, характерных для спорта высших достижений. Поэтому результаты данной работы имеют значимое прикладное значения в области математического моделирования в спорте. Условия гипоксии и гиперкапнии отчасти воспроизводят тренировки в условиях высокогорья и гипоксии, целью которых является легальное повышение гемоглобина в крови у спортсменов.

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, центральный регулятор, периферический регулятор, математическое моделирование

UDC: 519.8+519.6+004.942

Mathematical model of respiratory regulation during hypoxia and hypercapnia

A. V. Golov^{1,a}, S. S. Simakov^{1,2,b}

¹Moscow Institute of Physics and Technology,
9 Institutskii Lane, Dolgoprudny, 141701, Russia

²Institute of Numerical Mathematics RAS,
8 Gubkina st., Moscow, 119333, Russia

E-mail: ^a golov.andrey@hotmail.com, ^b simakov.ss@mipt.ru

Received 20.12.2016, after completion — 05.02.2017.

Accepted for publication 03.03.2017.

Transport of respiratory gases by respiratory and circulatory systems is one of the most important processes associated with living conditions of the human body. Significant and/or long-term deviations of oxygen and carbon dioxide concentrations from the normal values in blood can be a reason of significant pathological changes with irreversible consequences: lack of oxygen (hypoxia and ischemic events), the change in the acid-base balance of blood (acidosis or alkalosis), and others. In the context of a changing external environment and internal conditions of the body the action of its regulatory systems aimed at maintaining homeostasis. One of the major mechanisms for maintaining concentrations (partial pressures) of oxygen and carbon dioxide in the blood at a normal level is the regulation of minute ventilation, respiratory rate and depth of respiration, which is caused by the activity of the central and peripheral regulators.

In this paper we propose a mathematical model of the regulation of pulmonary ventilation parameter. The model is used to calculate the minute ventilation adaptation during hypoxia and hypercapnia. The model is developed using a single-component model of the lungs, and biochemical equilibrium conditions of oxygen and carbon dioxide in the blood and the alveolar lung volume. A comparison with laboratory data is performed during hypoxia and hypercapnia. Analysis of the results shows that the model reproduces the dynamics of minute ventilation during hypercapnia with sufficient accuracy. Another result is that more accurate model of regulation of minute ventilation during hypoxia should be developed. The factors preventing from satisfactory accuracy are analysed in the final section.

Respiratory function is one of the main limiting factors of the organism during intense physical activities. Thus, it is important characteristic of high performance sport and extreme physical activity conditions. Therefore, the results of this study have significant application value in the field of mathematical modeling in sport. The considered conditions of hypoxia and hypercapnia are partly reproduce training at high altitude and at hypoxia conditions. The purpose of these conditions is to increase the level of hemoglobin in the blood of highly qualified athletes. These conditions are the only admitted by sport committees.

Keywords: hypoxia, hypercapnia, central regulator, periphery regulator, simulations

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 297–310 (Russian).

1. Введение

Одним из основных процессов, связанных с жизнедеятельностью организма человека, является транспорт дыхательных газов дыхательной и кровеносной системами: доставка необходимого количества кислорода (O_2) к тканям и выведение из организма одного из основных продуктов метаболизма, углекислого газа (CO_2). Значительные и/или длительные отклонения от нормальных значений концентраций O_2 и CO_2 в артериальной и венозной крови могут приводить к существенным патологическим изменениям, таким как недостаток кислорода (гипоксия и ишемические явления), изменение кислотно-щелочного баланса крови (ацидоз или алкалоз) и др. При значительных и/или длительных отклонениях эти и другие процессы могут стать необратимыми. В условиях меняющейся внешней среды и внутреннего состояния организма действие его регуляторных систем направлено на поддержание гомеостаза — сохранение нормальных значений различных показателей. Одним из основных механизмов поддержания концентраций (парциальных давлений) O_2 и CO_2 в крови на нормальном уровне является регуляция параметров легочной вентиляции: частоты и глубины дыхания [Schmidt, Thews, 1989]. Анализ физиологии легочной вентиляции и ее регуляции посвящен ряд классических и современных работ [Ben-Tal, Tawhai, 2013; Cheng, Albanese, Ursino et al., 2014; Duffin, Mohan, Vasiliou et al., 2000; Матюшев, Дворников, Богомолв и др., 2014; Schmidt, Thews, 1989] и др. Основным фактором, определяющим активность респираторной функции, считается отклонение парциальных давлений O_2 и CO_2 в крови, вызывающих активацию соответствующих рецепторов нервной системы. При этом отдельно выделяется функция рецепторов спинномозгового отдела и синуса сонной артерии. Среди других механизмов управления респираторной активностью выделяют прогностическую подстройку на основе текущего состояния (например, уровня физической нагрузки) [Бреслав, Волков, Тамбовцева, 2013].

В данной работе предлагается математическая модель регуляции параметров легочной вентиляции, которая затем используется для расчета минутной вентиляции легких при снижении в окружающей среде концентрации O_2 (гипоксии) и повышении концентрации углекислого газа (гиперкапнии). Модель построена с использованием однокомпонентной модели легкого и уравнений биохимического равновесия O_2 и CO_2 в крови и альвеолярном объеме легких. Приводится сопоставление с данными лабораторных исследований.

С точки зрения спортивной науки рассматриваемое направление исследований представляет большой интерес ввиду того, что респираторная функция является одним из главных лимитирующих факторов организма при интенсивных физических нагрузках, характерных для спорта высших достижений. Рассматриваемые в данной работе условия гипоксии и гиперкапнии отчасти воспроизводят широко используемые тренировочные процессы в условиях высокогорья и гипоксии, целью которых является легальное повышение гемоглобина в крови у спортсменов уровня олимпийской сборной. Также они косвенно воспроизводят общие условия интенсивной физической нагрузки, при которой происходит образование неметаболического избытка CO_2 в крови в связи с утилизацией лактата.

2. Математическая модель

Математическую модель регуляции параметров легочной вентиляции предлагается разделить на две составляющие: модель регуляции минутной вентиляции, как отклик на отклонение парциальных давлений O_2 и CO_2 в центральном и периферийном регуляторах, и модель биохимического равновесия O_2 и CO_2 в крови и альвеолярном объеме легких. Схема модели представлена на рис. 1. Кислород из окружающей среды поступает в легкие, затем в кровеносную систему и потребляется тканями. Углекислый газ выделяется в тканях, затем через кровеносную и дыхательную системы выводится в окружающую среду. При этом сдвиги парциальных давлений O_2

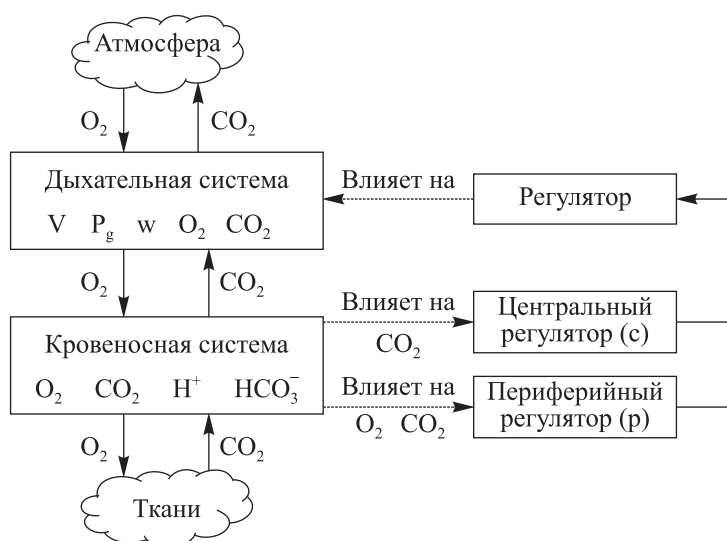


Рис. 1. Схема модели

и CO_2 приводят к активации хеморецепторов центрального и периферического регулятора. Более подробное описание регуляторных механизмов легочной вентиляции может быть найдено, например, в [Дьяченко, Шабельников, 1985; Schmidt, Thews, 1989; Ben-Tal, Tawhai, 2013].

Действие рецепторов центрального и периферического регуляторов различны. Рецепторы центрального регулятора активируются при отклонении парциального давления CO_2 в спинномозговой жидкости и церебральном отделе кровообращения. Рецепторы периферического регулятора активируются при отклонении парциальных давлений O_2 и CO_2 в области дуги аорты и синуса сонной артерии [Wolf, Garner, 2007]. Математическая модель активации этих рецепторов описана далее в § 2.1.

Модель биохимического равновесия O_2 и CO_2 в крови и альвеолярном объеме легких представлена в § 2.2. В § 3 описан разработанный алгоритм для численного моделирования минутной вентиляции легких с учетом изменения газового состава крови. В данной работе использована однокомпонентная модель легких и кровотока. Последствия этого упрощения демонстрируются и обсуждаются в § 4, 5.

2.1. Модель регуляции минутной вентиляции легких

Вентиляция легких обусловлена периодическими циклами сокращения и расслабления дыхательных мышц, которые создают давление со стороны грудной клетки (плевральное давление). Примерно 65 % работы дыхательных мышц используется для преодоления эластического сопротивления грудной клетки и легочной ткани. Другая часть работы затрачивается на преодоление аэродинамического сопротивления потоку газа дыхательными путями [Schmidt, Thews, 1989]. В соответствии с этим, по аналогии с [Дьяченко, 1986; Симаков, Холодов, 2008; Холодов, 2001], для описания движения воздуха в респираторной системе использовалась осредненная модель легких, в которой суммарная масса системы считается распределенной по поверхности резервуара переменного объема. Механические свойства такого резервуара определяются интегральными характеристиками. Инерционностью дыхательного аппарата в данной работе предлагается пренебречь, поскольку она не оказывает значительного влияния на процессы, рассматриваемые в данной работе. Таким образом, уравнение динамики объема легких в линейном приближении может быть представлено как

$$R \frac{dV}{dt} + E(V - V_0) = P_g \sin wt, \quad (2.1)$$

где R – сопротивление дыхательных путей, E – эластичность легких, V_0 – объем резервуара в ненапряженном состоянии, w – частота дыхания, P_g – плевральное давление, t – время. Дифференциальное уравнение (2.1) имеет аналитическое решение, состоящее из постоянной, синусоидальной и экспоненциально затухающей компонент:

$$V(t) = V_0 + \frac{P_g}{R \sqrt{\lambda^2 + w^2}} \sin\left(wt - \arctg \frac{w}{\lambda}\right) + \frac{P_g w}{R(\lambda^2 + w^2)} e^{-\lambda t}, \quad \lambda = \frac{E}{R}. \quad (2.2)$$

Из (2.2), в частности, следует, что в установившемся квазипериодическом режиме дыхательный объем V_T определяется выражением

$$V_T = \frac{2P_g}{R \sqrt{\lambda^2 + w^2}}. \quad (2.3)$$

Далее предполагается, что газообмен между кровеносной системой и легкими происходит за счет диффузии и пропорционален разности парциальных давлений. Таким образом, концентрация O_2 и CO_2 в легочном компартменте можно определить из соотношений

$$\frac{d(C_i V)}{dt} = Q_i + D_i(P_i - P_{i,b}), \quad (2.4)$$

$$Q_i = \begin{cases} C_i^{air} \frac{dV}{dt}, & \frac{dV}{dt} \geq 0, \\ C_i \frac{dV}{dt}, & \frac{dV}{dt} < 0, \end{cases} \quad (2.5)$$

где C_i – концентрация i -го вещества в легких, C_i^{air} – концентрация i -го вещества в атмосфере, D_i – произведение удельной проницаемости i -го вещества на площадь поверхности обмена (в данной работе считается константой), P_i – парциальное давление i -го вещества в легких, $P_{i,b}$ – парциальное давление i -го вещества в крови. Значения констант модели дыхательного объема приведены в таблице 1.

Таблица 1. Константы модели дыхательного объема

Символ	Значение	Размерность
V_0	5	л/мин
V_T	0.5	л
n_0	10	раз /мин
R	0.2	кПа · с/л
E	1	л/кПа
$C_{O_2}^{air}$	20.8	%
$C_{CO_2}^{air}$	2.8e-2	%
D_{O_2}	0.02	л/(мин · мм рт. ст.)
D_{CO_2}	0.5	л/(мин · мм рт. ст.)

Вклады центрального и периферического регуляторов считаются независимыми друг от друга. Поэтому коррекция минутной вентиляции может быть представлена в виде

$$V_E = V_{SS} + (V_C + V_P) \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right), \quad (2.6)$$

где V_E – текущая минутная вентиляция, V_{SS} – минутная вентиляция легких в норме, V_C – регуляторный вклад центрального регулятора, V_P – регуляторный вклад периферического регулятора, τ – параметр времени установления нового значения вентиляции. Активность хеморецепторов центрального регулятора определяется отклонением парциального давления CO_2 от условно

нормального значения [Wolf, Garner, 2007]:

$$V_C = K_{cCO_2} (P_{cCO_2} - T_{cCO_2}), \quad V_C \geq 0, \quad (2.7)$$

где P_{cCO_2} — парциальное давление CO_2 в отделе центрального регулятора, T_{cCO_2} — условно нормальное значение парциального давления CO_2 в отделе центрального регулятора, K_{cCO_2} — коэффициент пропорциональности.

Регуляция минутной вентиляции каротидными хеморецепторами также линейно зависит от парциального давления CO_2 и обратно пропорциональна гипоксическому воздействию (снижению парциального давления O_2). Однако дыхательная реакция на острую гипоксию имеет двухфазный характер: с одной стороны, снижение величины парциального давления O_2 приводит к повышению вентиляции, с другой стороны, это приводит к повышенному вымыванию CO_2 и, как следствие, к снижению гиперкапнического стимула с соответствующим снижением вентиляции. Данный эффект эмпирически описан в [Wolf, Garner, 2007] в виде

$$V_P = K_{pCO_2} (P_{pCO_2} - T_{pCO_2}) + \left(\frac{570}{P_{pO_2} - 26.2} - 8.05 \right) F(CO_2), \quad V_P \geq 0, \quad (2.8)$$

$$F(CO_2) = \begin{cases} (5 - 4N_{pCO_2}^4)^{-1}, & N_{pCO_2} \leq 1, \\ N_{pCO_2}^3, & N_{pCO_2} > 1, \end{cases} \quad N_{pCO_2} = \frac{P_{pCO_2}}{P_{pCO_2}^0}, \quad (2.9)$$

где T_{pCO_2} — условно нормальное значение парциального давления CO_2 в отделе периферического регулятора, K_{pCO_2} — коэффициент пропорциональности, P_{pO_2}, P_{pCO_2} — текущие значения парциальных давлений O_2 и CO_2 в периферическом регуляторе, $P_{pCO_2}^0$ — референтное значение парциального давления CO_2 в периферическом регуляторе в норме.

На основе рассчитанного значения минутной вентиляции возможен более детальный анализ параметров отдельного дыхательного цикла. Минутный объем легких зависит от дыхательного объема и количества дыхательных циклов в минуту:

$$V_E = nV_T, \quad (2.10)$$

где n — количество дыхательных циклов в минуту, V_T — дыхательный объем. Эти параметры могут варьироваться в зависимости от потребностей организма.

Лабораторные исследования показывают, что незначительное увеличение минутной вентиляции ($V_E \leq V_{E,T}$) обеспечивается организмом за счет увеличения дыхательного объема. Частота дыхания при этом остается постоянной. При заметных отклонениях состава крови, приводящих к условию $V_E > V_{E,T}$, компенсаторные возможности за счет дыхательного объема достигают предела, и минутная вентиляция увеличивается как за счет изменения дыхательного объема, так и за счет частоты дыхания [Бреслав, Волков, Тамбовцева, 2013]:

$$\begin{cases} n = n_0, \quad V_T = \frac{V_E}{n_0}, & V_E \leq V_{E,T}, \\ V_T = \alpha V_E^\beta, \quad n = \frac{V_E}{V_T}, & V_E > V_{E,T}, \end{cases} \quad (2.11)$$

где n_0 — частота дыхательных циклов в норме, $V_{E,T}$ — пороговое значение минутной вентиляции, α и β — постоянные коэффициенты. В результате по найденным значениям частоты дыхания и дыхательного объема могут быть скорректированы параметры легочной вентиляции в (2.2):

$$w = \frac{2\pi n}{60}, \quad (2.12)$$

$$P_g = \frac{V_T R \sqrt{\lambda^2 + w^2}}{2}.$$

Значения констант модели регуляции дыхательного объема приведены в таблице 2.

Таблица 2. Константы модели регуляции дыхания

Символ	Значение	Размерность
V_{SS}	5	л/мин
K_{cCO_2}	0.4	л/(мин · мм рт. ст.)
T_{cCO_2}	48.4	мм рт. ст.
K_{pCO_2}	0.25	л/(мин · мм рт. ст.)
T_{pCO_2}	38.7	мм рт. ст.
α	0.152	
β	0.683	
$V_{E,T}$	15	л/мин
τ	250	с

2.2. Модель баланса газов в крови

Большая часть кислорода переносится кровью в виде соединений с гемоглобином. Реакция оксигенации гемоглобина определяется уравнением



Значения коэффициента $0 \leq m \leq 4$ соответствуют различной степени оксигенации гемоглобина, при которых заполнены от одной до четырех валентных связей. Изменение сродства гемоглобина к кислороду обусловлено рядом факторов: изменением градиентов парциального давления O_2 и CO_2 между альвеолярным объемом и альвеолярной кровью (эффект Бора), изменением кислотно-щелочного и солевого баланса в крови [Gibson, 1970] и др. В данной работе использовалось эффективное эмпирически полученное значение $m = 3.6$ [Guyton, Hall, 2000]. При этом предполагалось, что суммарная концентрация гемоглобина в крови остается постоянной:

$$T_{Hb} = C_{Hb} + C_{Hb_m}, \tag{2.14}$$

где C_{Hb} — молярная концентрация свободного гемоглобина, C_{Hb_m} — молярная концентрация гемоглобина, связанного с кислородом. В результате баланс O_2 в крови может быть представлен в виде

$$\frac{dC_{O_2}}{dt} = \frac{1}{V_b} \left[D_{O_2} \left(P_{a,O_2} - \frac{C_{O_{2,f}}}{\sigma_{O_2}} \right) - \dot{V}_{O_2} \right], \tag{2.15}$$

$$C_{O_2} = C_{O_{2,f}} + mC_{Hb_m}, \tag{2.16}$$

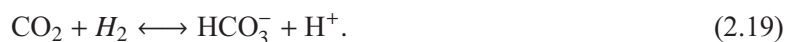
где $C_{O_{2,f}}$ — молярная концентрация O_2 , растворенного в крови, \dot{V}_{O_2} — потребление O_2 организмом, P_{a,O_2} — парциальное давление O_2 в легких, σ_{O_2} — коэффициент растворимости O_2 в крови, V_b — общий объем крови. Будем считать, что реакция (2.13) протекает достаточно быстро, так, что система постоянно находится в положении квазиравновесия. Тогда справедливо равенство

$$K_{O_2} C_{Hb_m} = (T_{Hb} - C_{Hb_m}) C_{O_{2,f}}^m, \quad K_{O_2} = \frac{k_{O_2}^-}{k_{O_2}^+}, \tag{2.17}$$

где $k_{O_2}^+$ — скорость прямой реакции (2.13), $k_{O_2}^-$ — скорость обратной реакции (2.13). Из (2.15), (2.16), (2.17) получаем:

$$\left[1 + \frac{m^2 K_{O_2} T_{Hb} C_{O_{2,f}}^{m-1}}{\left(K_{O_2} + C_{O_{2,f}}^m \right)^2} \right] \frac{dC_{O_{2,f}}}{dt} = \frac{1}{V_b} \left[D_{O_2} \left(P_{a,O_2} - \frac{C_{O_{2,f}}}{\sigma_{O_2}} \right) - \dot{V}_{O_2} \right]. \tag{2.18}$$

Транспорт CO_2 в организме основан на реакции гидратации молекул CO_2 с образованием угольной кислоты и последующей диссоциации на ион бикарбоната и ион водорода:



Баланс CO_2 в крови может быть представлен в виде

$$\frac{dC_{\text{CO}_2}}{dt} = \frac{1}{V_b} \left[D_{\text{CO}_2} \left(P_{a,\text{CO}_2} - \frac{C_{\text{CO}_2,f}}{\sigma_{\text{CO}_2}} \right) + \dot{V}_{\text{CO}_2} \right], \quad (2.20)$$

$$\frac{dC_{\text{HCO}_3^-}}{dt} = k_{\text{CO}_2}^+ C_{\text{CO}_2,f} - k_{\text{CO}_2}^- C_{\text{H}^+} C_{\text{HCO}_3^-}, \quad (2.21)$$

$$\frac{dC_{\text{H}^+}}{dt} = k_{\text{CO}_2}^+ C_{\text{CO}_2,f} - k_{\text{CO}_2}^- C_{\text{H}^+} C_{\text{HCO}_3^-}, \quad (2.22)$$

$$C_{\text{CO}_2} = C_{\text{CO}_2,f} + C_{\text{HCO}_3^-}, \quad (2.23)$$

где $C_{\text{CO}_2,f}$ — молярная концентрация CO_2 , растворенного в крови, $k_{\text{CO}_2}^+$ — скорость прямой реакции (2.19), $k_{\text{CO}_2}^-$ — скорость обратной реакции (2.19), \dot{V}_{CO_2} — выделение метаболического излишка CO_2 организмом, P_{a,CO_2} — парциальное давление CO_2 в легких, σ_{CO_2} — коэффициент растворимости CO_2 в крови. Из (2.21) и (2.22) следует

$$C_{\text{HCO}_3^-} - C_{\text{H}^+} = M = \text{const}. \quad (2.24)$$

Будем считать, что реакция (2.19) протекает достаточно быстро, так, что система постоянно находится в положении квазиравновесия. Тогда справедливо равенство

$$K_{\text{CO}_2} C_{\text{HCO}_3^-} = \frac{C_{\text{CO}_2,f}}{C_{\text{H}^+}}, \quad K_{\text{CO}_2} = \frac{k_{-2}}{k_{+2}}. \quad (2.25)$$

Из (2.20), (2.23), (2.24), (2.25) следует уравнение, описывающее баланс молярной концентрации гидрокарбоната HCO_3^- :

$$\begin{aligned} & \left[\frac{K_{\text{CO}_2} - M + 2C_{\text{HCO}_3^-}}{K_{\text{CO}_2}} \right] \frac{dC_{\text{HCO}_3^-}}{dt} = \\ & = \frac{1}{V_b} \left[\dot{V}_{\text{CO}_2} + D_{\text{CO}_2} \left(P_{a,\text{CO}_2} - \frac{K_{\text{CO}_2} (C_{\text{HCO}_3^-}^2 - M C_{\text{HCO}_3^-})}{\sigma_{\text{CO}_2}} \right) \right]. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Как было отмечено выше, активность рецепторов центрального и периферического регуляторов различна (см. рис. 1). В частности, концентрации и парциальные давления O_2 и CO_2 в них могут различаться. Поскольку в данной работе используется полностью осредненная компартмент-модель кровообращения, то относительное распределение парциальных давлений между отделами центрального и периферического регулятора считалось постоянным:

$$P_{c,i} = P_{c,i,0} \frac{P_{b,i}}{P_{b,i,0}} \quad P_{p,i} = P_{p,i,0} \frac{P_{b,i}}{P_{b,i,0}}, \quad (2.27)$$

где $P_{b,i}$ — парциальное давление i -го вещества в крови, определенное с помощью модели; $P_{b,i,0}$ — парциальное давление i -го вещества в крови в норме, определенное с помощью модели; $P_{c,i}$ — парциальное давление i -го вещества в отделе, влияющем на центральный регулятор дыхания; $P_{c,i,0}$ — парциальное давление i -го вещества в отделе в норме, влияющем на центральный регулятор дыхания (экспериментальное значение); $P_{p,i}$ — парциальное давление i -го вещества в отделе, влияющем на периферийный регулятор дыхания; $P_{p,i,0}$ — парциальное давление i -го вещества в отделе в норме, влияющем на периферийный регулятор дыхания (экспериментальное значение). Значения констант модели регуляции дыхания приведены в таблице 3.

Таблица 3. Константы модели баланса газов в крови

Символ	Значение	Размерность
m	3.6	
T_{Hb}	2.66e-3	моль/л
σ_{O_2}	1.18e-6	моль/(л · мм рт. ст.)
V_b	6	л
K_{O_2}	2.1e-6	л/моль
\dot{V}_{O_2}	0.28	л/мин
K_{CO_2}	7.425e-7	
M	2.04e-2	моль/л
\dot{V}_{CO_2}	0.23	л/мин
$P_{c,CO_2,0}$	47.4	мм рт. ст.
$P_{p,CO_2,0}$	37.5	мм рт. ст.
$P_{p,O_2,0}$	97	мм рт. ст.
$P_{b,O_2,0}$	94.1	мм рт. ст.
$P_{b,CO_2,0}$	28.5	мм рт. ст.

3. Алгоритм проведения численных расчетов

В данном параграфе описан метод проведения численных расчетов с использованием математической модели, предложенной в §§ 2.1, 2.2. Уравнения минутной вентиляции (2.1), глубины и частоты дыхательного цикла (2.11) решаются аналитически. Уравнения баланса газов в легких и кровеносной системе решаются совместно с помощью следующей итерационной процедуры.

1. Из модели регуляции дыхания (2.11) определяются новые значения дыхательного объема и частоты.
2. С учетом корректировки параметров осредненной модели легких (2.12) аналитически из (2.2) рассчитывается новое значение объема легких.
3. С помощью неявной разностной аппроксимации (2.4) рассчитывается промежуточное значение концентрации газов в легких:

$$\tilde{C}_{i,l}^{n+1} = \begin{cases} \frac{C_{i,l}^n V^n + (V^{n+1} - V^n) C_{i,air} - \tau D_i \tilde{P}_{i,b}^{n+1}}{V^{n+1} - \tau D_i P_{atm}}, & \frac{V^{n+1} - V^n}{\tau} \geq 0, \\ \frac{C_{i,l}^n V^n - \tau D_i \tilde{P}_{i,b}^{n+1}}{V^n - \tau D_i P_{atm}}, & \frac{V^{n+1} - V^n}{\tau} < 0, \end{cases} \quad (3.1)$$

где τ — шаг по времени, $\tilde{P}_{i,b}^{n+1}$ — промежуточное значение парциального давления i -го газа в крови (на первой итерации считается, что $\tilde{P}_{i,b}^{n+1} = P_{i,b}^n$), P_{atm} — атмосферное давление.

4. С помощью неявной разностной аппроксимации (2.18) методом Эйлера и решения полученного нелинейного уравнения методом Ньютона рассчитывается промежуточное значение концентрации O_2 , растворенного в крови $\tilde{C}_{O_2,f}^{n+1}$. При этом используется соотношение $P_{a,O_2} = P_{atm} \tilde{C}_{O_2,l}^{n+1}$.
5. Если выполняется условие сходимости:

$$\frac{|\tilde{C}_{O_2,f}^{n+1} - C_{O_2,f}^{n+1}|}{C_{O_2,f}^{n+1}} < \varepsilon \quad (3.2)$$

(на первой итерации принимается, что $C_{O_2,f}^{n+1} = C_{O_2,f}^n$), то итерационная процедура для O_2 останавливается и считается:

$$C_{O_2,l}^{n+1} = \tilde{C}_{O_2,l}^{n+1}, \quad C_{O_2,f}^{n+1} = \tilde{C}_{O_2,f}^{n+1}. \quad (3.3)$$

При этом концентрация гемоглобина в крови определяется из (2.17). Иначе итерационная процедура для O_2 повторяется с шага 3 с новыми значениями:

$$C_{O_2,f}^{n+1} = \tilde{C}_{O_2,f}^{n+1}, \quad \bar{P}_{O_2,b}^{n+1} = \frac{\tilde{C}_{O_2,f}^{n+1}}{\sigma_{O_2}}. \quad (3.4)$$

6. С помощью неявной разностной аппроксимации (2.26) методом Эйлера и решения полученного нелинейного уравнения методом Ньютона рассчитывается промежуточное значение концентрации гидрокарбоната $\tilde{C}_{HCO_3^-}^{n+1}$. При этом используется $P_{a,CO_2} = P_{atm} \tilde{C}_{CO_2,l}^{n+1}$.
7. Если выполняется условие сходимости:

$$\frac{|\tilde{C}_{HCO_3^-}^{n+1} - C_{HCO_3^-}^{n+1}|}{C_{HCO_3^-}^{n+1}} < \varepsilon \quad (3.5)$$

(на первой итерации принимается, что $C_{HCO_3^-}^{n+1} = C_{HCO_3^-}^n$), то итерационная процедура для CO_2 останавливается и считается:

$$C_{CO_2,l}^{n+1} = \tilde{C}_{CO_2,l}^{n+1}, \quad C_{HCO_3^-}^{n+1} = \tilde{C}_{HCO_3^-}^{n+1}. \quad (3.6)$$

При этом концентрации H^+ и $CO_{2,f}$ в крови определяется из (2.24), (2.25). Иначе итерационная процедура для CO_2 повторяется с шага 3 с новыми значениями:

$$C_{HCO_3^-}^{n+1} = \tilde{C}_{HCO_3^-}^{n+1}, \quad \bar{P}_{CO_2,b}^{n+1} = \frac{\tilde{C}_{CO_2,f}^{n+1}}{\sigma_{CO_2}}. \quad (3.7)$$

Значение $\tilde{C}_{CO_2,f}^{n+1}$ определяется из (2.24), (2.25).

Результат исследования сходимости предложенного алгоритма представлен на рис. 2. Из рис. 2 следует, что весьма высокая точность ($\varepsilon = 10^{-8}$) достигается за менее чем 10 итераций для достаточно больших шагов по времени $\tau \leq 7$ с, что значительно больше физиологически обоснованного шага $\tau < 1$ с, так как максимальная длительность дыхательного цикла в покое составляет около 4 с [Schmidt, Thews, 1989].

4. Моделирование минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии и гипоксии

Предложенная в § 2 модель использовалась в данной работе для моделирования регуляторного изменения минутной вентиляции легких при дыхании газом с повышенным содержанием CO_2 (гиперкапния) и пониженным содержанием O_2 (гипоксия). Константы модели были выбраны в соответствии с широко известными данными литературы [Schmidt, Thews, 1989; Simakov, Kholodov, 2008; Cheng, Albanese, Ursino et al., 2014; Duffin, Mohan, Vasiliou et al., 2000], их значения приведены в таблицах 1–3. Для случая с гиперкапнией было произведено сравнение с данными лабораторных исследований из [Reynolds, Milhorn, Holloman, 1972], для случая с гипоксией — с данными из [Reynolds, Milhorn, Holloman, 1973].

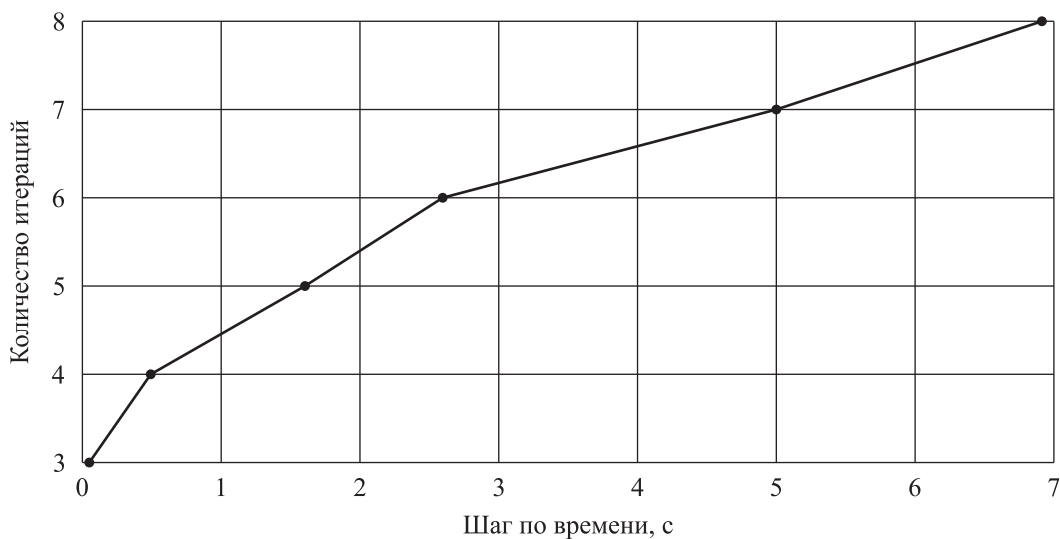


Рис. 2. Зависимость количества итераций численной процедуры от шага по времени при критерии сходимости $\varepsilon = 10^{-8}$

В [Reynolds, Milhorn, Holloman, 1972] для испытуемых изменяли состав вдыхаемого газа, увеличивая в нем содержание CO_2 в интервале от 3% до 7%. В соответствии с этим при численном моделировании проводилось изменение параметра $C_{\text{CO}_2}^{\text{air}}$. Скорость регуляторного ответа организма регулировалась с помощью параметра τ из (2.6). В каждом из случаев его значение определялось с помощью линейной регрессии лабораторных данных в логарифмическом масштабе. В результате были получены следующие значения: $\tau_{7\%} = 240$ с, $\tau_{6\%} = 220$ с, $\tau_{3\%} = 191$ с.

Сравнение результатов численного моделирования с данными лабораторных исследований в условиях гиперкапнии представлено на рис. 3. Как видно из рис. 3, несмотря на весьма большое количество допущений и отсутствие в модели пространственной детализации, было достигнуто высокое соответствие между лабораторными и рассчитанными данными. Незначительные отклонения находятся в рамках погрешности измерений.

В [Reynolds, Milhorn, Holloman, 1973] для испытуемых изменяли состав вдыхаемого газа, уменьшая в нем содержание O_2 до 9%. В соответствии с этим при численном моделировании изменялось значение параметра $C_{\text{O}_2}^{\text{air}}$.

Сравнение результатов численного моделирования с данными лабораторных исследований в условиях гиперкапнии представлено на рис. 4. Как видно из рис. 4, на начальном периоде рассчитанные значения существенно отличаются от данных лабораторных исследований. Зубец на графике в районе 100 с соответствует смене режима компенсации минутной вентиляции за счет дыхательного объема и частоты дыхания в соответствии с (2.11). Эти расхождения связаны с отсутствием детальной модели кровотока, описывающей его пространственное распределение по организму. Также в данной работе не рассматривалось действие регуляторных механизмов на кровотоки. Третьей возможной причиной расхождений на начальном этапе является отсутствие в модели ряда неактивных в норме биохимических процессов, связанных с утилизацией O_2 и выработкой энергии. Тем не менее в итоге наблюдается асимптотический выход рассчитанных значений на уровень, соответствующий значениям, наблюдаемым в лабораторных исследованиях. Это частично позволяет оправдать использование предложенной модели для моделирования долгосрочной (более 10 мин) адаптации организма к условиям гипоксии.

Значения дыхательного объема и частоты дыхания в данной работе отдельно не рассматривались, так как они могут быть определены на основе полученных данных с помощью (2.11) без использования методов численного моделирования.

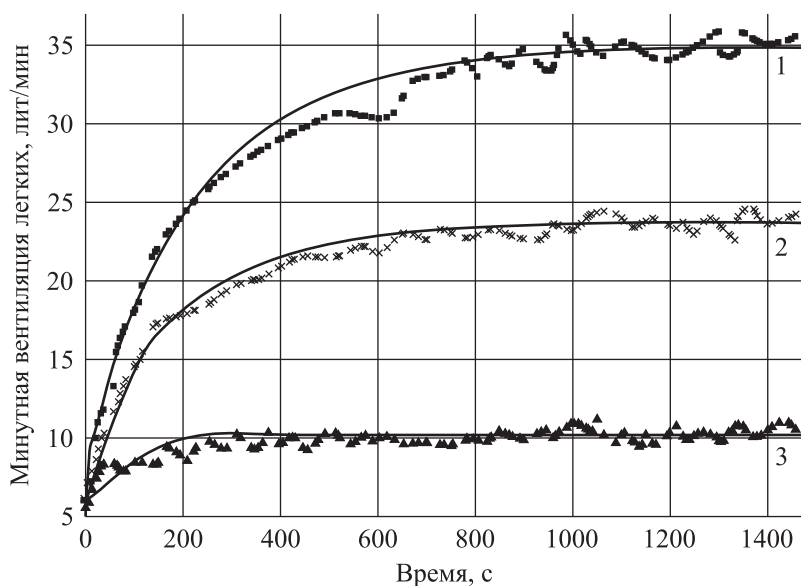


Рис. 3. Сравнение изменения минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии при лабораторных исследованиях (приведенные в [Reynolds, Milhorn, Holloman, 1972] данные обозначены точками) и численном моделировании (данные расчетов обозначены сплошными линиями): 1 – 7% CO_2 , 2 – 6% CO_2 , 3 – 3% CO_2

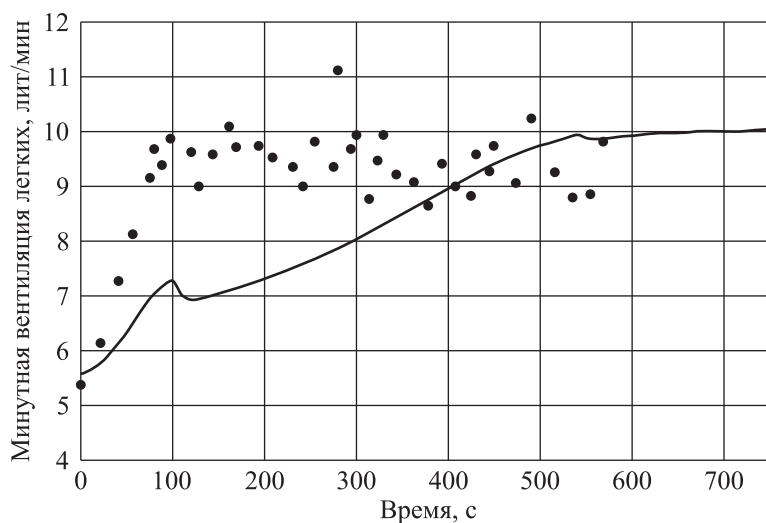


Рис. 4. Сравнение изменения минутной вентиляции легких в условиях гипоксии (концентрация O_2 в дыхательной смеси 9%) при лабораторных исследованиях (приведенные в [Reynolds, Milhorn, Holloman, 1973] данные обозначены точками) и численном моделировании (данные расчетов обозначены сплошными линиями)

5. Заключение

В данной работе предложена математическая модель регуляции параметров легочной вентиляции, разработанная на основе однокомпонентной модели легкого и уравнений биохимического равновесия O_2 и CO_2 в крови и альвеолярном объеме легких. Рассматривается механизм регуляции параметров вентиляции, связанный с активностью центрального и периферического регуляторов, обусловленной отклонением парциальных давлений O_2 и CO_2 в каротидном си-

нуса и отклонением парциального давления CO_2 в спинномозговой жидкости и церебральном отделе кровообращения. Предложена численная реализация модели, которая затем используется для расчета минутной вентиляции легких при гипоксии и гиперкапнии. Для случая гиперкапнии достигнута высокая степень согласованности между результатами численного моделирования и лабораторных исследований. Для случая гипоксии наблюдались значительные отклонения на начальном этапе эксперимента. Однако модель позволяет удовлетворительно (в пределах погрешности эксперимента) воспроизвести установившееся значение минутной вентиляции (через 10 мин после начала эксперимента).

Вероятной причиной значительной погрешности численных экспериментов в условиях гипоксии является отсутствие детального пространственного описания кровотока в организме с учетом его регуляции (изменение частоты сердечных сокращений и вариабельности сосудистого тонуса (вазодилатации и вазоконстрикции)). В том числе это позволит отказаться от предположения о постоянстве относительного распределения парциальных давлений между отделами центрального и периферического регулятора (2.27). Также требуется более детальный учет ряда неактивных в норме биохимических процессов, связанных с утилизацией O_2 и выработкой энергии.

Результаты данной работы могут быть в дальнейшем использованы для развития глобальных моделей кровообращения и дыхания [Холодов, 2001; Simakov, Kholodov, 2008] и др. Это позволит решить одну из указанных выше проблем, связанных с необходимостью пространственной детализации кровотока в организме.

С точки зрения математического моделирования в спорте рассматриваемые в данной работе математическая модель и ее приложение представляют большой интерес для проведения предварительной оценки краткосрочных тренировочных эффектов, в том числе в условиях гипоксии, что позволит оптимизировать тренировочное расписание для спортсменов уровня олимпийской сборной. Рассмотренные механизмы адаптации минутной вентиляции к условиям гипоксии и гиперкапнии играют важную роль в широко используемых методиках тренировочных процессов в условиях высокогорья и гипоксии, являющихся единственным разрешенным методом повышения гемоглобина в крови у спортсменов в спорте высших достижений.

Следует отметить, что результаты данной работы могут быть использованы в других прикладных областях. Актуальной на сегодняшний день задачей является моделирование безопасного транспорта и выведения из организма избыточного углекислого газа, поступающего в организм через брюшную полость при проведении лапароскопических хирургических операций, а также анализ параметров сопутствующей механической вентиляции легких [Мунбаев, Molinas, Adamyan et al., 2002; Simakov, Roublova, Mynbaev et al., 2016].

Список литературы (References)

- Бреслав И. С., Волков Н. И., Тамбовцева Р. В. Дыхание и мышечная активность в спорте. — М.: Советский спорт, 2013.
Breslav I. S., Volkov N. I., Tambovtseva R. V. Dyhanie i myshechnaya aktivnost' v sporte [Breathing and muscle activity in sports]. — Moscow: Soviet sport, 2013 (in Russian).
- Дьяченко А. И., Шабельников В. Г. и др. Математические модели действия гравитации на функции легких. — М.: Наука, 1985.
Djachenko A. I., Shabelnikov V. G. et al. Matematicheskie modeli deistvija gravitacii na funkcii legkih [Mathematical models of gravitaion impact to the resiratory function]. — Moscow: Nauka, 1985 (in Russian).
- Дьяченко А. И. Исследование однокомпонентной модели механики легких // Медицинская биомеханика. — Т. 1. — Рига, 1986. — С. 147–152.
Dyachenko A. I. Issledovanie odnokomponentnoi modeli mekhaniki legkikh // Medicinskaya biomekhanika [Study of one-compartment model of lungs mechanics] // Medical biomechanics. — Vol. 1. — Riga, 1986. — P. 147–152 (in Russian).

- Матюшев Т. В., Дворников М. В., Богомолов А. В., Кукушкин Ю. А., Поляков А. В.* Математическое моделирование динамики показателей газообмена человека в условиях гипоксии // Математическое моделирование. — 2014. — Т. 26, № 4. — С. 51–64.
- Matyushev T. V., Dvornikov M. V., Bogomolov A. V., Kukushkin Yu. A., Polyakov A. V.* Matematicheskoe modelirovanie dinamiki pokazatelei gazoobmena cheloveka v usloviyakh gipoksii // Matematicheskoe modelirovanie [The mathematical model of the dynamics of human gas exchange in hypoxic conditions // Mathematical Modeling]. — 2014. — Vol. 26, no 4. — P. 51–64 (in Russian).
- Симаков С. С., Холодов А. С.* Численный анализ воздействия акустических возмущений на функцию легких и гемодинамику малого круга кровообращения // Медицина в зеркале информатики. — М.: Наука, 2008. — С. 124–170.
- Simakov S. S., Kholodov A. S.* Chislennii analiz vozdeistviya akusticheskikh vozmuschenii na funktsiu legkikh i gemodinamiku malogo kruga krovoobrascheniya [Computational analysis of acoustical impacts to the lungs function and pulmonary circulation] // Medicine in the mirror of informatics. — Moscow: Nauka, 2008. — P. 124–170 (in Russian).
- Холодов А. С.* Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины. — М.: Наука, 2001. — С. 127–163.
- Kholodov A. S.* Nekotorye dinamicheskie modeli vneshnego dyhaniya i krovoobrashcheniya s uchetom ih svyaznosti i perenosa veshchestv [Some dynamical models of multi-dimensional problems of respiratory and circulatory systems including their interaction and matter transport] // Computer models and medicine progress. — Moscow: Nauka, 2001. — P. 127–163 (in Russian).
- Ben-Tal A., Tawhai M. H.* Integrative approaches for modeling regulation and function of the respiratory system // WIREs system biology and medicine. — 2013. — Vol. 5. — P. 687–699.
- Cheng L., Albanese A., Ursino M., Nicolas W. C.* An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model validation under hypercapnia and hypoxia // American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology. — 2016. — Vol. 310. — P. 922–937.
- Duffin L., Mohan R. M., Vasiliou P., Stephenson R., Mahamed S.* A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement // Respiration physiology. — 2000. — Vol. 120. — P. 13–26.
- Gibson Q. H.* The reaction of oxygen with hemoglobin and the kinetic basis of the effect of salt on binding of oxygen // The Journal of Biological Chemistry. — 1970. — Vol. 245. — P. 3285–3288.
- Guyton A. C., Hall J. E.* Textbook of Medical Physiology, 10 ed. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
- Mynbaev O. A., Molinas C. R., Adamyan L. V., Bernard V., Koninckx Ph. R.* Pathogenesis CO₂ pneumoperitoneum-induced metabolic hypoxemia in a rabbit model // The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. — 2002. — Vol. 9, no. 3. — P. 306–314.
- Reynolds W. J., Milhorn H. T., Holloman G. H.* Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man // Journal of applied physiology. — 1972. — Vol. 33, no. 1. — P. 47–54.
- Reynolds W. J., Milhorn H. T., Holloman G. H.* Transient ventilatory response to hipoxia with and without controlled alveolar PCO₂ // Journal of applied physiology. — 1973. — Vol. 35, no. 2. — P. 187–196.
- Schmidt R. F., Thews G.* Human Physiology, 2nd ed. — Berlin: Springer-Verlag, 1989.
- Симаков С. С., Холодов А. С.* Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances // Mathematical models and computer simulations. — 2008. — Vol. 1, no. 2. — P. 283–295.
- Симаков С. С., Рублиова Х. И., Иванов А. А., Каптаева А. К., Мазhitова М. И., Мynbaev О. А.* Respiratory acidosis in obese gynecological patients undergoing laparoscopic surgery independently of the type of ventilation // Acta Anaesthesiologica Taiwanica. — 2016. — DOI:10.1016/j.aat.2016.11.004
- Wolf M. B., Garner R. P.* A mathematical model of human respiration at altitude // Annals of Biomedical Engineering. — 2007. — Vol. 35, no. 11. — P. 2003–2022.