



УДК 612.2 : 612.76 : 57.087

Математические модели регуляции вентиляции легких и газообмена у человека при физических нагрузках

Е. С. Ермолаев^{1,2,3}, А. И. Дьяченко^{1,3}, Ю. А. Шулагин¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ - ИМБП РАН), Москва

²Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (МГТУ им. Н.Э. Баумана), Москва

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (ТГТУ), Тамбов

Аннотация

Актуальность. Известно, что регуляция вентиляции легких реализуется по нескольким принципам: 1) по отклонению регулируемых параметров от их гомеостатических значений; 2) по возмущению (по нагрузке на систему), способном привести к изменению газового состава крови; 3) по прогнозированию возможных возмущений и отклонений. В основу большинства имитационных моделей регуляции вентиляции легких, представленных в статье, положен принцип регулирования по отклонению, которого оказалось достаточно, чтобы объяснить изменения дыхания, возникающие в модельных опытах, в которых специально изменяли парциальное давление углекислого газа P_{aCO_2} , кислорода P_{aO_2} и уровень кислотности крови pH.

Но принцип регулирования по отклонению не объясняет регуляцию дыхания при мышечной нагрузке. Стабильность состава альвеолярного газа в момент перехода от состояния покоя к физической нагрузке свидетельствует о высокой степени согласованности сердечно-сосудистого и дыхательного компонентов реакции. Все это требует привлечения других принципов для объяснения реакции кардиореспираторной системы на физическую нагрузку.

По-видимому, на качественном уровне теория кардиодинамического гиперпноэ может описать реакцию кардиореспираторной системы на физическую нагрузку. Хотя конкретные физиологические механизмы, обеспечивающие очень быстрый рост кровотока и вентиляции в ответ на начало физической нагрузки, остаются неопределенными, математическое моделирование позволяет количественно проверять гипотезы о динамике реакции параметров системы на нагрузку. По сравнению с быстрой реакцией кровотока, более медленные процессы в реакции дыхания на физическую нагрузку проявляются в снижении фракционной концентрации O_2 в альвеолярном пространстве и дальнейшей подстройке вентиляции, обусловленной периферическим и центральным хеморефлексами.

Целью настоящего обзора являлся анализ существующих подходов в математическом моделировании реакции дыхания на изменение газового состава вдыхаемого воздуха и на физическую нагрузку.

Ключевые слова: газообмен, математическое моделирование, дыхание при нагрузке, кардиодинамическое гиперпноэ, вентиляция легких

Mathematical models of human breathing regulation and gas exchange during physical exercises

E. S. Ermolaev^{1,2,3}, A. I. Dyachenko^{1,3}, Yu. A. Shulagin¹

¹State Scientific Center of the Russian Federation - Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences (SSC RF IBMP RAS), Moscow, Russia

²Bauman Moscow State Technical University (BMSTU), Moscow, Russia

³Tambov State Technical University, Tambov, Russia

Abstract

Relevance. It is known that lung ventilation regulation works via several principles: 1) by regulated parameters deviation from their homeostatic values; 2) by disturbance (via load applying on the system), able to cause gas composition changes in the blood; 3) by forecasting possible disturbances and deviations. The majority of the presented breathing regulation simulation models are based on the deviation principle, which turned out to be sufficient to explain the breathing changes occurring in the experiments with specifically changed partial pressure of carbon dioxide PaCO_2 , oxygen PaO_2 and blood acidity level pH.

But the deviation principle does not explain the breathing regulation during physical exercises. The alveolar gas composition stability at the moment of rest to physical activity transition indicates a high degree of coordination between the cardiovascular and respiratory components of the reaction. To explain the cardiorespiratory system's response to physical exercise onset requires the involvement of other principles, than deviation principle.

It's likely that, at a qualitative level, the theory of "cardiodynamic hyperpnea" describes well the cardiorespiratory system's response to physical exercise. Although physiological mechanisms that provide the very rapid increase in blood flow and ventilation in response to the physical exercise onset, remain uncertain, mathematical simulation allows us to quantitatively test hypotheses about the dynamics of the system parameters' response to simulated exercises.

Compared to the rapid blood flow response to physical exercises, slower processes of respiratory response are manifested in the alveolar fractional concentration of CO_2 increase, in the alveolar fractional concentration of O_2 moderate decrease and in a following ventilation additional increase, expressed by the interaction of peripheral and central chemoreflexes.

The aim of this literature review was to analyze existing approaches to mathematical modeling of the breathing response to changes of inhaled air's gas composition and physical exercises.

Keywords: gas exchange, simulation models, breathing under load, cardiodynamic hyperpnea, lung ventilation

Введение

В основу большинства современных математических моделей положен принцип регулирования по отклонению, которого оказалось достаточно, чтобы объяснить изменения дыхания, возникающие в модельных опытах, в которых специально изменяли P_aCO_2 , P_aO_2 и pH. Известно, что центральные и периферические хеморефлексы играют ключевую роль в регуляции легочной вентиляции в ответ на изменение парциального давления CO_2 и O_2 во вдыхаемом воздухе. Однако, принципа регулирования по отклонению оказалось недостаточно для объяснения регуляции дыхания под мышечной нагрузкой. В настоящее время можно считать доказанным, что все факторы, которым приписывалось прямое гуморальное воздействие на нейроны дыхательного центра, возбуждают его только через периферические и центральные хеморецепторы. Гуморальная регуляция дыхания оказалась, по существу, рефлекторной регуляцией. Однако, проблема регуляции дыхания при мышечной нагрузке не находит своего решения исключительно на базе принципа управления по отклонению [1].

Развитые представления допускают, что система регуляции дыхания – это комбинированная система автоматического управления, в которой используются преимущества обоих механизмов регуляции: как по возмущению, так и по отклонению. Принцип регулирования по возмущению заключается в том, что регулирующим воздействием является не отклонение регулируемого параметра, а сигнал о происходящем в системе возмущении, которое может повлиять на регулируемый параметр. В приложении к системе управления дыханием это означает, что при физической нагрузке тем сигналом, который поступает в дыхательный центр и вызывает гиперпноэ, является не отклонение в газовом составе крови (т.е. регулируемого параметра), а сигнал о происходящем в организме возмущении (мышечной работе), способном привести к изменению газового состава крови (регулируемого параметра).

Следовательно, регуляция как по отклонению, так и по возмущению направлена на достижение одного и того же результата – постоянства P_aCO_2 , P_aO_2 , и pH в артериальной крови. Тем самым принцип регуляции по возмущению может объяснить увеличение вентиляции без существенных изменений в газовом составе крови, что невозможно объяснить, исходя из представлений о ведущем значении принципа регуляции по отклонению.

При этом с помощью математического моделирования можно изучать механизмы регуляции дыхания, например, оценивать изменение парциальных давлений газов в крови, в отдельных системах органов и тканях, выделенных имитационной модели в качестве отдельных компартментов организма, в ответ на изменение парциального давления CO_2 и O_2 во вдыхаемом воздухе.

Целью настоящего обзора являлся анализ существующих подходов в математическом моделировании реакции дыхания на изменение газового состава вдыхаемого воздуха и на физическую нагрузку.

Математические модели регуляции легочной вентиляции

Моделирование позволяет снизить количество реальных экспериментов, в частности, при испытании средств индивидуальной защиты [2], а также оценивать время эффективной работы человека в таких условиях. Применение таких имитационных моделей для предсказания поведения физиологических параметров на основе численных решений дифференциальных уравнений может быть полезно для изучения системы управления

дыханием [3] или при проектирования различных дыхательных аппаратов [4].

Первые математические модели «респираторного хемостата» были описаны еще в 1945 году J.S. Gray, развитые в последующих публикациях, позволяющих исследовать гиперпноэ при стационарных физических нагрузках [5]. С каждым годом математические модели становятся более сложными с добавлением многочисленных кардиореспираторных и нейронных параметров, а также с развитием технологий и вычислений [6].

В 2001 году E. Magosso и M. Ursino изучали эффекты от изменений содержания CO_2 и O_2 в артериальной крови в кардиореспираторной системе с помощью математической модели и получили интересные результаты, которые полезны для анализа и рациональной интерпретации данных о физиологии дыхания человека [7]. Модель описывает афферентные пути хеморецепторов, эфферентную симпатическую активность и реакцию ЦНС с помощью дифференциальных уравнений.

Известно, что в состоянии покоя реакция вентиляции на гипоксию состоит из двух фаз:

1. сначала за счет активации периферических хеморецепторов снижением артериального PaO_2 повышается вентиляция;
2. через несколько минут происходит снижение вентиляции, в основном обусловленное длительной мозговой гипоксией и вымыванием CO_2 из тканей мозга, вызванным увеличением мозгового кровотока [3], эта фаза называется гипоксической дыхательной недостаточностью [8].

Позже A. Ven-Tal представил иерархическую классификацию математических моделей [9]. В работе представлена удобная классификация моделей: модели с газообменом и без, модели с учетом газотранспортных свойств крови и без учета, а также различные варианты описания периодического дыхания. В одной из представленных A. Ven-Tal моделей, периодическое дыхание описывается как изменения плеврального давления, которое приводит к изменению альвеолярного давления, что в свою очередь приводит к потоку воздуха в легкие и из них (при этом плевральное давление изменяется из-за движения дыхательных мышц). Легкое описывается как единый контейнер воздуха. Соотношения среднего альвеолярного давления P_A и полного объема легких V_A определяются следующими уравнениями:

$$\frac{dP_A}{dt} = \frac{P_m E}{P_A} q + \frac{dP_L}{dt} \quad (1)$$

$$V_A = \frac{(P_A - P_L)}{E} + V_0 \quad (2)$$

При этом q , поток воздуха, имеет положительный знак, когда поток воздуха направлен в легочный резервуар (вдох) и отрицательный знак, когда поток воздуха направлен из резервуара (выдох), P_m – ротовое давление, P_L – плевральное давление, изменяемое по синусоидальному закону, E – эластичность легкого, V_0 – альвеолярный объем в начальный момент времени после спокойного выдоха (функциональная остаточная емкость - ФОЕ).

Однако, A. Ven-Tal не описывают обратную связь зависимости вентиляции от уровня O_2 и CO_2 в артериальной крови, а значит эти модели не применимы для исследования вентиляционной реакции при возвратном дыхании.

В 2016 году E. Nermund с коллегами представили математическую модель, описывающую реакции системы дыхания на гипоксию при физических нагрузках [10]. Поскольку физическая нагрузка вызывает кардиодинамические, и как следствие, респираторные перестройки в организме человека, то нагрузка может быть промоделирована изменением

соответствующих параметров в математической модели. Е. Nermund моделировал физическую нагрузку изменением параметров модели, в том числе мгновенным увеличением потребления кислорода и выделения углекислого газа в тканях, а также мгновенным увеличением системного кровотока (хотя и без объяснения физиологических механизмов). Его наблюдения показали существование дыхательных колебаний вентиляции если во время физической нагрузки человек дышал гипоксической дыхательной газовой смесью (ДГС) [11, 12]. Имитационное моделирование дыхания в условиях гипоксии и физических упражнений было использовано для выявления и обоснования вентиляционных осцилляций, возникающих при этих условиях [10]. Согласно представленным данным осцилляции вентиляции, вызванные нестабильностью системы регуляции вентиляции при нагрузке, могут быть связаны с изменениями сердечного выброса, минутной вентиляции, хемочувствительности и изменениями вентиляционной реакции на гипоксию и гиперкапнию [11]. Модель основана на простейших моделях физиологических процессов. Авторы предполагают, что причиной возникновения осцилляций могут быть взаимодействие гиперкапнического и гипоксического эффектов в результате срабатывания периферического хеморефлекса [11]. Некоторые авторы считают, что осцилляции P_{CO_2} и P_{O_2} в артериальной крови могут быть связаны с фазами дыхательного цикла [1].

Большинство моделей учитывают эффект гипоксической дыхательной недостаточности. Однако, во время легкой нагрузки гипоксическая дыхательная недостаточность в значительной степени притупляется [13], и экспериментальные данные Е. Nermund подтверждают, что вентиляция остается стабильной на протяжении всей физической нагрузки. В моделях Е. Nermund механизм гипоксической дыхательной недостаточности не учитывается.

«Осцилляторная» теория регуляции дыхания, предполагает, что вентиляция при работе увеличивается потому, что небольшие колебания P_{aCO_2} и P_{aO_2} , происходящие во время дыхательного цикла, при работе увеличиваются, и эти колебания дополнительно стимулируют дыхательные хеморецепторы, что вызывает дополнительное увеличение вентиляции. Высказывалось также предположение о том, что физическая нагрузка вызывает увеличение чувствительности хеморецепторов. Однако эти теории не смогли решить основные вопросы регуляции дыхания при работе. Также высказали предположение о том, что хеморецепторные стимулы взаимодействуют с какими-то другими регуляторными факторами. [1]. По-видимому, указанная проблема может быть решена на основе принципов управления по возмущению, в роли которого выступает сама физическая нагрузка, хотя физиологические механизмы пока остаются не ясными.

Группа исследователей J. Duffin и A. Mohan разработали кусочно-линейную математическую модель, которая позволяла оценивать параметры дыхательного хеморефлекса по экспериментальным данным о вентиляционной реакции на изменение газового состава альвеолярного воздуха [14]. Полная вентиляция \dot{V} в модели описывается базальной составляющей (вентиляцией в покое) и периферическим и центральным хеморефлексами:

$$\dot{V} = \dot{V}_b + \dot{V}_p + \dot{V}_c \quad (3)$$

Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии, представленная в работе А.В. Голова и С.С. Симакова в 2017 году основана на работах J. Duffin. 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. Интересен, представленный в модели А.В. Голова и С.С. Симакова, способ модели-

рования увеличения минутной вентиляции сначала за счет дыхательного объема, а затем за счет частоты дыхания, когда компенсаторные возможности за счет дыхательного объема достигают предела [15]. Однако, при сравнении изменения минутной вентиляции легких при гипоксии и гиперкапнии при лабораторных исследованиях и численном моделировании [15], влияние физической нагрузки не рассматривалось, а кардио-динамические явления не учтены, в том числе и кардиодинамическое гиперпноэ [16, 17].

Разработанная в наших предыдущих работах математическая модель [18] описывает динамику содержания CO_2 , O_2 и других газов в 3-х компартментах организма человека и внешней средой, представленной 4-ым «внешним» компартментом математической модели. В общем виде уравнения баланса масс для каждого компартмента и газовой компоненты имеют вид:

$$\frac{d}{dt}(M_{ji}) = \sum_{j,i} J_{ji} \quad (4)$$

где j описывает компартменты модели (например, «тканевой», «легочный», «мозговой» и другие), а i описывает компоненту газовой смеси (например, O_2 или CO_2); t – время; M_{ji} – количество газа i в компартменте j ; J_{ji} – количество газа i переходящего в компартмент j из любых других компартментов.

В качестве внешнего воздействия рассматривалось изменение содержания CO_2 и O_2 во вдыхаемом воздухе. Хеморефлексы и зависимости вентиляции, дыхательного объема и частоты дыхания от изменения парциального давления CO_2 и O_2 в артериальной крови описываются уравнениями, представленными в работе Е. Magosso и М. Ursino [7]. Полная вентиляция в модели регулируется периферическим и центральным хеморефлексами. Гиперкапния и гипоксия также стимулируют и сердечно-сосудистую систему. Изменения скорости кровотока в ответ на гипоксический и гиперкапнический стимулы описаны экспериментально полученными уравнениями Cullen и Eger в 1974 и G.R. Kelman с коллегами в 1967 году [19, 20]. Начальное количество O_2 и CO_2 в «легочном» и «тканевом» компартментах рассчитывается с по соотношениям масс, представленным в работе [21]. Параметры, характеризующие вентиляционную реакцию, взяты из работы Е. Magosso и М. Ursino и скорректированы для соответствия средним значениям вентиляционной реакции испытуемых из экспериментов Д. Рида [22].

В отличие от математической модели представленной в работе А.В. Голова и С.С. Симакова, математическая модель, разработанная нашей группой [18] учитывает случаи с динамическим газовым составом «внешнего компартмента», позволяющие моделировать как стационарные методы исследования зависимости вентиляции от газового состава вдыхаемого воздуха, так и методы возвратного дыхания с различными объемами и газовым составом «внешнего» компартмента (или гермообъекта). Кроме того, в отличие от математической модели А.В. Голова и С.С. Симакова, в нашей модели динамика баланса газов в крови описывается уравнениями Хилла с учетом эффектов Бора и Холдейна по модели J.L. Spenser в 1979 году [23], которые учитывают взаимное влияние концентраций O_2 и CO_2 в крови на сатурационные кривые, а также в модели учтен полностью растворенный углекислый газ, хотя его количество и не велико.

Все эти исследования подтверждают важность математического моделирования как инструмента для исследований дыхательной системы при нагрузках.

Факторы, обуславливающие реакцию дыхания при мышечной работе

Газовый состав альвеолярного воздуха, кислотно-щелочное состояние и P_{O_2} артериальной крови сохраняется неизменными при небольших нагрузках. Но при нагрузках более 50% максимальной аэробной способности вследствие нарастающей гипервентиляции $P_{A}CO_2$ постепенно снижается, а $P_{A}O_2$ возрастает. В артериальной крови PCO_2 снижается, тогда как PO_2 не изменяется [24].

При нагрузках, не превышающих 50% максимальной аэробной способности испытуемого, увеличение вентиляции происходит преимущественно за счет углубления дыхания. При больших нагрузках дальнейшее увеличение глубины дыхания идет медленнее, и вентиляция возрастает главным образом за счет учащения дыхания [24].

При небольших нагрузках увеличение минутного объема кровотока происходит благодаря росту ударного объема, а при нагрузках большей мощности - за счет учащения сердечных сокращений.

Согласно Scherrer J., 1973; Cotes J., 1975, в условиях умеренных физических нагрузках справедливы следующие уравнения:

$$\dot{V}_A = 17.4 \cdot \dot{V}_{O_2} + 0.8 \quad [\text{л/мин}] \quad (5)$$

$$\dot{Q} = 7 \cdot \dot{V}_{O_2} + 5 \quad [\text{л/мин}] \quad (6)$$

где \dot{V}_A – альвеолярная вентиляция, \dot{Q} – средняя скорость кровотока, а \dot{V}_{O_2} – потребление кислорода [24].

Развивающийся ацидоз при нагрузках более 50% максимальной аэробной способности обуславливает сдвиг кривой диссоциации кислорода вправо, при котором облегчается освобождение кислорода в тканях, и более полная десатурация крови не сопровождается снижением венозного PO_2 , что обеспечивает высокую интенсивность тканевого метаболизма.

При нагрузках в пределах 50% аэробной способности выделение углекислого газа \dot{V}_{CO_2} возрастает в той же пропорции, что и \dot{V}_{O_2} . При нагрузке большей мощности рост \dot{V}_{CO_2} происходит быстрее, что связано с постепенным включением анаэробного типа обмена и повышением уровня лактата в крови [24].

Известно, что центральные и периферические хеморефлексы играют ключевую роль в регуляции легочной вентиляции в ответ на изменение парциального давления CO_2 и O_2 во вдыхаемом воздухе. Однако, принципа регулирования по отклонению недостаточно для объяснения регуляции дыхания при физической нагрузке. Принцип регуляции по возмущению может объяснить увеличение вентиляции без существенных изменений в газовом составе крови.

В 1913 году Крог и Линдгард обнаружили, что в момент начала работы происходит резкое увеличение дыхания в течение первых 10-20 секунд, которое не может быть обусловлено гуморальными факторами, но может быть вызвано распространением возбуждения, возникающего в начале работы в моторных зонах головного мозга, на дыхательный центр, вызывая гиперпноэ, активизирует мотонейроны мышц системы дыхания и кровообращения [25]. При этом вентиляция при работе может увеличиваться под влиянием импульсаций от рецепторов работающих мышц [26].

Убедительные доказательства важной роли коры больших полушарий головного мозга в регуляции дыхания при мышечной нагрузке приводит в своих работах М.Е. Маршак

[27, 28, 29]. Реакция дыхания на работу зависит от сложившихся в процессе тренировки стереотипов и что оптимальный состав альвеолярного воздуха достигается в результате тренировки к данному виду физической нагрузки в данных условиях. М.Е. Маршак пришел к выводу, что регуляция дыхания при работе обеспечивается рефлекторными влияниями с двигательного аппарата (которые существуют уже на ранних этапах онтогенеза) в сочетании с условно-рефлекторными воздействиями.

Таким образом нервные факторы при мышечной работе являются сигналами о возмущении, в то время как гуморальные факторы (PaCO_2 , PaO_2 , pH) – сигналами по отклонению. В свете современных данных гуморальные факторы трансформируются в нервные, что происходит в центральных и периферических хеморецепторах.

Примечательно, что система регулирования дыхания обладает способностью к самообучению: по мере тренировки уменьшаются отклонения в газовом составе крови.

Механорецепторы конечностей и движения торсом

Предполагается еще один механизм гиперпноэ при физической нагрузке, который подразумевает участие проприорецепторов или мышечных веретен нагружаемых мышц [30]. Ключевым аргументом в пользу роли сигналов, восходящих от нагружаемых мышц, является быстрый рост минутной вентиляции в начале физической нагрузки, предположительно до того момента, когда продукты метаболизма достигнут центральных рецепторов.

Однако опыты на собаках с перерезкой дорсального столба и блокировкой стимулов от проприорецепторов подвергают сомнению эту теорию [31, 32]. Кроме того, другие исследования показали, что стимуляция мышечных веретен не вызывала гиперпноэ от физической нагрузки [33, 34].

Было обнаружено, что непосредственное начало динамической физической нагрузки подразумевает движения торсом и верхними конечностями, а поскольку грудная клетка расположена в центре туловища, эти движения могут приводить к быстрым перестройкам тонуса дыхательных мышц и изменению дыхания [16]. Эти факторы, несомненно, тоже могут играть роль при развитии вентиляции в начале физической нагрузки.

Тревожность и условные рефлексы, возникающие на высоком мозговом уровне, тоже могут способствовать быстрому развитию вентиляции перед физической нагрузкой [25]. Несмотря на то, что этот механизм может проявляться у некоторых людей, вентиляционный и газообменный ответ в результате тревожности и условных рефлексов не является типичным для обычного человека [16].

В целом реакция дыхания на физическую нагрузку включает хеморецепторный, гуморальный, нейрогенный и биомеханический (соотношение между эластическим и неэластическим сопротивлением) компоненты. При этом, можно предположить, что взаимодействие между нейрогенными и хеморецептивными стимулами имеет центральную локализацию [1].

Кардиодинамическое гиперпноэ

Несмотря на многочисленные исследования до сих пор нет однозначного объяснения механизмов регуляции дыхания во время физической нагрузки. Одной из самых главных проблем является обеспечение неизменных уровней артериального pH и напряжений O_2 и CO_2 при умеренных нагрузках. Примером другой нерешенной проблемы является механизм возникновения гиперпноэ в начале физической нагрузки.

Еще в 50-х годах в экспериментах с участием 10 испытуемых при физической нагрузке на беговой дорожке с 10% наклоном и скоростью 0.77 м/с только на 2 минуте обнаружили снижение среднего значения P_{aO_2} на 14 мм рт.ст. [35]. В экспериментах с подъемом человека по ступеням заметное снижение P_{aO_2} с уровня в покое 92 ± 2.0 мм рт.ст. до 65 ± 3.4 мм рт.ст. было обнаружено только в первые 50 с физической нагрузки, при этом значение P_{aCO_2} немного колебалось около уровня в покое [35].

По мнению авторов вероятной причиной заметного снижения P_{aO_2} является тип выбранной нагрузки. Нагрузка в виде подъема по ступенькам была выбрана для того, чтобы избежать «искусственных», по мнению авторов, переходных процессов в вентиляции, которые могут возникнуть при нагрузках на беговой дорожке или при работе на велоэргометре. Предположительно медленная скорость роста \dot{V}_A может привести к большим «провалам» P_{aO_2} во время подъема по лестнице. [35].

Большие запасы CO_2 в тканях по сравнению с запасами O_2 смягчают влияние увеличения выработки CO_2 тканями на смешанное венозное напряжение CO_2 [36] и, следовательно, P_{aCO_2} . Вот почему изменения P_{aCO_2} меньше изменений P_{aO_2} . Сначала рост вентиляции и выделение CO_2 лёгкими происходит пропорционально, и альвеолярное и артериальное напряжение CO_2 остается неизменным (изокапническая буферизация). Однако, с увеличением интенсивности ацидоза вследствие увеличения уровня нагрузки, вентиляция продолжает также быстро расти, что приводит к снижению напряжения CO_2 . Это является вентиляционной компенсацией метаболического ацидоза. Поскольку потребление кислорода линейно зависит от уровня физической нагрузки, легкие гипервентируются обеспечивая организм кислородом, увеличивая альвеолярную концентрацию кислорода при развитии метаболического ацидоза [16].

В начале физической нагрузки вентиляция растет за счет дыхательного объема, однако с развитием метаболического ацидоза, вклад частоты дыхания в рост вентиляции увеличивается. Таким образом, тахипноэ сопровождает проявление метаболического ацидоза во время физической нагрузки [16].

Альтернативной гипотезой объясняющей рост вентиляции в начале физической нагрузки может быть быстрый рост сердечного выброса, который немедленно увеличивает легочный кровоток, в результате артериальные хеморецепторы омываются ненасыщенной кислородом кровью с соответствующим напряжением CO_2 и концентрацией ионов водорода. Короткое время обращения крови от легочных капилляров к артериальным хеморецепторам может обеспечить этот ранний гуморальный стимул [37].

Д.Н. Wasserman еще в 1981 году продемонстрировал линейный характер зависимости между \dot{V}_E и \dot{V}_{O_2} в течение первых 15 с физической нагрузки, когда \dot{V}_E и \dot{V}_{O_2} и \dot{V}_{CO_2} пропорционально и быстро росли, вследствие роста сердечного выброса в фазу, предшествующую изменениям в смешанной венозной крови [38, 39].

При этом было обнаружено, что дальнейшее внезапное увеличение мощности нагрузки вызывает последовательное и устойчивое снижение $P_{ET}O_2$, \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} и дыхательного коэффициента R [17].

Это, по-видимому, объясняет временное снижение P_{aO_2} , ранее описанное для упражнений с постоянной нагрузкой [38, 35].

При повышенной мощности нагрузки, \dot{V}_E начинает увеличиваться до того, как метаболиты из работающих мышц успевают достичь центральной циркуляции. Для изменения напряжений газов в смешанной венозной крови в ответ на изменение интенсивности работы требуется около 15 секунд [36]. Прирост \dot{V}_E , наблюдаемый в течение этого переходного периода, не меняется ни в результате стимуляции каротидных телец [40], ни при их хи-

ругическом удалении [38], а значит может иметь нейрогенное происхождение. Однако $P_{ET}CO_2$, $P_{ET}O_2$ и R не изменяются систематически в этой фазе, что указывает на то, что \dot{V}_E увеличивается пропорционально \dot{V}_{O_2} и \dot{V}_{CO_2} и, следовательно, должно отражать увеличение легочного кровотока. Таким образом, эти данные согласуются с «кардиодинамической» основой первоначального увеличения \dot{V}_E [16]. Эта теория утверждает, что изменение \dot{V}_E возникнет в результате первичного изменения сердечного выброса. Доказательства «кардиодинамического» гиперпноэ были продемонстрированы у собак и людей [41, 42]. Хотя было проведено множество демонстраций периферической нейрогенной стимуляции дыхательного центра [43, 44, 45], а также нейронных стимулов, исходящих из центральной нервной системы [46], ни один из этих механизмов стимуляции вентиляции легких не показал, что он поддерживает связь между \dot{V}_E и \dot{V}_{CO_2} , наблюдаемую во время физической нагрузки у людей.

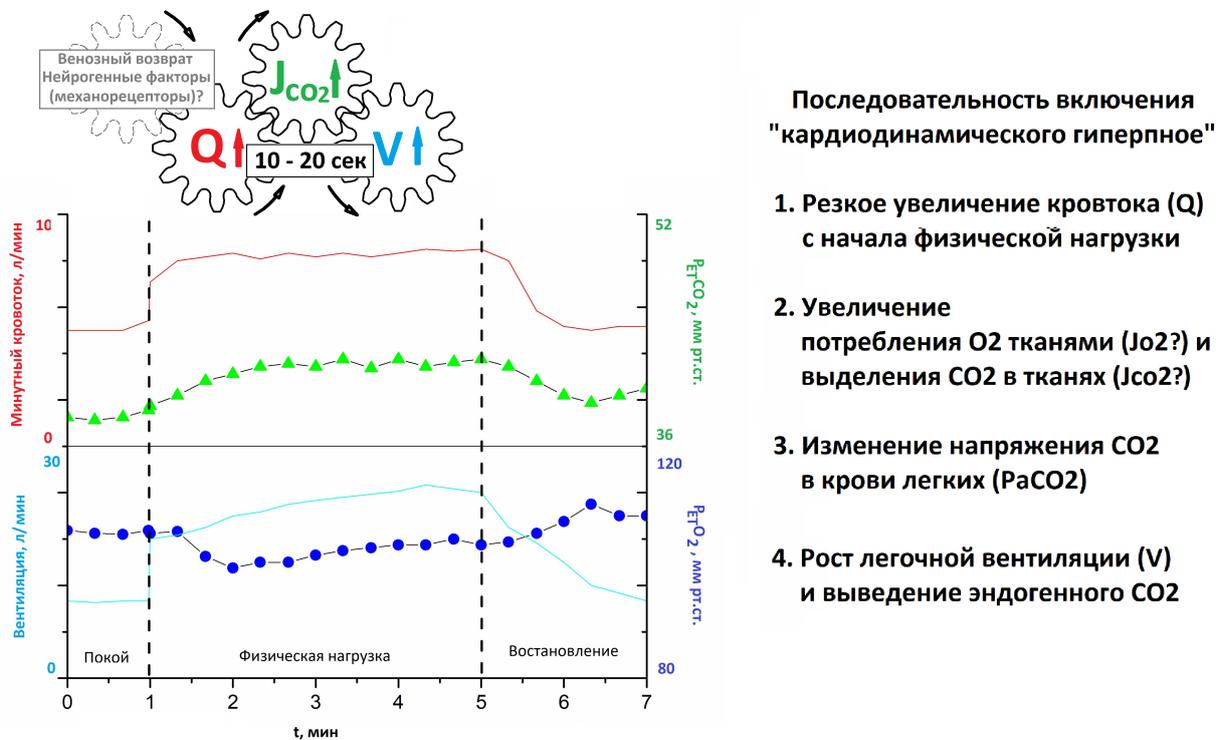


Рис. 1: Схематическое изображение моментов включения сердечно-сосудистого и дыхательного механизмов при нагрузке согласно теории кардиодинамического гиперпноэ

Fig. 1: Schematic representation of the moments of activation of the cardiovascular and respiratory mechanisms under stress according to the theory of cardiodynamic hyperpnea

Схема на рис. 1 представляет собой компиляцию данных и предположений, представленных в описанных работах. Зависимости $P_{ET}O_2$, $P_{ET}CO_2$ и вентиляции от времени получены экспериментально, зависимость минутного кровотока построена пропорционально зависимости частоты сердечных сокращений от времени [47] с учетом доводов, представленных в настоящей работе. На кривой $P_{ET}O_2$ видно, что в течение первых 30 секунд наблюдается постоянное значение напряжения O₂, вероятно, обусловленное точной подстройкой вентиляции в ответ на увеличение кровотока в начале физической нагрузки, а на кривой $P_{ET}CO_2$ виден плавный рост с ростом вентиляции. Мы можем предположить, что

повышение PCO_2 в крови, оттекающей от легких, действуют на артериальные хеморецепторы расположенные в дуге аорты и синокаротидных синусах. В результате повышение импульсации хеморецепторов в совокупности с прочими нейрогенными факторами (например, эфферентный стимул, irradiрующий на дыхательный центр из двигательной зоны коры больших полушарий головного мозга [1, 25] и афферентной импульсацией с механорецепторов работающих мышц [1, 30] дает почти мгновенный рост вентиляции.

Реакция сердечно-сосудистой системы в ответ на начало физической нагрузки, проявляется в быстром увеличении сердечного выброса. Также быстро с началом физической нагрузки увеличивается вентиляция. Стабильность состава альвеолярного газа в момент перехода от состояния покоя к физической нагрузке свидетельствует о высокой степени согласованности сердечно-сосудистого и дыхательного механизмов поднастройки. При этом, учитывая множество различных факторов, влияющих на сердечный выброс, которые не зависят от прямого центрального гуморального или нервного контроля, таких как механическое увеличение венозного возврата за счет мышечного насоса и периферической вазодилатации, представляется маловероятным, что сопряженная нейрогенная стимуляция сердечного выброса и вентиляционной реакции может полностью объяснить высокую степень согласованности кардиореспираторного механизма, обычно наблюдаемый в начале физической нагрузки. Кроме того, начальный рост вентиляции, вероятно, регулируется, по крайней мере частично, в ответ на первичный рост сердечного выброса в соответствии с некоторой функцией, природа которой еще не раскрыта [48].

Заключение по обзору

Таким образом, существующие модели адекватно описывают реакцию дыхания (динамику вентиляции и газового состава воздуха и крови) на:

- изменение газового состава вдыхаемого воздуха;
- изменения резистивного и эластического сопротивления дыханию.

Однако, эти модели не описывают реакцию кардиореспираторной системы на физическую нагрузку. По-видимому, на качественном уровне теория кардиодинамического «рабочего» гиперпноэ может описать реакцию кардиореспираторной системы на физическую нагрузку. Хотя конкретные физиологические механизмы, обеспечивающие очень быстрый рост кровотока и вентиляции в ответ на начало физической нагрузки, остаются неопределенными. Предполагают, что значительная роль принадлежит нейрогенным эффектам. Пока физиологические механизмы остаются неопределенными, для математического моделирования быстрой реакции кровотока и вентиляции остается формальный путь предположения о зависимости системного кровотока и вентиляции от физической нагрузки. В более медленной реакции основная роль принадлежит описанным выше механизмам регуляции вентиляции и кровотока по газовому составу артериальной крови.

Список литературы/References

1. Бреслав И.С., Брянцева Л.А., Воронов И.Б. и др. Физиология дыхания. // Основы современной физиологии. Санкт-Петербург : Издательство «Наука», 1994. 680 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/wasteb>

Breslav I.S., Bryantseva L.A., Voronov I.B. et al. Physiology of respiration. *Fundamentals of modern physiology*, Saint Petersburg: Nauka Publishing House, 1994, 680 p. (in Russ.)

2. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., Suvorov A.V., Parshin K.S. Simulation of Gas Dynamics in a Subject Breathing via Self-Contained Self-Rescue Apparatus. *Romanian Journal of Physics*, 2020, 65(704). pp. 1-12. EDN: <https://elibrary.ru/abyggk>
3. Ursino M., Magosso E., Avanzolini G. An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia. *Clinical Physiology*, 2001, 21(4), pp. 465–477. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2001.00350.x>
4. Matveikin V.G., Alekseyev S. ., Zakharov A.Y., Tugolukov E.N. A method for the development of self-contained breathing apparatus using computer modeling. *International Journal of Engineering and Technology (UAE)*, 2018, 7(3), pp. 481–486. DOI: <https://doi.org/10.14419/ijet.v7i3.14.17046>
5. Grodins F.S., Gray J.S. Mathematical models of respiratory regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1963, 109(2), pp. 852-868. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb13510.x>
6. Fan H.-H., Khoo M.C.K. PNEUMA - a comprehensive cardiorespiratory model. *Proceedings of the Second Joint 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society*, 2002, (2), pp. 1533–1534. DOI: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2002.1106522>
7. Magosso E., Ursino M. A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001, 281(5), pp. H2036–H2052. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.5.H2036>
8. Khamnei S., Robbins P.A. Hypoxic depression of ventilation in humans: alternative models for the chemoreflexes. *Respiration Physiology*, 1990, 81(1), pp. 117–134. DOI: [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(90\)90074-9](https://doi.org/10.1016/0034-5687(90)90074-9)
9. Ben-Tal A. Simplified models for gas exchange in the human lungs. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 238(2), pp. 474–495. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.005>
10. Hermand E., Lhuissier F., Voituron N., Richalet J.P. Ventilatory oscillations at exercise in hypoxia: a mathematical model. *Journal of Theoretical Biology*, 2016, 411, pp. 92–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.10.002>
11. Hermand E., Lhuissier F.J., Larribaut J., Pichon A., Richalet J.P. Ventilatory oscillations at exercise: effects of hyperoxia, hypercapnia, and acetazolamide. *Physiological Reports*, 2015, 3(6), e12446. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.12446>
12. Latshang T.D., Turk A.J., Hess T., Schoch O.D., Bosch M.M., Barthelmes D., Merz T.M., Hefti U., Hefti J.P., Maggiorini M., Bloch K.E. Acclimatization improves submaximal exercise economy at 5533 m. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2013, 23(4), pp. 458–467. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01403.x>
13. Ward D.S., Nguyen T.T. Ventilatory response to sustained hypoxia during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1991, 23(6), pp. 719–726.
14. Duffin J., Mohan R.V., Vasilou P., Stephenson R., Mahamed S. A Model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respiration Physiology*, 2000, 120(1), pp. 13–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(00\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(00)00095-5)
15. Голов А.В., Симаков С.С. Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии // Компьютерные исследования и моделирование, 2017. Т. 9, №2. С. 297–310. DOI: <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2017-9-2-297-310>
Golov A.V., Simakov S.S. Mathematical model of regulation of pulmonary ventilation in hypoxia and hypercapnia. *Computer Research and Modeling*, 2017, 9(2), pp. 297-310. (in Russ.)
16. Wasserman K. Breathing during exercise. *New England Journal of Medicine*, 1978, 298(14), pp. 780-785. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197804062981408>

17. Wasserman D.H., Whipp B.J. Coupling of ventilation in pulmonary gas exchange during non-steady-state work in men. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 1983, 54(2), pp. 587-593. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.54.2.587>
18. Ермолаев Е.С., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. Математическое моделирование газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких // Физика биологии и медицины, 2024. №1. С. 55-76. DOI: <https://doi.org/10.7256/2730-0560.2024.1.69226>
 Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Yu.A. Simulation of human breathing gas exchange for the ventilation regulation study. *Physics of Biology and Medicine*, 2024, (1), pp. 55-76. (in Russ.)
19. Cullen J.D., Eger E.I. Cardiovascular effects of Carbon dioxide in man. *Anesthesiology*, 1974, 41(4). DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-197410000-00006>
20. Kelman G.R., Nun J.F., Prys-Roberts C., Greenbaum R. The influence of cardiac output on arterial oxygenation: a theoretical study. *British Journal of Anaesthesia*, 1967, 39(6). pp. 450-458. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/39.6.450>
21. Cherniack N.S., Longobardo G.S. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body. *Physiological Reviews*, 1970, 50(2), pp. 196-243. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.1970.50.2.196>
22. Read D.J.C. A clinical method for assisting the ventilatory response to carbon dioxide. *Australasian Annals of Medicine*, 1967, 16(1), pp. 20-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.1967.16.1.20>
23. Spencer J.L., Firouztal E., Mellins R.B. Computational expressions for blood oxygen and carbon dioxide concentrations. *Annals of Biomedical Engineering*, 1979, 7(1), pp. 59-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02364439>
24. Канаев Н.Н., Шик Л.Л., Кузнецова В.К. Руководство по клинической физиологии дыхания. — Ленинград: Медицина, 1980. — 376 с. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина, 1980. 376 с. URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_001016890/
 Kanaev N.N., Shik L.L., Kuznetsova V.K. *Guidelines for Clinical Respiratory Physiology*. Leningrad: Medicine Publ., 1980, 376 p. (in Russ.)
25. Krogh A., Lindhard J. The regulation of respiration and circulation during initial stages of muscular work. *The Journal of Physiology*, 1913, 47(1-2), pp. 112-136. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1913.sp001616>
26. Whipp B.J. Ventilatory control during exercise in humans. *Annual Review of Physiology*, 1983, 45(1), pp. 393-413. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.45.030183.002141>
27. Маршак М.Е. О соотношении гуморальных и нервных факторов регуляции дыхания // К регуляции дыхания, кровообращения и газообмена. Сборник работ Лаборатории дыхания и кровообращения Отдела вегетативной физиологии. Москва : Издательство Академии медицинских наук СССР, 1948. С. 5-27. URL: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_4077739/
 Marshak M.E. On the ratio of humoral and nervous factors in the regulation of respiration. *On the regulation of respiration, blood circulation and gas exchange. Collection of works of the Laboratory of Respiration and Blood Circulation of the Department of Vegetative Physiology*, Moscow: Publishing House of the USSR Academy of Medical Sciences, 1948, pp. 5-27. (in Russ.)
28. Маршак М.Е. Регуляция дыхания у человека. Москва : Медгиз, 1961. 137 с. https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_4573329/
 Marshak M.E. *Regulation of Respiration in Humans*. Moscow: Medgiz Publ., 1961, 137 p. (in Russ.)
29. Маршак М.Е. Регуляция дыхания / Физиология дыхания (Руководство по физиологии). Ленинград : Наука, 1973. С. 256-260. https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_933aa51acf51b869dbeacbba6f8bee14/
 Marshak M.E. Regulation of respiration. In: *Physiology of Respiration. Manual of Physiology*, Leningrad: Nauka Publ., 1973, pp. 256-260. (in Russ.)

30. Dejours P. Control of respiration in muscular exercise. *Handbook of Physiology. Section 3. Respiration*, Vol. I, Chapter 25 (Ed. by Fenn W.O., Rahn H.), Washington, DC: American Physiological Society, 1964, pp. 631–648. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.6400>
31. Kao F.F. An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnoea employing cross-circulation techniques. *The Regulation of Human Respiration: The proceedings of the J.S. Haldane centenary symposium* (Ed. Cunningham D.J.C., Lloyd B.B.), Philadelphia: F.A. Davis, 1963, pp. 461–502. URL: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573950399853114112>
32. McCloskey D.I., Mitchell J.H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *The Journal of Physiology*, 1972, 224(1), pp. 173-186. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp009887>
33. Hornbein T.F., Sorensen S.C., Parks C.R. Role of muscle spindles in breathing during bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1969, 27(4), pp. 476-479. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1969.27.4.476>
34. Hodgson H.J.F., Mathews P.B.C. Ineffectiveness of excitation of the primary endings of the muscle spindle by vibration as a respiratory stimulant in the decerebrate cat. *The Journal of Physiology*, 1968, 194(2), pp. 555-563. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008424>
35. Young I.H., Woolcock A.J. Changes in arterial blood gas tensions during unsteady-state exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1978, 44(1), pp. 93-96. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.44.1.93>
36. Edwards R.H.T., Denison D.M., Jones G., Davies C.T.M., Campbell E.J.M. Changes in mixed venous gas tensions at start of exercise in man. *Journal of Applied Physiology*, 1972, 32(2), pp. 165-169. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1972.32.2.165>
37. Wasserman K., Whipp B.J., Casaburi R., Beaver W.L. Carbon dioxide flow and exercise hyperpnea: cause and effect? *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 115(S), pp. 225-237. DOI: <https://doi.org/10.1164/arrd.1977.115.S.225>
38. Wasserman K., Whipp B.J. Exercise physiology in health and disease. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 112(2), pp. 219-249. DOI: <https://doi.org/10.1164/arrd.1975.112.2.219>
39. Whipp B.J., Wasserman K., Casaburi R., Juratsch C. E., Weissman M. L., Stremel R.W. Ventilatory control characteristics of conditions resulting in isocapnic hyperpnea. *Control of Respiration During Sleep and Anesthesia* (Ed. Fitzgerald R., Lahiri S., Gautier H.). New York: Plenum, 1978, pp. 355–365. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4009-6_38
40. Cunningham D.J.C. The control system regulating breathing in man. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 1974, 6(4), pp. 433-483. DOI: <https://doi.org/10.1017/S003358350000158X>
41. Brown H.V., Wasserman K., Whipp B.J. Effect of beta-adrenergic blockade during exercise on ventilation. *Journal of Applied Physiology*, 1976, 41(6), pp. 886-892. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1976.41.6.886>
42. Jones P.W., French W., Weissman M.L., Wasserman K. Ventilatory responses to changes in cardiac output in patients with cardiac pacemaker. *Journal of Applied Physiology*, 1981, 51(5), pp. 1103-1107. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.51.5.1103>
43. Gautier H., Lacaille A., Dejours P. Ventilatory response to muscle spindle stimulation by succinylcholine in the cat. *Respiration Physiology*, 1969, 7(3), pp. 383-388. DOI: [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(69\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0034-5687(69)90021-8)
44. Kao F.F., Schlig B.B., Brooks C. Regulation of respiration during induced muscular work in decerebrate dogs. *Journal of Applied Physiology*, 1955, 7(4), pp. 379-386.
45. Tibes U. Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. *Circulation Research*, 1977, 41(3), pp. 332-341. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.41.3.332>

46. Eldridge F.L., Millhorn D.E., Waldrop T.G. Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science*, 1981, 211(4484), pp. 844-846. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7466362>
47. Wasserman K., Whipp B.J., Casaburi R. Respiratory control during exercise. *Comprehensive Physiology*, 2011, pp. 595-619. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.cp030217>
48. Weissman M.L., Jones P.W., Oren A., Lamarra N., Whipp B.J., Wasserman K. Cardiac output increase and gas exchange at start of exercise. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 1982, 52(1), pp. 236-244. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.52.1.236>

Сведения об авторах

Ермолаев Евгений Сергеевич – кандидат биологических наук, Отдел физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы ГНЦ РФ - ИМБП РАН, МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва; ТГТУ, Тамбов; e-mail: 1861894@mail.ru

Дьяченко Александр Иванович – доктор технических наук, Отдел физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы ГНЦ РФ - ИМБП РАН, Москва; ТГТУ, Тамбов; e-mail: djachenko@imbp.ru

Шулагин Юрий Алексеевич – кандидат биологических наук, Отдел физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы ГНЦ РФ - ИМБП РАН, Москва; e-mail: shulagin@imbp.ru

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-19-00272, <https://rscf.ru/project/25-19-00272/>

Для цитирования:

Ермолаев Е.С., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. Математические модели регуляции вентиляции легких и газообмена у человека при физических нагрузках // Российский журнал информационных технологий в спорте. – 2025. – Т. 2, № 2. – С. 61–75. DOI: <https://doi.org/10.62105/2949-6349-2025-2-2-61-75> EDN: WKPMTA

For citation:

Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Yu.A. Mathematical models of human breathing regulation and gas exchange during physical exercises. *Russian Journal of Information Technology in Sports*, 2025, 2 (2), pp. 61–75 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.62105/2949-6349-2025-2-2-61-75> EDN: WKPMTA

Статья поступила в редакцию: 11.08.2025

Статья принята в печать: 15.08.2025

Статья опубликована: 20.08.2025