



УДК 612.2 : 612.76 : 57.087

Математическое моделирование газообмена человека и исследование регуляции вентиляции легких при физических нагрузках

Е. С. Ермолаев, А. И. Дьяченко, Ю. А. Шулагин

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

Аннотация

Актуальность. Известно, что в ответ на начало физической нагрузки вентиляция легких увеличивается очень быстро, за единицы секунд. Существующие теории регуляции вентиляции легких по газовому составу артериальной крови не могут объяснить быстрый рост вентиляции только за счет увеличения потребления кислорода и выделения углекислого газа в тканях. Кардиодинамическое гиперпноэ и механизмы мышечного насоса и периферической вазодилатации предполагают, что системный и легочный кровотоки быстро увеличиваются после начала физической нагрузки. Сразу снижается отношение вентиляции к кровотоку. Поэтому в оттекающей от легких артериальной крови увеличивается содержание CO_2 и снижается содержание O_2 . Когда эта кровь доходит до периферических синокаротидных хеморецепторов, то увеличенная импульсация от хеморецепторов вызывает быстрый рост вентиляции. Хотя детали физиологических механизмов требуют экспериментального уточнения, математическое моделирование позволяет проверить, насколько те или иные механизмы могут объяснить экспериментальные данные о быстрой реакции кардиореспираторной системы на физическую нагрузку.

Цель настоящей работы состоит в том, чтобы разработать математическую модель регуляции вентиляции легких и легочного газообмена, способную описать вентиляционную реакцию и газообмен человека на умеренную физическую нагрузку на временах порядка 7 мин. Верификация модели путем качественного сопоставления результатов моделирования с литературными данными показала ее адекватность.

Результаты. Создана компартментная математическая модель с четырьмя резервуарами (легочный, тканевой, мозговой, внешний). Модель включает в себя уравнения: газообмена, механики легких Бен-Талы, хеморефлекторной регуляции Магоссо-Урсино и транспортных свойств крови. Верификация проведена сравнением с экспериментальными данными.

Выводы. На качественном уровне теория «кардиодинамического гиперпноэ» хорошо описывает реакцию кардиореспираторной системы на физическую нагрузку. Быстрый рост кровотока и вентиляции в ответ на начало физической нагрузки и последующие более медленные процессы в реакции дыхания на физическую нагрузку проявляются в постепенном снижении фракционной концентрации O_2 , умеренном увеличении фракционной концентрации CO_2 в альвеолярном пространстве, а также увеличением вентиляции, выраженной взаимодействием периферического и центрального хеморефлексов.

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

Human gas exchange mathematical simulation and the study of breathing regulation during physical exercise

E. S. Ermolaev, A. I. Dyachenko, Yu. A. Shulagin

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

Abstract

Relevance. It is known that in response to the onset of physical exercise, lung ventilation increases very quickly, within a few seconds. Existing theories of breathing control based on the blood gas composition cannot explain the rapid ventilation increase solely due to an increase in the tissues' oxygen consumption and carbon dioxide production. Cardiodynamic hyperpnea and muscle pump with peripheral vasodilation mechanisms suggest that systemic and pulmonary blood flow increases rapidly at the physical exercise onset. At the same time, the ventilation to blood flow ratio immediately decreases. Therefore, the CO₂ content increases and O₂ content decreases in the arterial blood flowing from the lungs. When this blood reaches the peripheral sinocarotidsinus chemoreceptors, the increased impulses from the chemoreceptors cause a rapid increase in the lung ventilation. Although these physiological mechanisms require thorough experimental clarification, mathematical simulation allows us to investigate which certain mechanisms can explain the experimental data on the rapid response of the cardiorespiratory system to the physical exercise onset.

The aim of this study is to develop a human breathing regulation and pulmonary gas exchange mathematical model, applicable for the human gas exchange and ventilatory response to moderate physical exercise simulation over periods of about 7 minutes. Model verification by the qualitative comparison of the simulation results with literature data confirmed its adequacy.

Results. A compartment mathematical model with four reservoirs (pulmonary, tissue, cerebral, and external) has been created. The model includes the equations of: gas exchange, Ben-Tal lung mechanics, chemoreflexive regulation of Magosso-Ursino and blood transport properties. The verification was carried out by comparison with experimental data.

Conclusions. At a qualitative level, the theory of "cardiodynamic hyperpnea" describes well the cardiorespiratory system's response to physical exercise. The blood flow & ventilation rapid increase in response to physical exercise onset and subsequent slower processes in the respiratory response to physical exercise are manifested in the alveolar fractional concentration of CO₂ increase, in the alveolar fractional concentration of O₂ moderate decrease and in a following ventilation additional increase, expressed by the interaction of peripheral and central chemoreflexes.

Keywords: gas exchange, mathematical simulation, hyperapnea, cardiodynamic hyperpnea, breathing during exercise

Введение

В основу наиболее известных имитационных моделей положен принцип регулирования по отклонению, которого оказалось достаточно, чтобы объяснить изменения дыхания, возникающие в модельных опытах, в которых специально изменяли $P_a\text{CO}_2$, $P_a\text{O}_2$ и pH, кроме регуляции дыхания при мышечной нагрузке [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Обзор существующих подходов в математическом моделировании регуляции вентиляции легких и газообмена представлен в нашей предыдущей работе [7]. Однако, проблема регуляции дыхания при мышечной нагрузке не находит своего решения исключительно на базе принципа управления по отклонению [8].

Ранее А. Ven-Tal представил иерархическую классификацию математических моделей [9]. Согласно, этой классификации наша модель относится к моделям с газообменом, газотранспортными свойствами крови и периодическим дыханием. Однако, модели, представленные в работе А. Ven-Tal не описывают обратную связь зависимости вентиляции от уровня O_2 и CO_2 в артериальной крови и не применимы для исследования вентиляционной реакции при возвратном дыхании.

С целью математического моделирования вентиляционной реакции при возвратном дыхании в теле человека было выделено 4 газообменных резервуара – «легочный» и «тканевой», «мозговой» компартменты и дыхательный контур (или внешний компартмент), который находится вне тела человека, и описывает внешнюю среду – атмосферу или любое другое ограниченное пространство, из которого человек вдыхает и куда выдыхает воздух, в том числе устройства, предназначенные для исследования регуляции дыхания или средства защиты дыхания с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности и содержанием вдыхаемых и выдыхаемых газов [6].

Методы и специальные уравнения

В отличие от наших предыдущих работ [10] настоящая математическая модель включает модель эластичного легкого [9]. Модель А. Ven-Tal описывает как изменения плеврального давления приводят к изменению альвеолярного давления, что в свою очередь приводит к потоку воздуха в легкие и из них (плевральное давление изменяется из-за движения дыхательных мышц), легкое описывается как единый контейнер воздуха. Соотношения скорости изменения среднего альвеолярного давления P_A и полного объема легких V_A определяются следующими уравнениями соответственно:

$$q = \frac{P_m - P_A}{R} \quad (1)$$

$$\frac{dP_A}{dt} = \frac{P_m E}{P_A} q + \frac{dP_L}{dt} \quad (2)$$

$$V_A = \frac{P_A - P_L}{E} + V_0 \quad (3)$$

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, R – общее сопротивление проводящих дыхательных путей, E – эластичность легкого, V_0 – альвеолярный объем в начальный момент времени после спокойного выдоха (функциональная остаточная ёмкость - ФОЕ).

В оригинальных уравнениях в работе А. Ven-Tal в уравнении (2) вместо параметра q используется параметр Q_A , описывающий «чистый» поток газа через альвеолы, учитывающий диффузию газа, однако в связи с тем, что диффузионная составляющая существенно меньше потока газа в легкие при вдохе и выдохе, этой составляющей можно пренебречь в настоящей модели.

Хеморефлексы и зависимости вентиляции, дыхательного объема и частоты дыхания от парциального давления CO_2 и O_2 в артериальной крови описываются уравнениями, представленными в работе Е. Magosso и М. Ursino [2]. Полная вентиляция \dot{V} в модели является суммой двух составляющих, определяемых периферическим и центральным хеморефлексами, \dot{V}_p и \dot{V}_c соответственно. Уравнение полной вентиляции подробно описано в нашей работе, опубликованной в 2024 году [6].

При этом дыхательный объем также как и ранее изменяется с вентиляцией и рассчитывается из полной вентиляции и частоты дыхания:

$$V_T = \dot{V} \cdot \omega, \quad (4)$$

где V_T - дыхательный объем, ω - циклическая частота дыхания, определяемые хеморефлексами.

Плевральное давление задается уравнением, представленным в Приложении А из работы А. Ven-Tal 2006 года [9], как ротовое давление минус резистивный и эластический перепад давлений на легких. Плевральное давление P_L , изменяемое по синусоидальному закону, является функцией от времени и зависит от величин V_T и ω . Зависимость P_L подробно описана в Приложении А работы А. Ven-Tal.

При этом в настоящей математической модели альвеолярная инспираторная и экспираторная вентиляции легких вычисляются следующим образом:

$$\dot{V}_{Ag} = \frac{1}{T_I - T_E} \int_{T_g} q(t) dt, \text{ где } g = E, I \quad (5)$$

При этом \dot{V}_{AI} и \dot{V}_{AE} - это инспираторная и экспираторная альвеолярная вентиляция.

Газотранспортные свойства крови описываются уравнениями Хилла с учетом эффектов Бора и Холдейна [11].

Гиперкапния и гипоксия также стимулируют сердечно-сосудистую систему. Изменения скорости кровотока в ответ на гипоксический и гиперкапнический стимулы описаны экспериментально полученными уравнениями Carl L. Rother в 1990 году, при этом коэффициенты скорректированы нами таким образом, чтобы расчетные величины кровотока соответствовали значениям, полученным Cullen и Eger в 1974 году и G.R. Kelman с коллегами в 1967 году [12, 13, 14]:

$$Q_j = k_{j1} + k_{j2} \times P_{a\text{CO}_2} + k_{j3}/P_{a\text{O}_2}, \quad j = T, B \quad (6)$$

где Q_j - кровоток между «легочным» и «тканевым» компартментами или между «легочным» и «мозговым» компартментами.

Параметры моделирования

Начальное количество O_2 и CO_2 в «легочном», «тканевом» и «мозговом» компартментах рассчитывается по соотношениям масс, представленным в работе [15], с помощью специальных уравнений для расчёта количества газов в физически растворенной или связанной

форме в каждом компартменте, подробно описанным в нашей работе представленной в 2024 году [6]. Начальные значения парциального давления O_2 и CO_2 в артериальной и венозной крови представлены в таблице 1.

Таблица 1: Скорректированные параметры для среднестатистического человека (исходные данные взяты из литературы и скорректированы для сбалансированного решения уравнений при моделировании состояния покоя в течение 20 минут)

Компартмент	Параметры		Общие величины
	O_2	CO_2	
«лёгочный»	$M_{LO_2} = 0,57$ л $P_{aO_2} = 107,13$ мм рт.ст. $\alpha_L = 0,036$ $\alpha_{bl} = 0,043$ $F_{0alvi} = 0,16$ $D_{LO_2} = 16,84$ мл/мин/мм рт.ст.	$M_{LCO_2} = 1,19$ л $P_{aCO_2} = 40,01$ мм рт.ст. $\alpha_L = 0,094$ $\alpha_{bl} = 4,42$ $F_{0alvi} = 0,055$ $D_{LCO_2} = 430,11$ мл/мин/мм рт.ст.	$V_{0alv} = 3,5$ л $V_{LT} = 1,0$ л $V_{Lbl} = 2,4$ л
«тканевой»	$M_{TO_2} = 1,35$ л $P_{TvO_2} = 46,29$ мм рт.ст. $\beta_T = 2,86 \times 10^{-4}$ мм рт.ст. $^{-1}$ $\beta_{Tb1} = 6,49 \times 10^{-3}$ мм рт.ст. $^{-1}$	$M_{TCO_2} = 14,63$ л $P_{TvCO_2} = 47,26$ мм рт.ст. $\beta_T = 3,9 \times 10^{-3}$ мм рт.ст. $^{-1}$ $\beta_{Tb1} = 9,3 \times 10^{-4}$ мм рт.ст. $^{-1}$	$V_{CT} = 60,5$ л $V_{Cb1} = 2,97$ л
«мозговой»	$M_{BO_2} = 0,12$ л $P_{BvO_2} = 35,35$ мм рт.ст. $\beta_B = 1,5 \times 10^{-4}$ мм рт.ст. $^{-1}$ $\beta_{Bb1} = 0,3 \times 10^{-4}$ мм рт.ст. $^{-1}$	$M_{BCO_2} = 0,78$ л $P_{BvCO_2} = 45,28$ мм рт.ст. $\beta_B = 4,5 \times 10^{-4}$ мм рт.ст. $^{-1}$ $\beta_{Bb1} = 9,0 \times 10^{-4}$ мм рт.ст. $^{-1}$	$V_{CT} = 2,0$ л $V_{Cb1} = 0,63$ л

Примечания: F_{0alvi} - фракционная концентрация газа в альвеолярном воздухе в покое; P_{aO_2} - парциальное давление O_2 в артериальной крови; P_{vO_2} - в венозной крови; P_{aCO_2} - парциальное давление CO_2 в артериальной крови; P_{vCO_2} - в венозной крови. Исходные данные скорректированы для моделирования состояния покоя в течение 20 минут. Подробное описание параметров, представлено в работе [6].

В начальный момент времени потребление O_2 (J_{O_2}) и выделение CO_2 (J_{CO_2}) в «мозговом» и «тканевом» компартментах составляют 75 мл/мин и 70 мл/мин для тканей мозга и 175 мл/мин и 210 мл/мин для прочих тканей соответственно [16, 15, 17, 18].

При нагрузках в пределах 50% аэробной способности \dot{V}_{CO_2} возрастает пропорционально \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

В таблице 1 приведены основные параметры трех компартментов модели, принятые для «среднего человека».

Параметры, характеризующие вентиляционную реакцию, взяты из работы E. Magosso и M. Ursino [2].

Начальная концентрация кислорода в устройстве составляет 20,93%, углекислого газа 0,03%, температура 27°C, а давление в системе составляет 760 мм рт.ст. с учетом паров газа.

Моделируемый дыхательный маневр состоит из 3-х этапов: спокойное дыхание в течение 60 с, дыхание при физической нагрузке в течение 240 с и период восстановления в течение 120 с, а значит и время имитационного моделирования с помощью математической модели в совокупности длится 7 минут. Длительность моделируемой физической нагрузки обусловлена целью соответствия длительности эксперимента с умеренными нагрузками, результаты которого, представленными в работе K. Wassermann в 1986 [20].

Математическая модель работает следующим образом:

1. Система дифференциальных уравнений решается на протяжении заданного «периода моделирования» (спокойное дыхание, физическая нагрузка, восстановление) с определёнными начальными значениями переменных уравнений и заданными константами.

2. В начале каждого «периода моделирования» могут быть заданы изменённые начальные значения переменных уравнений и константы, характерные данному «периоду моделирования» (например, изменение констант потребления O_2 или выделения CO_2 в «период моделирования» физической нагрузки).

3. При последовательном решении всех трех «периодов моделирования» выходные параметры «предыдущего периода моделирования» являются входными параметрами следующего, т.е. начальными условиями системы уравнений на каждом периоде.

Все расчеты проводились в программном пакете MATLAB R2017b (MathWorks[®], Inc.) с использованием автоматического решателя `ddesd` с начальным шагом интегрирования $\Delta t = 0,01$ с.

Математическая модель представляет собой замкнутую систему из 13 обыкновенных дифференциальных уравнений с задержками (4 пары уравнений баланса масс [6]; уравнения (1), (2), (16), (17), (18) описывающие вентиляционную реакцию, представленные в работе Е. Magosso и М. Ursino [2]), уравнения альвеолярной вентиляции легких (5); и 12 алгебраических уравнений (уравнения (4) и (5) для каждого из газов, описывающие газотранспортные свойства крови представленные в работе J.L. Spencer [11]; уравнение зависимости скорости кровотока от парциальных давлений дыхательных газов (6) в настоящей работе; уравнение плеврального давления [9], уравнения, описывающие соотношения скорости изменения P_A и V_A , представленные в работе [9]; 4 уравнения, описывающих соотношения полного давления, парциального давления газов и фракционных концентраций газов в компартментах «внешний» и «легкие»; универсальное уравнение идеального газа для «внешнего компартмента»; соотношение вентиляции и дыхательного объема, а также специальных уравнений, представленных в разделе 2.2 нашей работы в 2024 году, для расчёта количества газов в каждом выделенном компартменте) [6].

Анализ чувствительности модели проводился для стационарного состояния в покое, когда содержания газов в каждом компартменте уравновешены и не имеют восходящего или нисходящего тренда, таблицы чувствительности приведены в предыдущей работе [6].

Имитационное моделирование вентиляции при физической нагрузке

Следующие параметры варьировались для имитационного моделирования физиологических процессов в покое и при нагрузке: потребление O_2 (J_{O_2}), выработка CO_2 (J_{CO_2}) и сердечный выброс (кровоток) (Q), чувствительность периферических и центральных хеморецепторов к O_2 и CO_2 , условно задаваемые через параметры g_{Vch} и $f_{ac,n}$, описывающие чувствительность центрального хеморецептора и порог активации вентиляционного ответа на изменения газового состава крови [2]. Параметры g_{Vch} и $f_{ac,n}$ были выбраны для демонстрации чувствительности модели к изменениям вентиляционной реакции на O_2 и CO_2 .

Согласно литературным данным [21, 19, 20], сердечный выброс увеличивается в два раза при легкой нагрузке (до 50% от максимальной аэробной мощности) по сравнению с состоянием покоя.

Задержка между мгновенным изменением $PaCO_2$ и PaO_2 в артериальной крови (по

смыслу модели, это артериализованная кровь на выходе из легких, т.е. в легочных венах) и соответствующей реакцией системы дыхания включает задержку кровообращения и задержку газообмена в тканях, в том числе изменения в процессе диффузии в ткани (кинетика ионов H^+ , проникающих сквозь гематоэнцефалический барьер). Кроме того, необходимо также учитывать задержку нервных импульсов от хеморецепторов к дыхательным центрам и далее к дыхательным мышцам.

Таким образом, реакция кардиореспираторной системы на физическую нагрузку описывается двумя процессами: 1) очень быстрый рост кровотока и вентиляции в ответ на начало физической нагрузки, описываемый скачком параметров Q и \dot{V} в начальный момент моделируемого периода физической нагрузки и 2) более медленной реакции основная роль которой, принадлежит описанным выше механизмам регуляции вентиляции и кровотока по газовому составу артериальной крови, описываемой соответствующими уравнениями.

При этом при моделировании использовались следующие начальные условия: с момента начала физической нагрузки кровотоки увеличился на 100%; вентиляция выросла пропорционально отношению \dot{V}/Q равным около 0,8; потребление O_2 увеличилось в 3 раза; выделение CO_2 увеличилось в соответствии с дыхательным коэффициентом, полученным экспериментально в работе К. Wasserman в 1986 году.

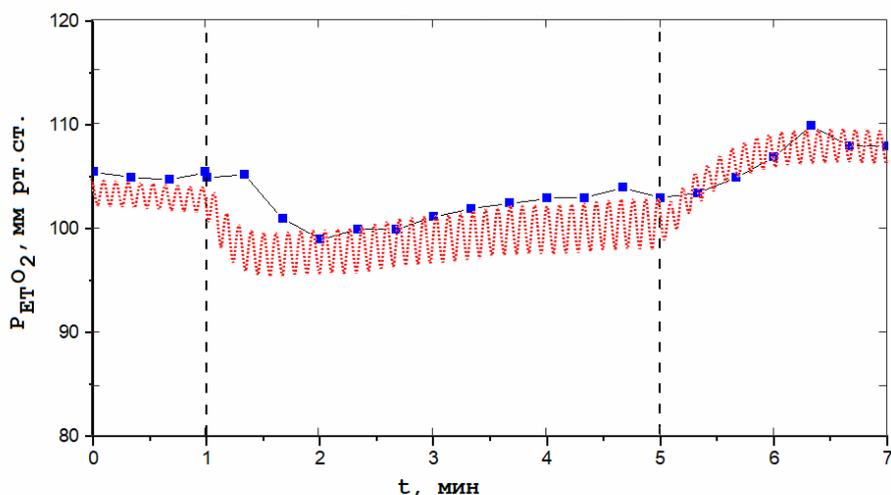


Рис. 1: Показательная кривая P_{O_2} у рта от времени, полученная в результате математического моделирования (красная прерывистая), и полученная в экспериментах зависимость (черная с синими маркерами) парциального давления O_2 в конце выдоха, представленная в работе К. Wasserman в 1986 году [20]

Fig. 1: The exponential curve P_{O_2} at the mouth from time, obtained as a result of mathematical modeling (red intermittent), and the dependence obtained in experiments (black with blue markers) of the partial pressure of O_2 at the end of exhalation, presented in the work of K. Wasserman in 1986

На рис. 1 по оси абсцисс отложено время (мин), по оси ординат — парциальное давление газов в конечной порции выдыхаемого воздуха (мм рт. ст.). Период с 0-й по 1-ю минуту соответствует состоянию покоя, со 2-й по 5-ю минуту — физической нагрузке, после 5-й минуты — восстановлению.

Как видно из рисунка, P_{O_2} , полученная при моделировании, сначала резко снижается, а затем, достигнув минимального значения, начинает возрастать вследствие увеличения вентиляции. Характер изменения P_{O_2} при моделировании качественно, но не количественно соответствует экспериментальным данным. Разброс значений P_{O_2} обусловлен смешением альвеолярного и атмосферного воздуха в течение дыхательного цикла.

В отличие от результатов моделирования, на экспериментальной кривой в течение первых 30 с наблюдается постоянная концентрация O_2 , что, вероятно, связано с точной регуляцией вентиляции в ответ на увеличение кровотока в начале нагрузки. Для более точного воспроизведения экспериментальных данных необходимо:

- скорректировать параметры модели, описывающие вентиляционный ответ на изменения газового состава крови;
- учесть изменения временных задержек кровообращения при переходе от покоя к нагрузке.

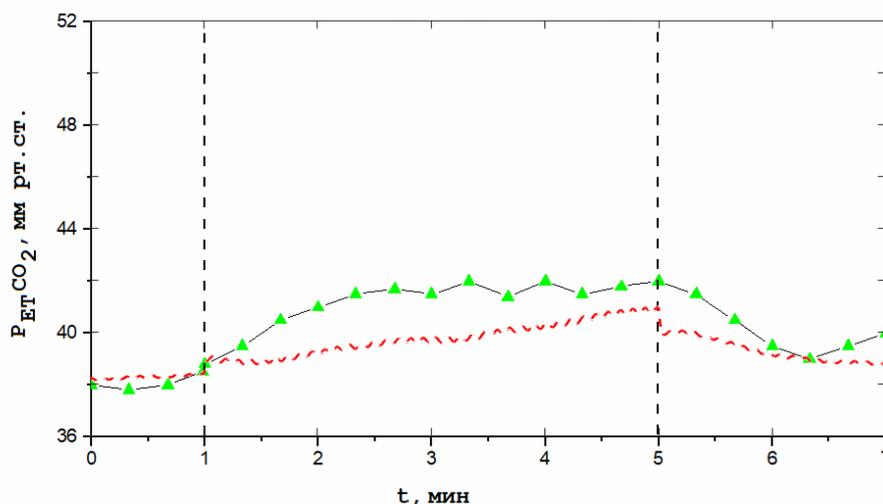


Рис. 2: Показательная кривая P_{CO_2} у рта от времени, полученная в результате математического моделирования (красная прерывистая), и полученная в экспериментах зависимость (черная с зелеными маркерами) парциального давления CO_2 в конце выдоха, представленная в работе К. Wasserman в 1986 году [20]

Fig. 2: Exponential curve of P_{CO_2} at the mouth versus time obtained from mathematical modeling (red dashed line) and experimental data (black with green markers) showing partial pressure of CO_2 at the end of exhalation, adapted from Wasserman et al. (1986)

На рис. 2 по оси абсцисс – время, минуты; по оси ординат – парциальное давление газов в конечной порции выдыхаемого газа, мм рт.ст. В период 0-й до 1-й минуты изображено «состояние покоя», со 2-й по 5-ю минуты – период физической нагрузки, с 5-й минуты – восстановление. Видно, что CO_2 в модели растет менее заметно в отличие от экспериментальных данных, при этом заметно качественное сходство изменения формы кривой со 2-й минуты. Вероятно, это связано с особенностями математического описания реакции вентиляции на изменения газового состава с определенных пороговых значений. Для адекватного воспроизведения результатов эксперимента с помощью математической

модели необходимо скорректировать параметры модели, описывающие вентиляционную реакцию на изменения газового состава крови.

На рис. 3 по оси абсцисс – время, минуты; по оси ординат – парциальное давление газов в конечной порции выдыхаемого газа, мм рт.ст. В период с 0-й до 1-й минуты изображено «состояние покоя», со 2-й по 5-ю минуты – период физической нагрузки, с 5 минуты – восстановление. Скачек вентиляции в начале физической нагрузки обусловлен увеличением в 2 раза значения базальной вентиляции в начале «периода моделирования» физической нагрузки, затем вентиляции начинает плавно расти на протяжении всего периода физической нагрузки, до его окончания, когда значение базальной вентиляции вернулось к значению в покое. Плавный рост обусловлен периферическим и центральным хеморефлексами. Видно, что характер поведения кривой вентиляции от времени при моделировании качественно, но не количественно сопоставим с экспериментальными данными. Для адекватного воспроизведения результатов эксперимента с помощью математической модели необходимо скорректировать параметры модели, описывающие вентиляционную реакцию на изменения газового состава крови.

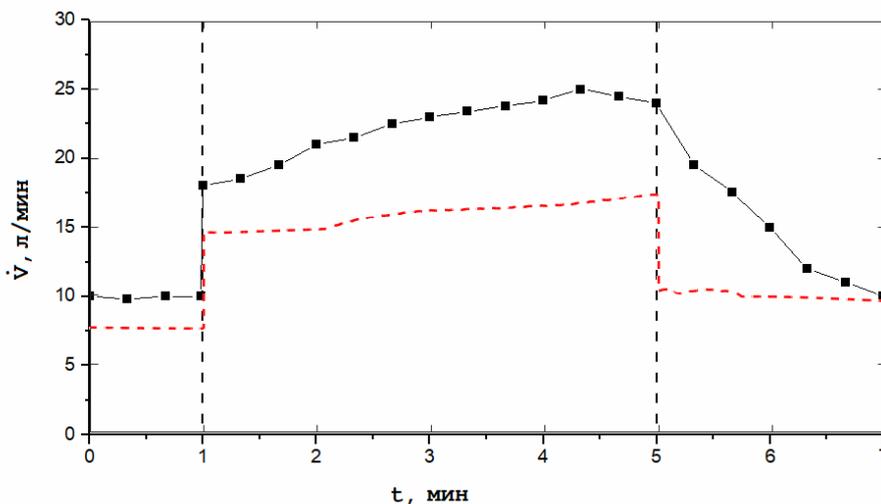


Рис. 3: Показательная кривая изменения полной вентиляции от времени, полученная в результате математического моделирования (красная прерывистая), и полученная в экспериментах зависимость (черная с зелеными маркерами) парциального давления CO_2 в конце выдоха, представленная в работе К. Wasserman в 1986 году [20]

Fig. 3: The exponential curve of the change in total ventilation over time, obtained as a result of mathematical modeling (red intermittent), and the dependence obtained in experiments (black with green markers) of the partial pressure with CO_2 at the end of exhalation, presented in the work of K. Wasserman in 1986

На рис. 4 синяя прерывистая кривая – без мгновенного изменения базальной вентиляции в ответ на начало физической нагрузки, полученная в результате моделирования физической нагрузки ступенчатым увеличением кровотока в 2 раза и увеличения в 3 раза потребления O_2 и выделения CO_2 соответственно дыхательному коэффициенту (на графике хорошо видны два пика – более быстрый рост вентиляции обусловленный периферическим хеморефлексом и медленный, обусловленный центральным хеморефлексом); Зеленая кривая – мгновенный рост базальной вентиляции и кровотока в 1,5 раза и кровотока

в 2 раза при увеличении в 3 раза потребления O_2 и выделения CO_2 соответственно дыхательному коэффициенту («кардиодинамического гиперпноэ»); красная прерывистая кривая – мгновенное увеличение кровотока в 2 раза, при этом вентиляция выросла пропорционально отношению \dot{V}/Q равным около 0,8 при увеличении в 3 раза потребления O_2 и выделения CO_2 соответственно дыхательному коэффициенту (при этом наблюдается качественное сходство с экспериментальными данными, но не количественное); и черная кривая – мгновенный рост базальной вентиляции и кровотока в соответствии с теорией «кардиодинамического гиперпноэ» и дополнительное увеличение чувствительности центрального хеморецептора g_{Vch} и повышение порога $f_{ac,n}$, с которого возникает увеличение вентиляции в ответ на усиление активности афферентных хеморецепторов (наивысшее сходство с экспериментальными данными).

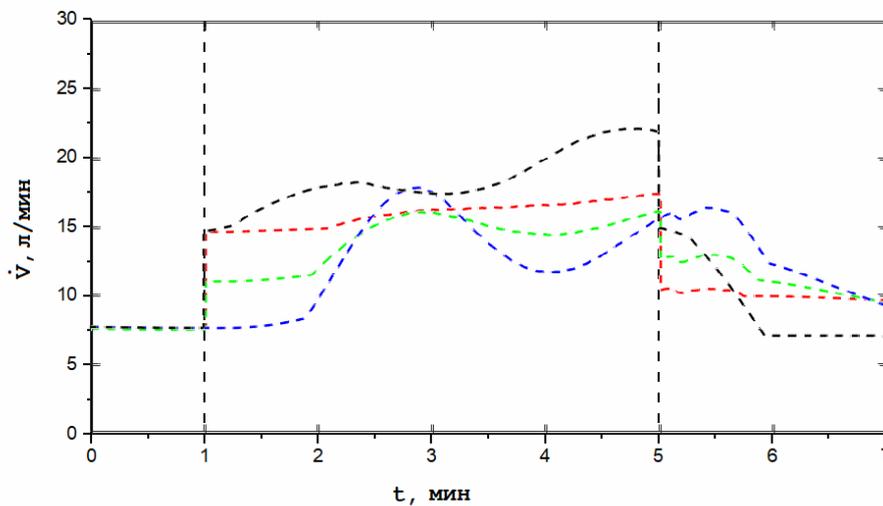


Рис. 4: Изменения полной вентиляции от времени, полученная в результате математического моделирования

Fig. 4: Changes in total ventilation over time, obtained as a result of mathematical modeling

Сопоставление результатов численного моделирования с результатами экспериментов с умеренными нагрузками, представленными в работе К. Wassermann в 1986 году показали адекватную реакцию математической модели, однако, для большего сходства необходима корректировка параметров модели, описывающие вентиляционную реакцию на изменения газового состава крови.

Согласно теории «кардиодинамического гиперпноэ», представленной в работе К. Wassermann в 1978 [22], вентиляция растет в ответ на изменение скорости кровотока. Авторы предполагают, что чувствительные артериальные хеморецепторы (например, каротидные тельца) могут быть чувствительными к отклонениям газового состава артериальной крови, связанным с изменением отношения \dot{V}/Q сигнализируя об изменениях метаболических потребностей организма при физической нагрузке. Таким образом, несмотря на изменение метаболических потребностей (выраженных в виде увеличения потребления O_2 и выработки CO_2), артериальный газовый состав и уровень pH гомеостатически поддерживаются повышенной вентиляцией [20]. 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 [23]. Результаты

моделирования наглядно демонстрируют механизм «кардиодинамического гиперпноэ» в начале физической нагрузки и механизм регуляции вентиляции и кровотока по газовому составу артериальной крови во время физической нагрузки.

Вероятно, на качественном уровне теория «кардиодинамического гиперпноэ» может описать реакцию кардиореспираторной системы на физическую нагрузку в начале и во время физической нагрузки. Хотя конкретные физиологические механизмы, обеспечивающие очень быстрый рост кровотока и вентиляции в ответ на начало физической нагрузки, остаются неопределенными. Реакция медленных процессов на физическую нагрузку проявляется в снижении фракционной концентрации O_2 в альвеолярном пространстве, и подстройкой вентиляции, выраженной взаимодействием периферического и центрального хеморефлекса.

Предложенная математическая модель позволяет исследовать работу дыхательного аппарата и хеморегуляции при физических нагрузках, а также газообменные и регуляторные результаты подготовки к физическим нагрузкам. Дополнительно можно включить в модель изменения частоты и глубины дыхания.

Ограничения модели

Однако модель имеет определенные допущения и ограничения. Выбор параметров компартментов и начальных значений моделируемых переменных производился на основе различных литературных источников, поэтому нельзя ожидать полного соответствия результатов имитационного моделирования и экспериментальных данных. В частности, транспортные свойства крови (к которым поведение модели довольно чувствительно) могут отличаться от заданных в используемых алгоритмах. Кроме того, экспериментальные данные получают с участием различных групп испытуемых, полный набор необходимых параметров которых остается неизвестным. Кроме того, уравнение 6 применяется в модели для стационарного кровотока и парциальных давлений газом. Насколько это соотношение справедливо для мгновенных величин кровотока и парциальных давлений в динамике – остается открытым вопросом.

Валидация математической модели была ограничена экспериментальными данными, представленными в работе K.Wassermann от 1986 года [20].

В будущем предполагается валидация модели с помощью более широкого набора экспериментов на одной и той же выборке испытуемых, при различных уровнях и длительностях физической нагрузки. Кроме того, требуется валидация математической модели на экспериментальных данных, полученных в опытах с гипоксией для определения параметров хеморегуляции. Также необходимо максимально внимательно исследовать транспортные свойства крови испытуемых для адекватного численного моделирования экспериментов.

Выводы

На качественном уровне теория «кардиодинамического гиперпноэ» хорошо описывает реакцию кардиореспираторной системы на физическую нагрузку. Быстрый рост кровотока и вентиляции в ответ на начало физической нагрузки и последующие более медленные процессы в реакции дыхания на физическую нагрузку проявляются в снижении фракционной концентрации O_2 , умеренном увеличении фракционной концентрации CO_2 в альвеолярном пространстве, а также последующим плавным увеличением вентиляции, выраженным взаимодействием периферического и центрального хеморефлексов.

Заключение

В рамках исследования были промоделированы реакции кардиореспираторной системы в ответ на физическую нагрузку непосредственно после состояния покоя. Вентиляционная реакция на физическую нагрузку качественно изменяется в соответствие с экспериментальными данными.

Список литературы/References

1. 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>
2. Maggoso 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>
3. 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)
4. Голов А.В., Симаков С.С. Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии // Компьютерные исследования моделирование, 2017. Т. 9, №2. С. 297–310. DOI: <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2017-9-2-297-310> EDN: <https://www.elibrary.ru/ymsfaf>
Golov A.V., Simakov S.S. Mathematical model of regulation of pulmonary ventilation in hypoxia and hypercapnia. *Computer research modeling*, 2017, 9 (2), pp. 297-310. (in Russ.)
5. Matveikin V.G., Alekseyev S.Y., 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>
6. 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> EDN: <https://www.elibrary.ru/revvju>
Ermolaev E.S., D'yachenko 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.)
7. 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/10.62105/2949-6349-2025-2-2-61-7> EDN: <https://www.elibrary.ru/wkpmta>
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.)
8. 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.)
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. Дьяченко А.И., Ермолаев Е.С., Шулагин Ю.А., Гончаров А.О., Суворов А.В. Экспериментальное и теоретическое исследование вентиляционной реакции человека на гиперкапнию с помощью математической модели газообмена // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015. Т. 49, №3. С. 38–43. EDN: <https://elibrary.ru/tvmxof>
- Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Shulagin Yu.A., Goncharov A.O., Suvorov A.V. Experimental and theoretical study of human ventilation response to hypercapnia using a mathematical model of gas exchange. *Aerospace and Environmental Medicine*, 2015, 49 (3), pp. 38-43. (in Russ.)
11. Spencer J.L., Firouztal E., Mellins R.B. Computational expressions for blood oxygen and carbone dioxide concentrations. *Annals of Biomedical Engineering*, 1979, 7(1), pp. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02364439>
12. Cullen J.D., Eger E.I. Cardiovascular effects of Carbone dioxide in man. *Anesthesiology*, 1974, 41(4). DOI: <https://doi.org/10.1097/0000542-197410000-00006>
13. Kelman G.R., Nun J.F., Prys-Roberts C., Greenbaum R. The influence of cardiac output on arterial oxygenation: a theoretical study *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 1967, 39(6). DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/39.6.450>
14. Rothe C.F., Maass-Moreno R., Flanagan D. Effects of hypercapnia and hypoxia on the cardiovascular system: vascular capacitance and aortic chemoreceptors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1990, 259(3), pp.H932-H939. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.259.3.H932>
15. 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>
16. Farhi L.E., Rahn H. Dynamics of changes in carbon dioxide stores. *Anesthesiology*, 1960, 21, pp. 604-614. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000542-196011000-00004>
17. Уэст Дж. Физиология дыхания. Москва: Мир, 1988. 196с. ISBN: 5-03-000702-4
 West J. *Physiology of respiration*. Moscow, Mir, 1988, 196 p. (in Russ.)
18. West J.B. The collaboration of Antoine and Marie-Anne Lavoisier and the first measurements of human oxygen consumption. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*, 2013, 305(11), pp. L775–L785. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00228.2013>
19. 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.)
20. 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>
21. 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), Art. e12446. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.12446>
22. Wasserman K. Breathing during exercise. *New England Journal of Medicine*, 1978, 298(14), pp. 780-785. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197804062981408>
23. 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, Москва, Россия
E-mail: 1861894@mail.ru

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

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

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов. Любые результаты исследований доступны по прямому запросу.

Финансирование

Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0038).

Для цитирования:

Ермолаев Е.С., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. Математическое моделирование газообмена человека и исследование регуляции вентиляции легких при физических нагрузках // Российский журнал информационных технологий в спорте. – 2025. – Т. 2, № 3. – С. 3–16. DOI: <https://doi.org/10.62105/2949-6349-2025-2-3-3-16> EDN: ROVTDK

For citation:

Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Yu.A. Large Human gas exchange mathematical simulation and the study of breathing regulation during physical exercise. *Russian Journal of Information Technology in Sports*, 2025, 2 (3), pp. 3–16 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.62105/2949-6349-2025-2-3-3-16> EDN: ROVTDK

Статья поступила в редакцию: 11.08.2025

Статья принята в печать: 15.08.2025

Статья опубликована: 23.08.2025