

Физика биологии и медицины

Правильная ссылка на статью:

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: 10.7256/2730-0560.2024.1.69226 EDN: REVVJU URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=69226

Математическое моделирование газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких

Ермолаев Евгений Сергеевич

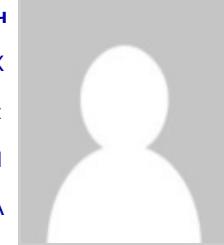
ORCID: 0000-0001-9325-703X

кандидат биологических наук

Научный сотрудник; ГНЦ РФ — ИМБП РАН

123007, Россия, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76 А

✉ 1861894@mail.ru



Дьяченко Александр Иванович

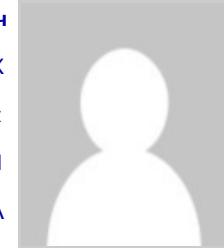
ORCID: 0000-0002-5272-222X

доктор технических наук

Заведующий лабораторией, ГНЦ РФ ИМБП РАН

123007, Россия, г. Москва, шоссе Хорошёвское, 76А

✉ alexander-dyachenko@yandex.ru



Шулагин Юрий Алексеевич

кандидат биологических наук

в.н.с., ГНЦ РФ ИМБП РАН

123007, Россия, г. Москва, шоссе Хорошёвское, 76А

✉ shulagin-yury@yandex.ru



[Статья из рубрики "Медицинская физика"](#)

DOI:

10.7256/2730-0560.2024.1.69226

EDN:

REVVJU

Дата направления статьи в редакцию:

04-12-2023

Аннотация: Хеморефлекторная регуляция дыхания играет основную роль в изменениях вентиляции легких человека в ответ на метаболические запросы и изменения парциального давления углекислого газа (CO_2) и кислорода (O_2) во вдыхаемом воздухе. Влияние экстремальных условий, таких как при аварийных работах в шахтах или при глубоководных погружениях, во время космических полетов, могут изменить реакцию системы дыхания на CO_2 и O_2 . Исследование соответствующих характеристик системы дыхания является важной фундаментальной и практической задачей. Одним из удобных способов исследований является математическое моделирование, которое позволяет снизить количество экспериментов в экстремальных условиях или при испытании средств индивидуальной защиты, а также оценивать предположительность времени эффективной работы человека в таких условиях. Модель описывает динамику содержания газов в 3-х компартментах биологической системы и внешней среде, представленной 4-ым компартментом. Внешняя среда может быть ограничена объемом устройства, к которому подключен человек, или объемом закрытого гермообъекта или представлена достаточно большим объемом, условно являющимся атмосферой с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности, содержанием газов. Использована математическая модель газообмена кардиореспираторной системы человека с внешней средой – атмосферой или любого другого ограниченного пространства, в том числе устройств, предназначенных для исследования регуляции дыхания или средств индивидуальной защиты дыхания. Впервые получены результаты имитационного моделирования дыхания во время тестов с возвратным дыханием не только в легочном и тканевом компартментах, но и в мозговом компартменте. Представлены вентиляционные реакции на гиперкапнию при возвратном дыхании гипероксической дыхательной газовой смесью. В рамках исследования были промоделированы возвратное дыхание при различных начальных условиях и стационарный метод исследования регуляции вентиляции. Верификация модели путем сопоставления результатов моделирования с литературными данными показала ее адекватность. В рамках исследования представлена таблица чувствительности поведения математической модели к ее параметрам.

Ключевые слова:

газообмен, математическое моделирование, возвратное дыхание, кислород, углекислый газ, дыхание в покое, дыхание под нагрузкой, атмосфера, физиология человека, дифференциальные уравнения

1. ВВЕДЕНИЕ

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.

В последнее время активно публикуются данные, связанные с влиянием хронической прерывистой гипоксии на регуляцию дыхания, изменениями, возникающими при апноэ во время сна. Кроме того, влияние экстремальных условий, таких как при аварийных работах в шахтах или при глубоководных погружениях, во время космических полетов, а также эффекты микрогравитации могут изменить реакцию системы дыхания на CO_2 и O_2 и другие газы. Особую практическую пользу исследования регуляции дыхания представляют для разработки средств индивидуальной защиты органов дыхания,

используемые при различных непригодных для нормальной жизнедеятельности человека условиях, таких как при пожарах, обрушениях шахт и других катастрофах.

Для понимания влияния различных эффектов экстремальных условий на регуляцию дыхания необходимо изучать вентиляционную реакцию на гипоксию и гиперкапнию как в покое, так и в условиях долгосрочного и краткосрочного пребывания в таких условиях.

Характерным примером таких изменений регуляции дыхания в экстремальных условиях может быть влияние на систему дыхания таких физиологических эффектов краткосрочных космических полетов как перераспределение жидких сред организма. Эффекты невесомости можно моделировать и в наземных экспериментах с водной или сухой иммерсии, а также в экспериментах с изменением положения тела [1, 2].

Например, исследования вентиляционной реакции на гипоксию и гиперкапнию при различных положениях тела показали, что в горизонтальном положении тела наблюдается прирост внутрипищевого давления в ответ на прирост $P_{ET}CO_2$. При этом несмотря на то, что вентиляционная реакция на гипоксию без гиперкапнического стимула снижалась, внутрипищевое давление в ответ на гипоксический стимул остался неизменным [3].

Существует множество различных методов исследования вентиляционной реакции, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В традиционном методе возвратного дыхания испытуемый дышит в небольшой мешок так, что парциальное давление газов в системе мешок-легкие-кровь быстро выравнивается [4]. Мы исследовали вентиляционную реакцию на измененные газовые смеси в различных положениях тела, в антиортостатическом положении тела [5] и в условиях «сухой» иммерсии [6].

При этом с помощью математического моделирования можно оценить изменение парциальных давлений газа в выделенных компартментах организма в ответ на различные внешние воздействия. Моделирование позволяет снизить количество реальных экспериментов в экстремальных условиях или при испытании средств индивидуальной защиты [7], 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 [8] или при проектирования различных дыхательных аппаратов [9].

Первые математические модели «респираторного хемостата» были описаны еще в 1945 году J.S. Gray. Еще через 20 лет F.S. Grodins и G. James представили одно и двухкомпартментальные модели для количественной оценки реакции легочной вентиляции в ответ ингаляцию углекислого газа в стационарных условиях при артериальной гипоксемии и метаболических нарушениях в кислотно-щелочном балансе [10]. В отличие от модели J.S. Gray, модель F.S. Grodins позволяла исследовать вентиляционную реакцию не только в покое, но и при стационарных физических нагрузках. При этом модели не учитывали транспортные свойства крови при взаимодействии гипоксического и гиперкапнического воздействий, а также все временные задержки хеморефлексов.

Математическая модель E. Magosso и M. Ursino [8], которую мы приняли в качестве модели хеморегуляции дыхания для нашей обновленной четырех-компартментальной модели,

имеет удобную форму для исследования этих явлений. Например, 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 [8]. Модель описывает афферентные пути хеморецепторов, эфферентную симпатическую активность и реакцию ЦНС с помощью дифференциальных уравнений.

Компартментальная математическая модель L.M. Ellwein [11] позволяет предсказывать реакцию кардиореспираторной системы на гиперкапнию у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Модель рассчитывает кровяное давление, кровоток и концентрацию газов (CO_2 и O_2) в мозговом, легочном и тканевом компартментах в ответ на ступенчатое воздействие гиперкапнии.

Однако, в перечисленных моделях авторы не исследовали динамику газообмена и кровообращения при возвратном дыхании.

Группа ученых J.Duffin и A.Mohan разработали кусочно-линейную математическую модель центрального и периферического хеморефлекса [12]. Модель позволяла оценивать параметры дыхательного хеморефлекса по экспериментальным данным о вентиляционной реакции на изменение газового состава альвеолярного воздуха. Математическая модель J. Duffin [12] выделяет 3 независимых составляющих вентиляционного ответа – базальную составляющую, периферический и центральный стимулы, которые описываются простыми уравнениями. Таким образом, существуют некоторые пороги парциального давления CO_2 в артериальной крови и тканях мозга, при достижении которых срабатывают эти составляющие, каждая из этих реакций имеет линейный характер. Однако, для исследования взаимодействия барорефлексов и хеморефлексов в различных условиях положения тела такая модель не удобна.

Математические модели используются для интерпретации физиологических данных об острой реакции кардиореспираторной системы в экстремальных условиях, а также для уточнения противоречивых результатов с целью формулирования единой теоретической основы физиологии кардиореспираторной системы. Используя экспериментальные данные о регуляции дыхания в покое, при гипервентиляции и во время возвратного дыхания, математическое моделирование позволяет предсказать реакцию кардиореспираторной системы в ответ на острые воздействия, что важно для оценки предположительного времени эффективной работы человека в таких условиях.

Целью данной работы было сопоставить результаты математического моделирования вентиляционных реакций на гиперкапнию, полученных различными методами, сравнить их с результатами экспериментов Д.Рида.

2. МЕТОДЫ

Математическая модель описывает газообмен в кардиореспираторной системе человека и внешнего пространства, заданного объема. Модель основана на общих физических представлениях о массообмене и переносе вещества в живых системах, представленных в виде систем с сосредоточенными параметрами.

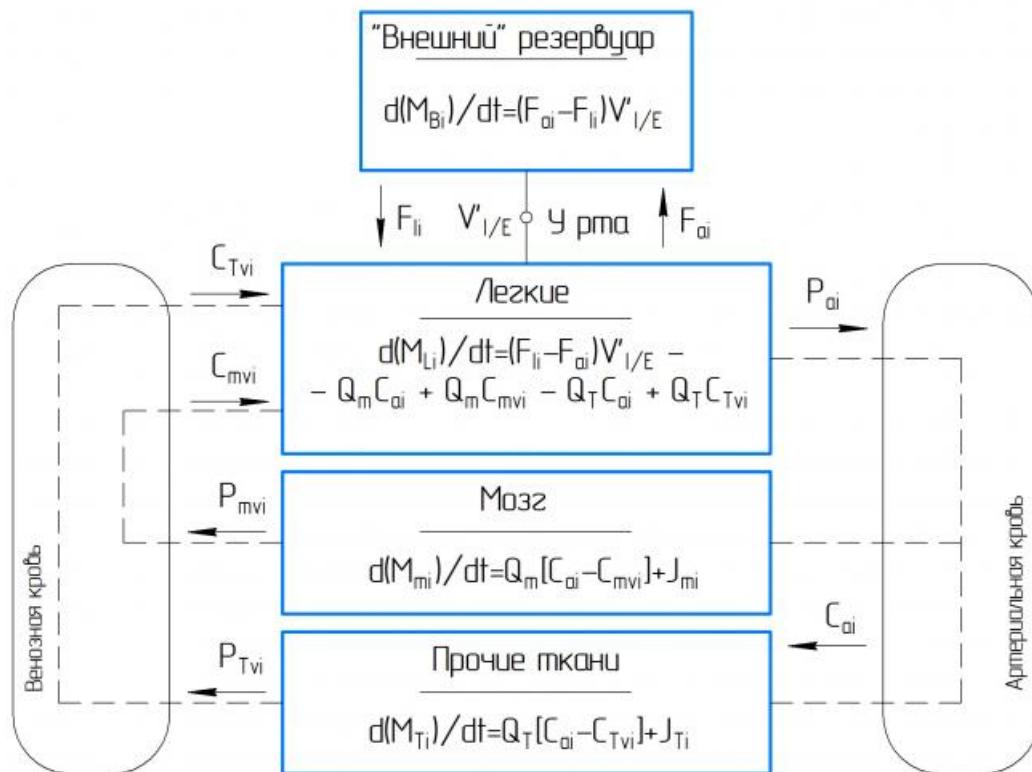


Рис. 1 – Блок схема четырехкомпартментальной математической модели газообмена человека при дыхании в покое, гипервентиляции и при возвратном дыхании, в которой артериальная кровь относится к компартменту «легкое», а венозная кровь относится к компартментам «мозг» и «прочие ткани». Отдельные компартменты выделены жирными линиями.

Модель основана на ранее представленной системе уравнений, описывающей вентиляционную реакцию на гипоксию и гиперкапнию при возвратном дыхании [13] и описывает общий принцип газообмена между компартментами не только при частном случае воздействия методом возвратного дыхания, но и при любых других условиях, в том числе в покое и гипервентиляции.

2.1. КОМПАРТМЕНТЫ МОДЕЛИ И ОСНОВНЫЕ УРАВНЕНИЯ

В наших предыдущих исследованиях в теле человека было выделено 2 резервуара – «легочный» компартмент и «тканевой» компартмент [7]. В настоящем исследовании выделен третий резервуар – «мозговой» компартмент. Четвертый резервуар модели – дыхательный контур (или внешний компартмент), 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.

Ранее подобные модели применялись для анализа стационарных и переходных процессов в кардиореспираторной системе в ответ на различные стационарные уровни, а также ступенчатые входные возмущения содержания CO_2 и O_2 [14]. Целью таких исследований было получение основных уравнений, описывающих регуляцию дыхания,

но не исследование реакции дыхания в измененных условиях, например, как при возвратном дыхании.

Уравнение баланса масс для каждого компартмента и газовой компоненты запишем следующим образом:

$$\frac{d}{dt}(M_{ji}) = \sum_{j,i} J_{ji}, \quad (1)$$

где $j = T, L, B$ и S представляют «тканевой», «легочный», «мозговой» и «внешний» компартменты соответственно; $i = 1, 2, 3$ представляют O_2, CO_2 , и смесь прочих газов (азот (N_2) и другие), которые не участвуют в газообмене и химических реакциях, соответственно; t – время; M_{ji} – количество газа i в компартменте j ; J_{ji} – количество газа i переходящего в компартмент j из любых других компартментов, или выделение и потребление газа i в компартменте j .

Таким образом, математическая модель описывается системой следующих уравнений баланса масс:

«Тканевой» компартмент:

$$\frac{d}{dt}(M_{Ti}) = [C_{ai}(t - t_1) - C_{Tvi}(t + t_2)] \times Q_T + J_{Ti}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (2)$$

«Легочный» компартмент:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(M_{Li}) = & [F_{li} \times V'_{AI} - F_{Ai} \times V'_{AE}] - \\ & - C_{ai} \times Q_T + C_{Tvi} \times Q_T - C_{ai} \times Q_B + C_{Bvi} \times Q_B, \quad i = 1, 2, 3 \end{aligned} \quad (3)$$

«Мозговой» компартмент:

$$\frac{d}{dt}(M_{Bi}) = [C_{ai}(t - t_3) - C_{Bvi}(t + t_4)] \times Q_B + J_{Bi}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (4)$$

где C_{Tvi}, C_{Bvi} и C_{ai} – содержание газа i в венозной крови «тканевого» и «мозгового» компартментов и артериальной крови вытекающей из «легочного» компартмента, соответственно; F_{ai} и F_{li} – это фракционные концентрации газа i в выдыхаемом и вдыхаемом альвеолярном газе (отношение молекул газа i к общему количеству молекул газовой смеси); Q_T – объемная скорость кровотока между «тканевым» и «легочным» компартментом, а Q_B – объемная скорость кровотока между «мозговым» и «легочным» компартментом; V'_{AI} и V'_{AE} – это инспираторная и экспираторная альвеолярная вентиляция с учетом V_{DC} физиологического мертвого пространства (см. уравнение (18)), не участвующее в газообмене, соответственно; J_{Bi} – это выделение или потребление газа i в «мозговом» компартменте; J_{Ti} – это выделение или потребление газа i в «тканевом» компартменте; t_1 и t_3 – это время переноса крови от легких к тканям, а именно к «тканевому» и «мозговому» компартментам, соответственно; t_2 и t_4 это соответственно время переноса крови от тканей к легким. Допущение о том, что потребление O_2 и выделение CO_2 в тканях «легочного» компартмента существенно

меньше, чем в «тканевом» и «мозговом» компартментах, позволяет исключить из уравнения (3) соответствующие параметры.

В частном, случае, все остальные газовые компоненты за исключением O_2 и CO_2 , могут быть исключены из метаболических и химических реакций, а значит $J_3=0$. Этот частный случай возникает при обычном дыхании воздухом, когда можно пренебречь изменением содержания азота в теле. Изменением содержания азота (и в целом «третьего газа») нельзя пренебречь в условиях гипербарии и гипобарии, т.е. при моделировании подводных и высотных ситуаций, при переходе на дыхание кислородом.

Уравнения, описывающие связь парциального давления газов и их фракционного содержания, имеют вид:

$$P = P_B - P_{H_2O}, \quad (5)$$

$$P_{ki} = P \times F_{ki}, k = A, I, i = 1, 2, 3 \quad (6)$$

$$\sum_{k,i} F_{ki} = 1, i = 1, 2, 3; k = A, I \quad (7)$$

где P_B – полное давление во «внешнем» компартменте; P – давление сухой газовой смеси в вдыхаемом и альвеолярном газе без учета паров воды; P_{ki} – парциальное давление O_2 , CO_2 , и N_2 во вдыхаемом и выдыхаемом (альвеолярном) газе; $P_{H_2O} = 47$ мм рт. ст. давление насыщенных паров воды при температуре тела $37^\circ C$.

Диффузия газов между легочной кровью и альвеолами описывается следующим уравнением:

$$P_{ai} = P_{Ai} - \frac{Q_T * (C_{ai} - C_{Tvi})}{D_{Li}}, \quad (8)$$

где D_{Li} – диффузионные коэффициенты для i -ого газа, значения которых представлены в Таблице 1 и выбраны из литературных источников [\[15-17\]](#).

Фракционное содержание газов во вдыхаемой и выдыхаемой альвеолярной газовой смеси может быть определено посредством уравнений 2–7 и уравнения, описывающего газообмен во «внешнем» компартменте:

$$\frac{d}{dt}(M_{RB}) = F_{Ai} \times V'_{AE} - F_{li} \times V'_{Ai} + R_i, \quad (9)$$

«Внешний» компартмент может включать устройства для поглощения и выделения газов, например химический поглотитель CO_2 или регенеративный патрон, производящий O_2 (например, «самоспасатель»), работа которых описывается параметром R_i , в частном случае $R_i = 0$.

Внешняя среда, представленная 4-ым компартментом математической модели может быть ограничена объемом устройства, к которому подключен человек, или объемом закрытого гермообъекта или представлена достаточно большим объемом, условно являющимся атмосферой с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности и содержанием газов.

Моделирование дыхательных маневров начинается со спокойного выдоха. В частном

случае при моделировании возвратного дыхания полный объем системы, состоящей из альвеолярного пространства, соединительных трубок, маски и рабочего объема емкости для возвратного дыхания составляет от 5 до 40 литров. Например, при дыхании из атмосферы объем «внешнего» компартмента существенно больше объема альвеолярного пространства и в расчетах выбран объем 10 000 литров.

Система из четырех компартментов представляет собой закрытую систему, при этом динамика газов во «внешнем» компартменте подчиняется закону идеального газа.

2.2. СПЕЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ

Количество газов в физически растворенной или связанный форме в «легочном» и «тканевом» компартменте можно описать следующими уравнениями [18]:

$$M_{Li} = F_{ai} \times (V_{alv} + V_{LT} \times \alpha_{Li} + V_{Lbl} \times \alpha_{bli}) + V_{Lbl} \times N_i \times S_{ai}^{Hb}, i = 1, 2 \quad (10)$$

$$M_{Ti} = P_{Tvi} \times (V_{CT} \times \beta_{Ti} + V_{Cbl} \times \beta_{Tbli}) + V_{Cbl} \times N_i \times S_{Tvi}^{Hb}, i = 1, 2 \quad (11)$$

Количество газов в физически растворенной или связанный форме в «мозговом» компартменте описывается следующим уравнением:

$$M_{Bi} = P_{Bvi} \times (V_{BT} \times \beta_{Bi} + V_{Bbl} \times \beta_{Bbli}) + V_{Bbl} \times N_i \times S_{Bvi}^{Hb}, i = 1, 2 \quad (12)$$

где V_{LT} , V_{BT} и V_{CT} объемы легочной, мозговой и прочих тканей человека, соответственно; α_{Li} растворимость газа i в легочной ткани или тканях «легочного» компартмента; β_{Ti} и β_{Vi} растворимость газа i в тканях, в том числе и мозговой ткани или в тканевой составляющей «тканевого» и «мозгового» компартментов, соответственно; V_{Lbl} , V_{Cbl} и V_{Bbl} объем крови в «легочном», «тканевом» и «мозговом» компартментах, соответственно; α_{bli} растворимость газа i в крови «легочного» компартмента; β_{Tbli} и β_{Bbli} растворимость газа i в крови «тканевого» и «мозгового» компартментов, соответственно; N_i относительное сродство к гемоглобину O_2 и CO_2 ; S_{ai}^{Hb} , S_{Tvi}^{Hb} и S_{Bvi}^{Hb} насыщенность гемоглобина O_2 и CO_2 в артериальной и венозной крови, циркулирующей между компартментами.

Транспортные свойства крови описываются уравнениями Хилла с учетом эффектов Бора и Холдейна [19]. Отметим, что были исследованы также варианты описания транспортных свойств крови по G.R.Kelman и A.R.Douglas [20, 21]. Поскольку расчетные динамики газообмена во всех вариантах описания транспортных свойств были близки, а процедура расчета проще у J.Spencer, то в настоящей работе мы представляем только результаты, полученные с использованием формул по J.Spencer.

Дыхательный цикл задаем как изменение ротового дыхательного потока по тригонометрическому закону:

$$Flw(t) = Flw_0 \times \sin(\omega \times t), \quad \text{где} \quad (13)$$

$$\omega = \frac{2\pi}{T_{BC}}, \quad (14)$$

где ω циклическая частота дыхания; а T_{BC} длительность дыхательного цикла, включающего вдох и выдох.

Значит мгновенное значение альвеолярного объема V_{alv} можно выразить через определенный интеграл уравнения (13):

$$V_{alv} = V_{0alv} + \int_0^t Flw(t) dt, \quad (15)$$

где V_{0alv} объем газа в альвеолярном пространстве в начальный момент времени при спокойном выдохе;

Ранее A. Ben-Tal представил иерархическую классификацию математических моделей [22]. Согласно, этой классификации наша модель относится к моделям с газообменом, газотранспортными свойствами крови и периодическим дыханием. Однако, модели, представленные в работе A. Ben-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.

Полная вентиляция V' в модели регулируется периферическим и центральным хеморефлексами, V'_p и V'_c соответственно. Хеморефлексы и зависимости вентиляции, дыхательного объема и частоты от изменения парциального давления CO_2 и O_2 в артериальной крови описываются уравнениями, представленными в работах E.Magosso и M.Ursino [8]. В частности, полная вентиляция легких вычисляется следующим образом:

$$\dot{V} = \dot{V}_b + \dot{V}_p + \dot{V}_c \quad (16)$$

При этом дыхательный объем изменяется с вентиляцией и рассчитывается из полной вентиляции и частоты дыхания

$$V_T = \dot{V} * \omega, \quad (17)$$

Альвеолярная вентиляция легких вычисляется следующим образом с учетом V_{DC} физиологического мертвого пространства:

$$\dot{V}_{Ag} = \frac{(V_T - V_{DC})}{\omega} \quad \text{где } g = E, I \quad (18)$$

где V'_{AI} и V'_{AE} – это инспираторная и экспираторная альвеолярная вентиляция.

Отношение между динамическим давлением в альвеолярном пространстве и скоростью дыхательного потока описывается уравнением F.Rohrer [23]:

$$\Delta P_{alv} = m_1 \times \frac{d\dot{V}}{dt} + m_2 \left(\frac{d\dot{V}}{dt} \right)^2, \quad (19)$$

где ΔP_{alv} – относительная разница давлений в альвеолярном пространстве и атмосфере; V' скорость дыхательного потока, m_1 и m_2 коэффициенты, характеризующие вязкие и турбулентные составляющие сопротивления дыханию, возникающие при дыхании.

Гиперкапния и гипоксия также стимулируют сердечно сосудистую систему. Изменение скорости кровотока в ответ на гипоксический и гиперкапнический стимулы описаны экспериментально полученными уравнениями, представленными в 2006 году в работе N.

Zhou и его соавторов [24]:

$$Q_j = Q_{j\text{rest}} + \Delta Q_{jCO_2}(P_{aCO_2}) + \Delta Q_{jO_2}(S_{aO_2}), j = T, B \quad (20)$$

где Q_j кровоток между «легочным» и «тканевым» компартментом или между «легочным» и «мозговым» компартментом, $Q_{j\text{rest}}$ кровоток в покое, ΔQ_{ji} – прирост объемной скорости кровотока в ответ на гипоксический или гиперкапнический стимулы.

2.3. ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Начальное количество O_2 и CO_2 в «легочном», «тканевом» и «мозговом» компартментах рассчитываются с помощью уравнений 10, 11 и 12 по соотношениям масс, представленным в работе [25]. 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).

	O_2	CO_2	
«Легочный» компартмент	$M_{LO_2} = 0.72 \text{ л}$ $P_{aO_2} = 95 \text{ мм рт.ст.}$ $a_{Lo_2} = 0.036$ $a_{bLo_2} = 0.043$ $F_{OalvO_2} = 0.14$ $D_{Lo_2} = 16.84 \text{ мл/мин/мм рт.ст.}$	$M_{LCO_2} = 1.2 \text{ л}$ $P_{aCO_2} = 39 \text{ мм рт.ст.}$ $a_{LCO_2} = 0.094$ $a_{bLCO_2} = 4.42$ $F_{OalvCO_2} = 0.055$ $D_{LCO_2} = 430.11 \text{ мл/мин/мм рт.ст.}$	$V_{Oalv} = 3.0 \text{ л}$ $V_{LT} = 1.0 \text{ л}$ $V_{LbI} = 2.0 \text{ л}$
«Тканевой» компартмент	$M_{TO_2} = 1.09 \text{ л}$ $P_{TvO_2} = 40 \text{ мм рт.мт.}$ $\beta_{To_2} = 2.86 \cdot 10^{-4} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$ $\beta_{TbLo_2} = 6.49 \cdot 10^{-3} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$	$M_{TCO_2} = 13.7 \text{ л}$ $P_{TvCO_2} = 46 \text{ мм рт.мт.}$ $\beta_{Tco_2} = 3.9 \cdot 10^{-3} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$ $\beta_{TbLCO_2} = 9.3 \cdot 10^{-3} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$	$V_{CT} = 60.5 \text{ л}$ $V_{Cbl} = 3.4 \text{ л}$ $Q_{Trest} = 4.75 \text{ л/мин}$
«Мозговой»	$M_{bO_2} = 0.09 \text{ л}$	$M_{bCO_2} = 0.8 \text{ л}$	$V_{CT} =$

компартмент	$P_{BV}O_2 = 30$ мм рт.мт.	$P_{BV}CO_2 = 55$ мм рт.мт.	$V_{Cbi} =$ 0.6 л
	$\beta_{BO_2} = 1.2 \cdot 10^{-4}$ мм рт.мт. $^{-1}$	$\beta_{BCO_2} = 6.97 \cdot 10^{-3}$ мм рт.мт. $^{-1}$	$Q_{Brest} =$ 0.75 л/мин
	$\beta_{BbO_2} = 2.0 \cdot 10^{-3}$ мм рт.мт. $^{-1}$	$\beta_{BbCO_2} = 12.27 \cdot 10^{-3}$ мм рт.мт. $^{-1}$	

$F_{0alv,i}$ - фракционная концентрация газа в альвеолярном воздухе в покое при спокойном выдохе; P_{aO_2} - парциальное давление O_2 в артериальной крови; P_{vO_2} - парциальное давление O_2 в венозной крови; P_{aCO_2} - парциальное давление CO_2 в артериальной крови; P_{vCO_2} - парциальное давление CO_2 в венозной крови

Потребление O_2 (J_{O_2}) и выделение CO_2 (J_{CO_2}) в «мозговом» и «тканевом» компартментах равны 60 мл/мин и 56 мл/мин для тканей мозга и 154 мл/мин и 110.4 мл/мин для прочих тканей, соответственно [26-28]. В таблице 1 и таблице 2 приведены основные параметры трех компартментов модели, принятые для «среднего человека».

Таблица 2

Исходные данные модели, характеризующие легочную вентиляцию «среднего человека» в покое.

Параметр	Численное значение	Размерность
V'	6.9	л/мин
V_T	1.26	л
V_{DC}	0.09	л
T_{BC}	6.5	с

V' - альвеолярная вентиляция; V_T - дыхательный объем

Параметры, характеризующие вентиляционную реакцию, взяты из работы E.Magosso и M.Ursino и скорректированы для соответствия средним значениям вентиляционной реакции испытуемых из экспериментов Д.Рида [29].

Общий объем газов в биотехнической системе включающей, дыхательные объемы при полном вдохе, с полностью спущенной смесительной камерой и объемом трубок входящих в устройство для возвратного дыхания составляет от 5 до 40 л [29]. 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.

Согласно экспериментальным данным Д. Рида в среднем, маневр возвратного дыхания длился 4 мин для возвратного дыхания с маленьким мешком и около 10 мин с большим мешком, а значит и время имитационного моделирования маневра возвратного дыхания

с помощью математической модели выбрано соответственно.

2.4. ПАРАМЕТРЫ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ

Все расчеты проводились в программном пакете MATLAB R2017b (2017, Mathworks, USA) с использованием автоматического решателя (процедура DDES) с начальным шагом $\Delta t = 0.01$ сек для численного решения дифференциальных уравнений.

Математическая модель представляет собой замкнутую систему из 10 обыкновенных дифференциальных уравнений с задержками и 15 алгебраического уравнения.

Анализ чувствительности модели проводился для имитационного моделирования спокойного дыхания, тогда как параметры парциального давления в каждом компартменте уравновешены и не имеют восходящего или нисходящего тренда. Оценивалось изменение среднего значения парциального давления с момента установления равновесия между компартментами, что происходило для всех параметров после 20 тысяч отсчетов имитационного моделирования. Изменение управляемых параметров на 20% в большую или меньшую сторону приводило к изменению равновесного значения парциального давления во всех компартментах и приведено в Таблице 3.

Таблица 3

Анализ чувствительности поведения математической модели на параметры, где $J_{B\text{O}_2}$, $J_{B\text{CO}_2}$, $J_{T\text{O}_2}$, $J_{T\text{CO}_2}$, Q_T , Q_B – управляемые параметры, а $P_{a\text{O}_2}$, $P_{a\text{CO}_2}$, $P_{v\text{O}_2}$, $P_{v\text{CO}_2}$, $P_{Bv\text{O}_2}$, $P_{Bv\text{CO}_2}$ – управляемые параметры.

		$P_{a\text{O}_2}$	$P_{a\text{CO}_2}$	$P_{v\text{O}_2}$	$P_{v\text{CO}_2}$	$P_{Bv\text{O}_2}$	$P_{Bv\text{CO}_2}$
$J_{B\text{O}_2}$	+20%	-2.0 %	-	-	-	-40.0 %	-5.0 %
	-20%	2.4 %	-	-	-	28.0 %	5.0 %
$J_{B\text{CO}_2}$	+20%	-	1.5 %	-	1.0 %	-	26.0 %
	-20%	-	-3.0 %	-	-1.0 %	-	-9.0 %
$J_{T\text{O}_2}$	+20%	-5.0 %	-	-1.0 %	-	-	-
	-20%	3.0 %	-	1.0 %	-	-	-
$J_{T\text{CO}_2}$	+20%	-	15.0 %	-	18.0 %	-	16.0 %
	-20%	-	-18.0 %	-	-20.0 %	-	-13.0 %
$Q_{T\text{rest}}$	+20%		3.0 %	13.0 %	-2.0 %	-	5.0 %
	-20%		-2.0 %	-40.0 %	45.0 %	-	-1.0 %
$Q_{B\text{rest}}$	+20%	3.0 %	-9.0 %	-	-9.0 %	-	-8.0 %
	-20%	-5.0	9.0 %	-	9.0 %	-	13.0

		%					%
--	--	---	--	--	--	--	---

В таблице 3 рассматривалась чувствительность управляемых параметров к управляющим параметрам в условиях возвратного дыхания на временах порядка десятков минут. Также было обнаружено, что при вариации параметров m_1 , m_2 , D_{Li} управляемые параметры почти не изменялись.

Кроме того, проводился анализ чувствительности уравнений (10), (11) и (12) к «емкостным» параметрам, определяющим количество газов в физически растворенной или связанной форме в каждом из компартментов. Оценивалось изменение значения общего количества газа в компартменте в ответ на изменение параметра на 20% в большую или меньшую сторону. Отметим, что при одновременном изменении нескольких управляющих параметров эффект может быть не аддитивным. Результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4

Анализ чувствительности количеств газов в компартментах к величинам объемов и растворимостей газов в компартментах, где V_{alv} , V_{Lb} , V_{Cbl} , V_{Bbl} , V_{LT} , V_{CT} , V_{BT} , α_{bl} , β_{bl} , α_T , β_T – управляющие параметры, а M_{Lo_2} , M_{To_2} , M_{Bo_2} , M_{Lco_2} , M_{Tco_2} , M_{Bco_2} управляемые параметры.

		M_{Lo_2}	M_{To_2}	M_{Bo_2}	M_{Lco_2}	M_{Tco_2}	M_{Bco_2}
V_{alv}	+20%	3.5 %	-	-	13.3 %	-	-
	-20%	-3.5 %	-	-	-13.3 %	-	-
V_{Lb}	+20%	6.6 %	-	-	16.0 %		
	-20%	-6.6 %	-	-	-16.0 %		
V_{Cbl}	+20%	-	15.3 %	-	-	3.0 %	-
	-20%	-	-	15.3 %	-	-3.0%	-
V_{Bbl}	+20%	-	-	18.0 %	-	-	7.0 %
	-20%	-	-	-	18.0 %	-	-7.0 %
V_{LT}	+20%	0.1 %	-	-	0.5 %	-	-
	-20%	-0.1 %	-	-	-0.5%	-	-
V_{CT}	+20%	-	4.7 %	-	-	17.0%	-
	-20%	-	-4.7 %	-	-	-	17.0%
V_{BT}	+20%	-	-	2.0	-	-	13.0%

				%			
	-20%	-	-	-2.0 %	-	-	-
α_{bl}	+20%	0.1 %	-	-	15.3%	-	-
	-20%	-0.1 %	-	-	-	-	-
β_{bl}	+20%	-	6.7 %	8.0 %		2.5 %	6.0 %
	-20%	-	-6.7 %	-8.0 %		-2.5 %	-6.0 %
α_T	+20%	0.1 %	-	-	0.5%	-	-
	-20%	-0.1 %	-	-	-0.5%	-	-
β_T	+20%	-	4.7 %	2.0 %	-	17,0%	13.0%
	-20%	-	-4.7 %	-2.0 %	-	-	-

Существенное влияние на выходные параметры модели оказывают транспортные свойства крови, описываемые уравнениями Хилла с учетом эффектов Бора и Холдейна. В частности, при достижении пороговых значений P_{O_2} , описывающих гипоксическое воздействие, замедляет рост кривой, описывающей нарастающую гиперкапнию при возвратном дыхании P_{CO_2} . Эффекты транспортных свойств крови представлены на рисунках 2 и 3 на исследуемых нами диапазонах P_{O_2} и P_{CO_2} , характерных для гипоксии и гиперкапнии при возвратном дыхании.

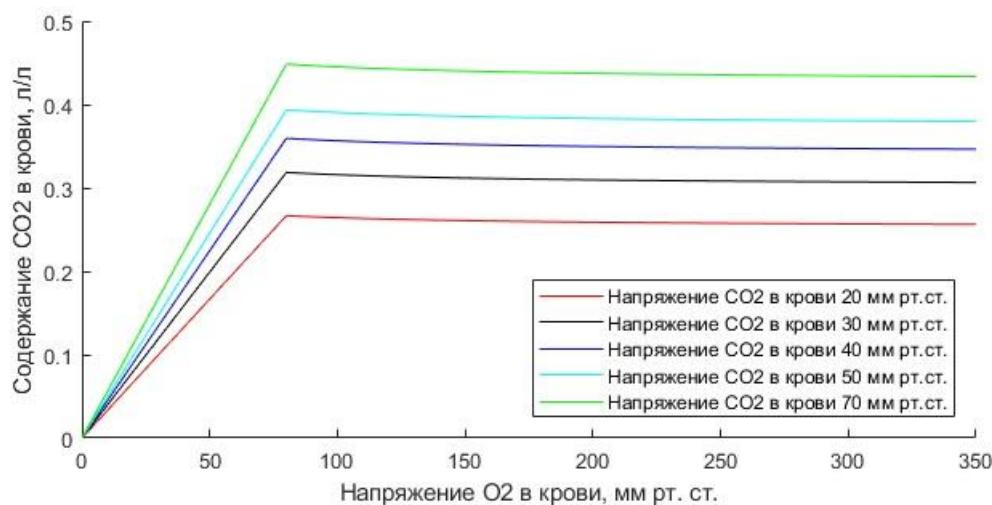


Рис. 2 – Эффекты транспортных свойств крови. На рисунке изображена зависимость напряжения углекислого газа в крови при соответствующих уровнях гиперкапнии (P_{CO_2} равном 20, 30, 40, 50, 70 мм рт. ст.) и постепенном изменении напряжения кислорода в крови. Видно, что при падении напряжения кислорода ниже 80 мм рт. ст. наблюдается резкое изменение поведения кривой описывающей изменения напряжения углекислого газа в крови.

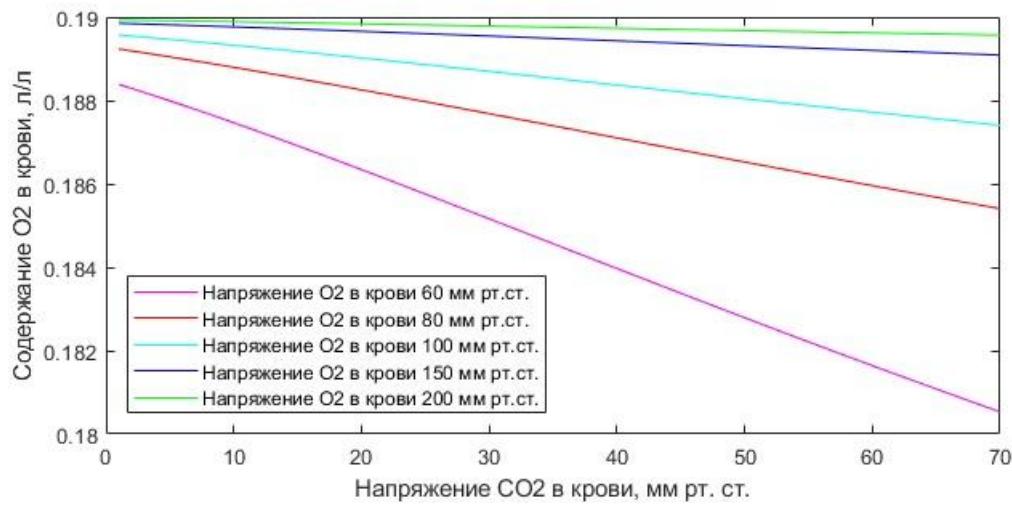


Рис. 3 - Эффекты транспортных свойств крови. На рисунке изображена зависимость концентрации кислорода в крови при соответствующих уровнях парциального давления кислорода (P_{O_2} равном 60, 80, 100, 150, 200 мм рт. ст.) и постепенном нарастании гиперкапнии (как при возвратном дыхании). Видно, что рост гиперкапнии, сочетанный гипоксией, сопровождается эффектом «заваливания» кривой, описывающей изменение напряжения кислорода в крови, например, при возвратном дыхании.

Таким образом, при моделировании сочетанных воздействий гипоксии и гиперкапнии при возвратном дыхании могут наблюдаться эффекты взаимного влияния содержаний кислорода и углекислого газа при достижении пороговых значений, описывающих гипоксию или гиперкапнию.

Кроме того, на рисунке 4 представлена чувствительность параметров вентиляции в ответ на длительность численного моделирования возвратного дыхания, демонстрируя инерционный характер математической модели хемочувствительности, описываемой уравнениями, представленными в работах E.Magosso и M.Ursino, и используемой в настоящей работе. Чувствительность оценивалась при отключении уравнений, описывающих газообмен между компартментами, без гипоксического воздействия (в диапазонах P_{O_2} и P_{CO_2} , при которых периферический хеморефлекс отключен). Моделирование осуществлялось при линейном росте гиперкапнии с 40 до 70 мм рт. ст., но с разной скоростью прироста гиперкапнии – 30 мм рт.ст. в течение 3, 5 и 8 минут.

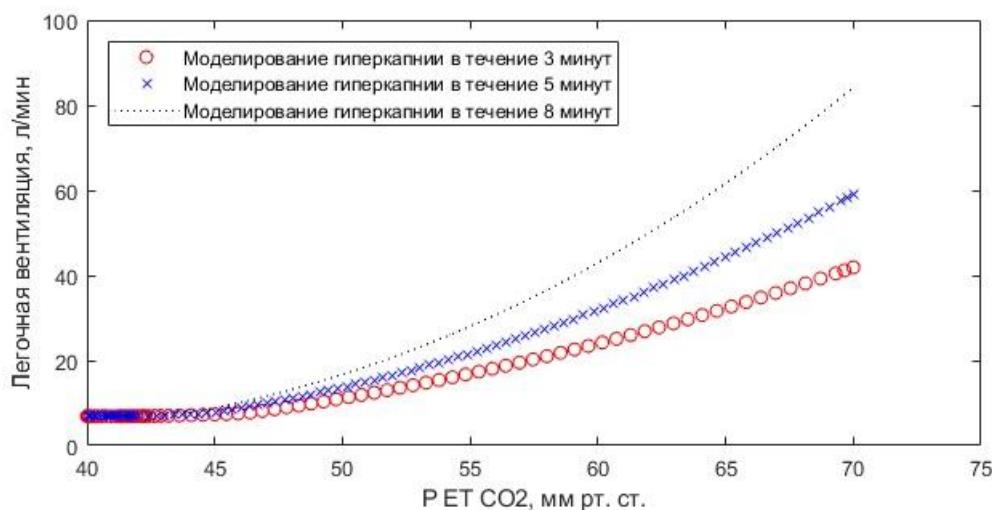


Рис. 4 – Влияние скорости роста P_{CO_2} на рост вентиляции в модели E.Magosso и M.Ursino

[уравнения 16-18, Appendix, E.Magozzo et al. 2001]. По оси абсцисс парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), по оси ординат вентиляции (л/мин).

Представлено моделирование возвратного дыхания до уровня 70 мм рт. ст. при отсутствии гипоксического воздействия в течение 3, 5 и 8 мин. Видно, что для более длительных подходов моделирования при всех прочих одинаковых параметрах (таких как физиологические параметры, характеризующие хеморефлекс, и отсутствие влияния уравнений описывающих газообмен) вентиляция в ответ на нарастающую гиперкапнию более выраженная, таким образом проявляя инерционные свойства центрального хеморефлекса.

2.5. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗВРАТНОГО ДЫХАНИЯ ПО МЕТОДУ Д.РИДА

Результаты имитационного моделирования возвратного дыхания были сопоставлены с результатами экспериментов с возвратным дыханием по Д.Риду, описанным в его работах. Д. Рид в своих исследованиях проводил следующие эксперименты [29].

Стандартная методика возвратного дыхания по Д.Риду: мешок объемом от 4 до 6 литров для возвратного дыхания наполнен газовой смесью с 7% углекислого газа, 50% кислорода и 43% азота. Испытуемые предварительно были обучены методике, и готовились к эксперименту в течение 30 минут сидя в комфортных условиях, и дышали гипероксической газовой смесью. Исходное парциальное давление вдыхаемого кислорода в мешке до возвратного дыхания было около 350 мм рт. ст. Возвратное дыхание начиналось после максимально выдоха и продолжалось в течение 4х минут.

Период между тестами в сериях экспериментов с возвратным дыханием старались выдерживать равными отрезками и составлял от 6 до 11 минут.

P_{ETCO_2} регистрировали в пределах от 35 мм рт. ст. до 85 мм рт. ст. с точностью измерения 0.5 мм рт. ст., в то время как P_{ETO_2} регистрировали в пределах от 0 мм рт. ст. до 400 мм рт. ст. с точностью измерения 4 мм рт. ст. Полная вентиляция рассчитывалась на 4-х минутных участках времени.

Стационарные методы. Кривые получены в результате 7 экспериментов на 3 испытуемых. Результаты получены двумя методами: а) по 30 минут дыхания гипероксической газовой смесью с 3% и 7% углекислого газа с промежутком спокойного дыхания комнатным воздухом в течение 30 минут; б) по 20 минут дыхания газовыми смесями с 3%, 5% и 7% углекислого газа без промежутков спокойного дыхания. Все газовые смеси содержали от 35 до 40% кислорода.

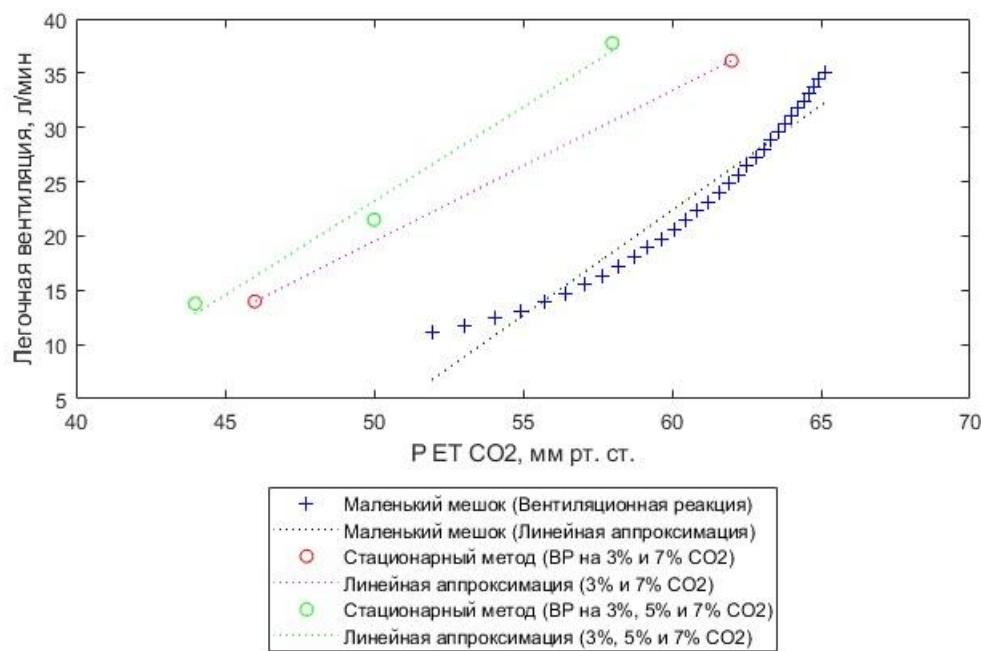


Рис. 5 – Сравнение на плоскости « P_{CO_2} -вентиляция» вентиляционных реакций, полученных в результате моделирования возвратного дыхания и стационарных методов, описанных в работах Д.Рида. По оси абсцисс парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), по оси ординат вентиляция (л/мин). Представлено моделирование возвратного дыхания до уровня 65 мм рт. ст. при отсутствии гипоксического воздействия и с предварительной гипероксической подготовкой (синяя кривая (x) на графике). Также представлено моделирование вентиляционной реакции, полученной стационарными методами по следующим схемам: а) по 30 минут дыхания газовой смесью с 3% и 7% углекислого газа с промежутком спокойного дыхания в 30 минут (красная кривая (o) на графике); б) по 20 минут дыхания газовыми смесями с 3%, 5% и 7% углекислого газа без промежутков спокойного дыхания (зеленая кривая (o) на графике). Результаты моделирования близки к результатам экспериментов Д.Рида [\[29\]](#).

В экспериментах Д.Рида [\[29\]](#) получены Средние значения вентиляционной реакции 2.07 ± 0.69 и 2.03 ± 0.41 л/мин/мм рт.ст., вентиляции при 55 мм рт.ст. - 25.43 ± 5.11 и 44.00 ± 7.86 л/мин, и точкой апноэ - 42.14 ± 2.10 и 33.20 ± 0.95 мм рт. ст. для метода возвратного дыхания и стационарного метода соответственно. Таким образом, и в эксперименте Д. Рида и в наших модельных расчетах величины вентиляционной реакции отличались между методами стационарного и возвратного дыхания незначительно, тогда как положение кривой вентиляционной реакции на плоскости P_{CO_2} -вентиляция, полученной стационарным методом, было существенно выше. Это различие проявляется в том, что значение параметра «точка апноэ», т.е. величина P_{CO_2} при нулевой вентиляции, полученная путем линейной аппроксимации кривой зависимости вентиляции от P_{CO_2} , меньше для стационарного метода по сравнению с методом возвратного дыхания.

Дополнительную валидацию модели можно произвести на основе сравнения экспериментальных результатов с мешками разных объемов и соответствующих теоретических расчетов.

В экспериментах Д.Рида в тестах возвратного дыхания с различными объемами мешка

наблюдались различные скорости роста P_{aCO_2} , при возвратном дыхании с мешком объемом 40 литров скорость прироста P_{aCO_2} снизилась в 2-3 раза по сравнению с возвратным дыханием с мешком объемом 5 литров [29].

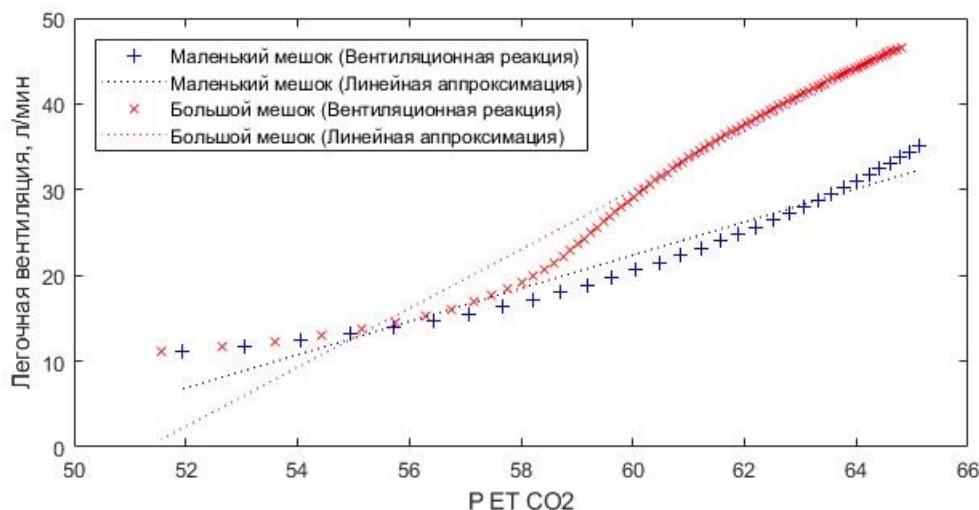


Рис. 6 – Сравнение вентиляционных реакций, полученных в результате моделирования возвратного дыхания для маленького (5 л) и большого мешка (40 л), описанных в работах Д.Рида. По оси абсцисс парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), по оси ординат вентиляция (л/мин). Представлено моделирование возвратного дыхания до уровня 65 мм рт. ст. при отсутствии гипоксического воздействия и с предварительной гипероксической подготовкой [Read, 1967].

По данным Д.Рида [29] мы нашли средние значения вентиляционной реакции 2.10 ± 0.53 и 3.04 ± 1.82 л/мин/мм рт.ст., вентиляции при 55 мм рт.ст. - 27.43 ± 5.94 и 34.07 ± 7.08 л/мин, вентиляции при 65 мм рт.ст. - 48.44 ± 8.38 и 64.41 ± 23.79 л/мин, и точкой апноэ - 41.26 ± 4.88 и 42.42 ± 3.18 мм рт. ст. для метода возвратного дыхания с маленьким и большим мешками соответственно, при этом скорость прироста CO_2 составляет 6.12 ± 0.57 и 2.00 ± 0.15 мм рт.ст./мин.

Видно, что результаты моделирования близки к результатам экспериментов Д.Рида. Также, как и в экспериментах Д.Рида вентиляционная реакция, полученная при использовании меньшего объема ниже, чем при использовании большого мешка.

Сравнение расчетных и экспериментальных данных приведено в таблице 5 с указанием разброса экспериментальных данных.

Таблица 5

Сравнение вентиляционных реакций, полученных при имитационном моделировании (мод.) и реальных экспериментах Д.Рида (экс.). Сравнивали серии экспериментов с возвратным дыханием стандартным методом (RB) с маленьким мешком, стационарными методами (SS), возвратным дыханием стандартным методом с большим мешком (LB).

	S_{VR} , л/мин/мм рт.ст.		V'_{55} при $P_{CO_2}=55,$ л/мин		V'_{65} при $P_{CO_2}=55,$ л/мин		P_{CO_2} при $V'_0 = 0,$ мм рт.ст.	
Тип	RB	SS	RB	SS	RB	SS	RB	SS
Мод.	2.07	2.02	25.12	44.00	42.14	72.70		

Экс.	2.07	2.03	25.43	44.00	-	-	42.14	33.20
Мод.	1.94	1.56	13.73	40.34	34.43	48.16	48.36	36.27
Тип	RB	LB	RB	LB	RB	LB	RB	LB
Экс.	2.10	3.04	27.43	34.07	48.44	64.41	41.26	42.42
	±0.53	±1.82	±5.94	±7.08	±8.38	±23.79	±4.88	±3.18
Мод.	1.94	3.44	13.73	13.88	34.43	46.54	48.36	51.36

Сопоставление результатов численного моделирования с экспериментальными данными Д. Рида показали адекватность математической модели.

Предложенная математическая модель позволяет исследовать вентиляционную реакцию на гипоксию и сочетанную гипоксию и гиперкапнию, газообменные и регуляторные результаты произвольной вентиляции легких. Дополнительно можно включить в модель изменения частоты и глубины характеристик дыхания, эффекты изменения кровотока, легочных объемов, перераспределения жидких сред в результате гравитационных воздействий.

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.

Валидация математической модели была ограничена экспериментальными данными, полученными в экспериментах Д. Рида.

В будущем предполагается валидация модели с помощью более широкого набора экспериментов на одной и той же выборке испытуемых, в различных положения тела и под влиянием эффектов микрогравитации. Кроме того, требуется валидация математической модели на экспериментальных данных, полученных в опытах с гипоксией. Также необходимо максимально внимательно исследовать транспортные свойства крови испытуемых для адекватного численного моделирования экспериментов.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Математическая модель описывает динамику содержания CO₂, O₂ и других газов в 3-х компартментах биологической системы и внешней средой, представленной 4-ым «внешним» компартментом математической модели. Внешняя среда может быть ограничена объемом устройства, к которому подключен человек, или объемом закрытого гермообъекта или представлена достаточно большим объемом, условно являющимся атмосферой с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности и содержанием газов.

В рамках исследования были промоделированы стационарный метод исследования регуляции вентиляции и возвратное дыхание. В рамках исследования проанализирована чувствительность параметров модели. Вентиляционная реакция на гиперкапнию качественно изменяется в соответствие с экспериментальными данными.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Библиография

1. Navasiolava N.M., Custaud M.A., Tomilovskaya E.S. et al. Long-term dry immersion: review and prospects // Eur. J. Appl. Physiol., 2010. DOI: 10.1007/s00421-010-1750-x.
2. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol., 2019. V. 10. № 284. DOI: 10.3389/fphys.2019.00284.
3. Xie A., Takasaki Y., Popkin J. et al. Influence of body position on pressure and airflow generation during hypoxia and hypercapnia in man // J. Physiol., 1993. V. 465. P. 477-487.
4. Дьяченко А.И., Суворов А.В., Шулагин Ю.А., Ермолаев Е.С., Гончаров А.О. Методы и средства исследования хеморефлекторной регуляции вентиляции легких / "Фундаментальные науки-медицине. Биофизические медицинские технологии" в 2-х томах. Изд-во: МАКС Пресс, 2014. Т. 2. С. 170-193.
5. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., et al. Effect of Head Down Human Body Position on Chemoreflex Control of Breathing. // In: Long M, editor. IFMBE Proceedings 39, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering; 2012 May 26–31, Beijing, China. P. 2068-2071.
6. Ермолаев Е.С., Паршин К.С., Шулагин Ю.А., Зарипов Р.Н., Дьяченко А.И. Влияние 21-суюточной «сухой» иммерсии на вентиляционную реакцию системы дыхания на нарастающую гиперкапнию // Авиакосмическая и экологическая медицина, 2023. Т. 57. № 6.
7. 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. V. 65. № 704.
8. Maggoso E., Ursino M. A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation. // Am J Physiol Heart Circ Physiol., 2001. V. 281. № 5. P. 2036-2052.
9. Matveikin V.G., Tugolukov E.N., Alekseyev S.Y. et al. A method for the development of self-contained breathing apparatus using computer modeling. // Int J Eng Technol 7, 2018. P. 481-486.
10. Grodins F.S., James G.. Mathematical models of respiratory regulation // Annals of the New York Academy of Sciences, 1963. V. 109 (2). P. 852-868, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb13510.x>
11. Ellweina L.M., Popeb S.R., Xiec A., Batzeld J.J., Kelleye C.T., Olufsene M.S. Patient-specific modeling of cardiovascular and respiratory dynamics during hypercapnia // Math. Biosci., 2013. V. 241. № 1. P. 56-74. DOI: 10.1016/j.mbs.2012.09.003
12. Duffin J., Mohan R.V., Vasilou P. et al. A Model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement // Respir. Physiol., 2000. V. 120. P. 13-26.
13. Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Shulagin Y.A. et al. Experimental and theoretical studies of human hypercapnic ventilatory response with the use of mathematical gas exchange modeling // H. Physiol., 2016. V. 42. № 7. P. 826-830.
14. Milhorn H.T. Jr., Benton R., Ross R., Guyton A.C. A mathematical model of the human respiratory control // System biophysical journal, 1965. Vol. 5.
15. Kulish V. Human Respiration: Anatomy and Physiology, Mathematical Modeling, Numerical Simulation and Applications: No. 3 Hardcover – 9 May 2006, ISBN-10: 1853129445, ISBN-13: 978-1853129445, Ch. 3. P.91. Equations (47-48).
16. Savoy J., Michoud M.C., Robert. M., Geiser J., Haab P., Piiper J. Comparison of steady

- state pulmonary diffusing capacity estimates for O₂ and CO₂ in dogs // *Respiration Physiology*, 1980. V. 42. P. 43-59.
17. Turino G.M., Bergofsky E.H., Goldring R.M., Fishman A.P. Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity // *J. Appl. Physiol.*, 1985. V.18. № 3. P. 447-456. DOI: 10.1152/jappl.1985.18.3.447.
18. Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., Stepanov E. et al. System of metabolic gases transportation: Simulation and parameters estimation by noninvasive technique // In: Long M, editor. IFMBE Proceedings 31, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Prague, Czech Republic, 2010 Jun 3-8. P. 1587-1590.
19. Spencer J.L., Firouzta E., Mellins R.B. Computational expressions for blood oxygen and carbone dioxide concentrations. // *Ann. Biomed. Eng.*, 1979. V. 7. № 1. P. 59-66.
20. Kelman G.R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation // *J. Appl. Physiol.*, 1966. V. № 4. P. 1375-1376. DOI: 10.1152/jappl.1966.4.1.1375.
21. Douglas A.R., Jones N.L., Reed J.W. Calculation of whole blood CO₂ content // *J. Appl. Physiol.*, 1985. V. 65. № 1. P. 473-477. DOI: 10.1152/jappl.1985.65.1.473.
22. Ben-Tal A. Simplified models for gas exchange in the human lungs // *J. Theor. Biol.*, 2006. V.238. № 2. P. 474-495. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.06.005. Epub 2005 Jul 20.
23. Otis A.R., O. Fenn and H. Rahn. Mechanics of breathing in man // American Physiological Society, 1950. V. 2. № 11. P. 592-607. DOI: 10.1152/jappl.1950.2.11.592.
24. Zhou H., Saidel G.M., Cabrera M.E. Multi-organ system model of O₂ and CO₂ transport during isocapnic and poikilocapnic hypoxia // *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2007. V.156. P. 320-330.
25. Cherniack N.S., Longobardo G.S. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body // *Physiol. Rev.*, 1970. V.50. № 2. P. 196-243.
26. Уэст. Дж. Физиология дыхания. М.: Мир, 1988. С. 196 с.
27. Farhi L.E., Rahn H. Dynamics of changes in carbon dioxide stores // *Anesthesiology*, 1960. V. 21. P. 604-614. DOI: 10.1097/00000542-196011000-00004.
28. West. J.B. The collaboration of Antoine and Marie-Anne Lavoisier and the first measurements of human oxygen consumption // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2013. V. 305. P. L775-L785.
29. Read D.J.C. A clinical method for assisting the ventilatory response to carbon dioxide // *Australas. Ann. Med.*, 1967. V. 16. № 1. P. 20-32. DOI: 10.1111/imj.1967.16.1.20

Результаты процедуры рецензирования статьи

В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.

Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).

В рецензируемой статье рассматриваются вопросы математического моделирования газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких.

Методология исследования базируется на применении методов имитационного моделирования для изучения системы управления дыханием и проектирования различных дыхательных аппаратов.

Актуальность работы авторы связывают с тем, что применение методов математического моделирования регуляции дыхания представляют особую практическую пользу для разработки средств индивидуальной защиты органов дыхания, используемые при различных непригодных для нормальной жизнедеятельности человека условиях, таких как при пожарах, обрушениях шахт и других катастрофах.

Научная новизна работы, по мнению рецензента состоит в сопоставлении полученных

авторами результатов математического моделирования вентиляционных реакций на гиперкапнию, полученных различными методами, сравнение их с результатами реальных экспериментов, проведенных ранее другими учеными.

В публикации нашло отражение применение математического моделирования для оценки изменения парциальных давлений газа в выделенных компартментах организма в ответ на различные внешние воздействия. Моделирование позволяет снизить количество реальных экспериментов в экстремальных условиях или при испытании средств индивидуальной защиты, а также оценивать время эффективной работы человека в таких условиях. Авторы исследовали вентиляционную реакцию на измененные газовые смеси в различных положениях тела, в антиортостатическом положении тела и в условиях «сухой» иммерсии. Математическая модель описывает газообмен в кардиореспираторной системе человека и внешнего пространства, заданного объема. Модель основана на общих физических представлениях о массообмене и переносе вещества в живых системах, представленных в виде систем с сосредоточенными параметрами. Авторы считают, что при моделировании сочетанных воздействий гипоксии и гиперкапнии при возвратном дыхании могут наблюдаться эффекты взаимного влияния содержаний кислорода и углекислого газа при достижении пороговых значений, описывающих гипоксию или гиперкапнию. Особое внимание в публикации уделено имитационному моделированию возвратного дыхания. Предложенная математическая модель позволяет исследовать вентиляционную реакцию на гипоксию и сочетанную гипоксию и гиперкапнию, газообменные и регуляторные результаты произвольной вентиляции легких. В публикации удачно использованы приемы наглядного представления информации, работа иллюстрирована пятью таблицами и шестью рисунками, включает как итоги проведенных исследований, так и изложение перспектив дальнейших исследований.

Библиографический список включает 29 источников – научные публикации по рассматриваемой теме на иностранных и русском языках. В тексте публикации имеются адресные ссылки к списку литературы, подтверждающие наличие апелляции к оппонентам.

Тема статьи актуальна, материал отражает результаты проведенного авторами исследования, содержит элементы приращения научного знания, соответствует тематике журнала «Физика биологии и медицины», может вызвать интерес у читателей, рекомендуется к опубликованию.