

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

**Бобрякова И.Л.**, канд. физ.-мат. наук,  
(Институт кибернетики им. В. М. Глушкова НАНУ)

*У цій роботі висвітлюються основні напрямки моделювання функціональної системи дихання людини. Розглядається процес розробки математичних моделей як окремих підсистем системи дихання, так і спільного їх функціонування як єдиного цілого. Показана актуальність створення та дослідження математичних моделей, що реалізують функціональну самоорганізацію систему дихання організму людини.*

Система дихання – сукупність органів, забезпечуючих надання організму киснем, виведення вуглекислого газу та звільнення енергії, необхідної для всіх форм життєдіяльності. У позвоночників та людини включає органи зовнішнього дихання та транспорту газів кров'ю, органи, що реалізують тканинне дихання, механізми регуляції та інтеграції системи в єдине ціле. Система дихання та процеси транспорту газів є найважливішими для організму людини та тварин функціональними системами. Дослідження цих процесів дозволяють давати оцінку фізичного стану та спроможності людини в процесі праці, при занятті фізичною культурою та спортом, в високігорній та космічній фізіології, для клінічної діагностики.

Однак до сих пор недостатньо вивчені механізми функціональної самоорганізації системи дихання, внесок систем зовнішнього дихання та кровообігу в цей процес, роль гіпоксического та гіперкапічного стимулів регуляції, їх спільного впливу та багато інших важливих питань. Неможливо здійснити такі дослід-

жень було пов'язано з труднощами експериментального визначення ряду найважливіших параметрів та з відсутністю адекватних математических моделей динаміки цих процесів. Тому актуальним є дослідження основних напрямків розвитку моделювання системи дихання та вибір оптимальних моделей.

Вивчення процесу транспорту газів в організмі людини пов'язано з іменами великих фізіологів Дж. Холдена та С. Дугласа, запровадивших методи для визначення кількості поглиненого організмом кисню та виділеного вуглекислого газу; І. М. Сеченова, К. Бора, А.

Крога, багатьох сучасних зарубіжних та вітчизняних учених, роботи яких дозволили глибше зрозуміти закони та механізми руху газів на окремих ділянках їх шляху в організмі. Створенню найбільш повних та адекватних моделей присвячені роботи Д. Грея, Ф. Гродинца, В. Н. Новосельцева, А. Г. Мисюры, А.З. Колчинської. Наряду з традиційними для біології та медицини методами використання досягнень математических наук та обчислювальної техніки створюються нові можливості для дослідження властивостей та функ-



ций физиологических объектов. Математические модели становятся новым эффективным инструментом научно-теоретических исследований явлений живого организма. Опыт отечественного и зарубежного моделирования дыхательной системы человека показывает, что описание основных закономерностей процесса массопереноса респираторных газов в организме является определяющим этапом модельных разработок, оказывающим влияние на весь ход дальнейших исследований. Действительно, от выбора структуры модели, глубины понимания механизмов процесса переноса газов в организме, логики функциональных связей в системе, масштабности ограничений зависит не только форма представления математической модели, но и, в конечном счете, ее научно-техническая и практическая значимость.

Процесс массопереноса газов в организме зависит от состояния внешней среды, анатомических и физиологических особенностей организма и обусловлен сложным взаимодействием деятельности нескольких функциональных систем, принимающих участие в управлении этим процессом.

Многообразие теоретических проблем физиологии дыхания, значительное количество накопленного за последние десятилетия фактического материала потребовало использования методов системного анализа, позволяющих вскрыть связи между изменениями в окружающей и внутренней среде, отдельными компонентами, управляющими воздействиями и параметрами процесса. Такой подход привел к разработке большого количества математических моделей как отдельных подсистем системы дыхания, так и совместного их функционирования как единого целого.

В физиологии дыхания [1, 2] накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о том, что основной функцией системы внешнего дыхания

является поддержание постоянных уровней напряжений кислорода ( $p_aO_2$ ) и углекислого газа ( $p_aCO_2$ ) в артериальной крови, а также концентрации ионов водорода в артериальной крови ( $pH_a$ ) и спинномозговой жидкости ( $pH_{смж}$ ). В дыхательных путях осуществляется движение  $O_2$  с воздушным потоком к альвеолам, а  $CO_2$ , водяных паров, неиспользованного кислорода и инертных газов – в обратном направлении. Газообмен происходит в респираторной зоне легких, альвеолах, где воздух вступает в контакт с кровью легочных капилляров вследствие диффузии газов через аэрогематический барьер под влиянием градиента их концентраций по обе стороны барьера. Вентиляция легких осуществляется работой дыхательных мышц. Уровень альвеолярной вентиляции  $\dot{V}_A$  определяется объемом воздуха, достигающим альвеол в единицу времени.

Эти представления легли в основу ряда работ по разработке моделей системы внешнего дыхания, представленной как система регуляции с обратной связью по отклонению. Регулирующим параметром является уровень альвеолярной вентиляции, который определяется значениями регулируемых параметров  $p_aO_2$ ,  $p_aCO_2$ ,  $pH_a$ ,  $pH_{смж}$ , точнее величинами их отклонений от нормы. В настоящее время не существует единой концепции о роли каждого из этих параметров в регуляции  $\dot{V}_A$ . Одной из первых и получившей наибольшее признание является теория независимого аддитивного влияния показателей химического состава крови и спинномозговой жидкости на вентиляцию, на основании которой выведен эмпирический закон для вычисления значений  $\dot{V}_A$ , являющийся уравнением регулятора внешнего дыхания в установленном режиме. [3].

Согласно другому типу уравнения регулятора существует прямо пропорциональная зависимость между вентиляцией

и напряжением  $\text{CO}_2$  в артериальной крови и обратно пропорциональная между  $\dot{V}_A$  и  $p_a\text{O}_2$  [4]. Эффект  $p\text{H}_a$  при этом не учитывался. Это уравнение более адекватно описывает экспериментальные данные для всех случаев, кроме сочетания низких  $p_a\text{O}_2$  и  $p_a\text{CO}_2$  [5], [6]. В работе [7] это уравнение дополняется аддитивным членом с учетом роли  $p\text{H}_a$ .

Предлагается также при построении уравнения регулятора учитывать время рефлекторного ответа хеморецепторов [8], [9]. Аортальные хеморецепторы реагируют быстрее, чем хеморецепторы спинного мозга, реакция которых замедлена из-за инерционности процессов обмена между тканями мозга и СМЖ. Работа [9] подтверждает наличие быстрого компонента реакции на физическую нагрузку, но при этом не делается определенного вывода о нервной или гуморальной его природе. Утверждается, что в легочных сосудах нет хеморецепторов, реагирующих на  $p\text{CO}_2$  или  $p\text{H}$ . Также отрицается, что необходимой и достаточной для поддержания гомеостаза  $\text{CO}_2$  является сумма гуморальных компонентов крови, оттекающих от работающих мышц, в том числе и  $\text{CO}_2$ .

Другие исследователи считают, что увеличение легочной вентиляции при мышечной деятельности (гиперпноэ) происходит без выраженной связи с гуморальными сдвигами, особенно в момент включения нагрузки, когда такие сдвиги еще не успевают развиться. Возмущающее воздействие, каковым является работа, непосредственно активизируют дыхательный центр, обеспечивая быструю компенсацию или даже упреждение нарушений химизма внутренней среды, которые могли бы развиваться в связи с резким ростом метаболических процессов. Поэтому ряд авторов делают вывод, что в механизме рабочего гиперпноэ основную роль играют не гуморальные, а чисто нейрогенные факторы. Высказыва-

ется предположение, согласующееся с экспериментальными данными, что хеморецепторная стимуляция дыхательного центра служит необходимым фоном [1].

Рассмотренные выше модели описывают регулируемую подсистему системы дыхания, которая дополняется моделью регулируемой подсистемы, описывающей процесс массопереноса газов в различных тканях. В 1954 г. Гродинз Ф. предложил математическую модель, состоящую из легочного и тканевого резервуаров постоянного объема, соединенных циркулирующей кровью. Модель предназначалась для исследования инерционных свойств системы внешнего дыхания при изменении концентрации углекислого газа во вдыхаемом воздухе. К ограничениям модели можно отнести предположение о том, что легкие являются резервуаром постоянного объема с мертвым пространством, равным нулю, и с однородным составом. Явления дыхательного цикла не рассматриваются, легкие вентилируются равномерным потоком воздуха, системный кровоток постоянен. Кроме того, делается допущение о равенстве  $p\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе, альвеолярном воздухе и в артериальной крови. Регуляция производится только по изменениям значений напряжений углекислого газа в артериальной крови. Исходя из этих предположений, выводятся уравнения массопереноса  $\text{CO}_2$  в организме, основанные на принципах материального баланса и непрерывности. В 1967 году модель была модифицирована: тканевой резервуар представлен в виде двух отдельных резервуаров – мозгового и периферических органов и тканей, описан массоперенос всех респираторных газов ( $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ) в легких, тканях, мозге и спинномозговой жидкости.

Многие известные модели принципиально сходны с выше рассмотренной моделью, а в ряде работ предпринята попытка отбросить ограничения, при ко-

торых работах [10, 11] изучается неоднородность газового состава.

Отдельные элементы математической модели Гродинца Ф. использовались в работах многих авторов [8, 12, 13]. Данная модель применялась также для исследования уровня метаболизма тканей при физической нагрузке [14].

Для описания динамики вентиляции при устойчивой гипоксии предложена двухкомпонентная модель [15]. Предполагается, что отклик вентиляции на гипоксию определяется суммой компоненты, представляющей воздействия гипоксии, стимулирующие увеличение вентиляции, и компоненты, представляющей воздействия гипоксии, подавляющие вентиляцию. Учитывался нелинейный характер процесса. Сделан вывод о том, что комбинация стимулирующих и подавляющих воздействий не является вполне аддитивной.

Общим существенным недостатком рассмотренных моделей является то, что в них не берется во внимание изменение условий оксигенации крови в легких, происходящее в реальных условиях. В работах не учитывается альвеолярно-артериальный градиент, либо его приравнивают к некоторой постоянной величине [16]. В некоторых моделях учитывается только анатомическое шунтирование [8]. Поэтому такие модели нельзя использовать для исследования состояний системы дыхания, сопровождающихся значительными нарушениями оксигенации.

Результаты работ по математическому моделированию системы внешнего дыхания привели исследователей к необходимости учета воздействия других функциональных систем организма, и, прежде всего, системы кровообращения. В первую очередь эти работы были связаны с исследованием работы сердца, регуляции его насосной функции, обеспечивающей поддержание нормального артериального давления. В основном эти модели построены на линейных и пара-

метрических элементах, но были предложены и нелинейные модели сердца при имитационном моделировании [17].

Математические модели сердечно-сосудистой системы занимают значительный объем среди работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе за последние годы. В обзоре [18] представлены различные типы математических моделей сердечно-сосудистой системы, включая модели артериального русла, венозной сети, малого круга кровообращения, сердца, регуляции кровообращения. Изложены концептуальные подходы к моделированию сердечно-сосудистой системы, общее описание системы кровообращения, специфические особенности сердечных и сосудистых резервуаров, включая вопросы детальности, общности, практической значимости, роли в познании, основные физиологические закономерности. Рассмотрены методы исследования сердечно-сосудистой системы, включая методы синтеза (формализации, контроля, идентификации, оптимизации, формирования критериев качества), обеспечения решений, программной и технической реализации. Изложены вопросы организации баз знаний и данных как интеллектуальной основы принятия решений. Приведены некоторые результаты применения математических моделей в кардиохирургии, кардиологии и интенсивной терапии.

В настоящее время существует несколько концептуальных моделей регуляции сердечно-сосудистой системы человека. Еще в 1879 году Рой и Браун, а вслед за ними Гаскел (1880 г.) обратили внимание на причинную взаимозависимость между тканевым метаболизмом и кровотоком и высказали предположение о роли в ней кислорода. Дальнейшие исследования подтвердили высокую степень корреляции между уровнем напряжения кислорода в тканях и кровотоком. Это стало началом моделируется газо-

обмен в легких в исследованиях Гродинза Ф. Так, в разработки метаболической теории регуляции кровообращения, математическим воплощением которой стала модель Гайтона А. [19]. Снижение содержания кислорода в крови приводит к увеличению минутного объема кровообращения (МОК), что компенсирует доставку кислорода тканям. Тесная взаимосвязь величины кровотока с содержанием  $O_2$  в крови и его потреблением используется для неинвазивного определения МОК по принципу Фика [12, 19]. Местная регуляция кровообращения заключается в изменении периферического сопротивления под влиянием изменений концентраций  $O_2$  и продуктов метаболизма в тканях [20].

Открытие Людвигом и Дитмаром депрессорного нерва, Овсянниковым и Дитмаром сердечно-сосудистого центра положили начало изучению нервной регуляции системы кровообращения. В гипотезе гомеостаза артериального давления Кохом Е. был сформулирован принцип центральной регуляции системы кровообращения, из которого следовало, что основной величиной, регулируемой центральной нервной системой, является артериальное давление. Гипотеза Коха Е. была положена в основу многих математических моделей, в которых реакция сердечно-сосудистой системы была направлена на слежение за величиной среднего артериального давления. К этим работам относятся работы Амосова Н. М. и его учеников [8].

Проведена разработка модели управления центральной нервной системы (ЦНС) сердечно-сосудистой системой человека. Рассматриваются 5 типов регуляции: регуляция частоты сердечных сокращений; регуляция сопротивления периферических сосудов; регуляция сократимости миокарда; регуляция венозного тонуса и регуляция сопротивления коронарных сосудов. Входной анализируемой переменной является кровяное

давление в каротидном синусе. Управление ЦНС моделируется с помощью модели NARMAX [21].

В последнее время внимательно изучается гипотеза о совместном воздействии центральных и локальных механизмов регуляции гемодинамики. В связи с этой концепцией возникают новые вопросы о роли отдельных механизмов регуляции в выработке реакции сердечно-сосудистой системы, о степени влияния различных метаболитов на изменение сосудистого тонуса, целый ряд других важных и интересных проблем, решению которых посвящены многочисленные публикации.

Появление и развитие моделей отдельных кислородтранспортных систем организма закономерно привело к рассмотрению взаимосвязанного целостного их функционирования, объединенного общей задачей – обеспечение адекватного снабжения организма кислородом. В связи с этим весьма своевременной оказалась концепция Колчинской А.З. и Лауэр Н.В. о кислородных режимах организма и механизмах их регуляции [22]. На основании анализа большого количества экспериментальных данных сделан вывод, что регулирование кислородных режимов организма осуществляется “единой системой, которая координирует сложнейшую работу самых различных механизмов и подчиняет ее основной задаче – поддерживать на оптимальном уровне кислородные параметры на всем пути кислорода в организме – наиболее экономно, эффективно и надежно обеспечивать соответствие доставки кислорода кислородному запросу тканей”.

Известны попытки локализовать в организме интегративный центр, управляющий системами внешнего дыхания и кровообращения. Это привело к гипотезе о существовании “функционально подвижных созвездий”, осуществляющих такую интеграцию [23].

Модель регуляции физиологического гомеостаза [24] объединяет созданные

ранее модели систем дыхания, кровообращения, регуляции кислотно-щелочного равновесия на уровне входных и выходных переменных. Модель реализована на аналоговой ЭВМ. Аналогичным образом создана модель внутренней среды организма, в которую входит еще система терморегуляции [8]. Система дыхания описывается известной моделью Гродинза Ф. [9], а остальные модели разработаны авторами.

На основании концепции [22] разработана имитационная модель динамики газов в организме, описывающая массоперенос респираторных газов в организме человека всеми кислородтранспортными системами в динамике дыхательного цикла [25]. Регулирование осуществляется по принципу оптимального выбора управляющих параметров (дыхательного объема, длительности дыхательного цикла, объемных скоростей системного и регионального кровотоков), т. е., задача регулирования сформулирована как классическая задача оптимизации по заданному критерию, каковым является минимум квадрата отклонения величины доставки  $O_2$  от кислородного запроса. На модели исследуется динамика массопереноса респираторных газов в организме в условиях гипоксической гипоксии, физической нагрузки, а также гипербарии [26-28]. Изучены переходные процессы при изменениях состава вдыхаемого воздуха, перехода от покоя к нагрузке и, наоборот, перепадах давления, а также исследован процесс управления уровнем газового гомеостаза организма. Проведен качественный анализ модели: показано существование и единственность решений, неотрицательность, ограниченность и асимптотическая устойчивость.

Таким образом, развитие математических моделей дыхательной системы человека позволяет проведение за короткое время большого числа трудно осуществимых на практике и дорогостоящих экспериментов. Возможность моделиро-

вания различных нагрузок, проверка и уточнение гипотез, качественная обработка данных медико-биологических экспериментов и получение новых результатов для дальнейшего изучения исследуемого объекта - все преимущества метода математического моделирования определяют целесообразность использования математической модели в физиологических исследованиях. А рассмотренные выше основные направления моделирования системы дыхания человека помогают исследователю в выборе наиболее адекватной математической модели для достижения поставленной цели.

Изучение истории моделирования этих процессов помогает медикам и биологам углубленному пониманию уровня применения точных методов, позволяет учесть ошибки предыдущих исследований и спрогнозировать дальнейшие направления процесса их развития.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маршак М.Е. Регуляция дыхания у человека. - М.: Медгиз, 1961. - 268 с.
2. Физиология человека. Т.3. Кровь. Кровообращение. Дыхание / Пер. с англ.: Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. - М.: Мир, 1986. - 288 с.
3. Gray J.S. The multiple factor theory of respiratory regulation // Science. - 1946. - V.103. - P.739-744.
4. Cunningham D.J.C. The control system regulating breathing in man // Quart. Revs. Biophys. - 1973. - V.6, N 4. P.433-483.
5. Fokkens J.K. Mathematical simulation of oxygen therapy in chronic respiratory failure // Pflugers Arch. - 1974. - V.349, № 1. P.41-55.
6. Milhorn T., Brown D.K. Steadystate simulation of the human respiratory system // Comput. and Biomed. Res. - 1970. - Vol. 3, № 6. - P. 604-619.
7. Ikeda N. A model of overall regulation of body fluids // Annals of Biomed. Eng. - 1979. - Vol.7 - P.135-166.
8. Амосов Н. М., Палец Б. Л., Агапов Б. Т., Ермакова И. И., Лябах Е. Г., Пацкина С. А., Соловьев В. П. Теоретические исследования физиологических систем. - Киев: Наук. думка, 1977. - 246 с.
9. Grodins F., Buell J., Bart A. Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system // J. Appl. Physiol. - 1967. - Vol.22, № 2. - P. 260-276.
10. Cherruault J. A model of gaseous exchanges between alveols and capillaries // Medin. FO 77. Proc.

## РОЗВИТОК НАУКОВИХ І ТЕХНІЧНИХ ІДЕЙ

- 2<sup>nd</sup> World Conf. Med. Inform., Amsterdam, 1977. – P. 797-798.
11. Clauh J. C., Mitchell R. R., Fallat R. J. Simulation of intraregional ventilation - perfusion ratio moldistribution // Proc. 30<sup>th</sup> Annu. Conf. Eng. Med. and Biol., Los-Angeles, 1977. – Vol. 19. – Bathesda, 1977. – P.22.
  12. Bache R.A., Gray W.M., Murray Smith D.J. Time-deman system indetification applied to noninvasive estimation of cardiopulmonary quantities // IEEE Proc. – 1981. Vol.D128, № 2. – P.56-64.
  13. Milhorn T., Brown D.K. Steadystate simulation of the human respiratory system // Comput. and Biomed. Res. – 1970. –Vol. 3, № 6. – P. 604-619.
  14. Быховская И.М. Динамическая модель регуляции внешнего дыхания при физической нагрузке // Физиол. человека. – 1976. – Т.2., № 5. – С.779-782.
  15. Ward D. S., Dahan A., Mann C. B. Modeling the dynamic ventilatory response to hypoxia in humans // Ann. Biomed. Eng. – 1992. – 20, № 2. – P. 181-194.
  16. Horgan J.D., Large R.L. Digital computer simulation of the human respiratory system // IEEE Intern. Convention Record. – 1963. – Vol.11, part 9. – P.149-157.
  17. Finsterer R., Schima H., Honigschnabl J., Wieselthaler G., Thoma H. The necessity of a nonlinear heart model in computer simulation studies of the circulation // Int. J. Artif. Organs. – 1991. – 14, № 9. – P. 553.
  18. Лищук В. А., Сазыкина Л. В. Математические модели сердечно-сосудистой системы // Итоги науки и техн. Сер. Бионика. Биокибернет. Биоинж. / ВИНТИ. – 1990. – 7. – С. 1-140.
  19. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция. – М: Медицина, 1969. – 472 с.
  20. Соловьев А. И. Механизмы регуляции тонуса сосудистых гладких мышц при изменении степени их оксигенации // Автореф. дис ... докт. мед. наук. – Киев, 1987. – 34 с.
  21. Vallverdu M., Korenberg M. J., Caminal P. A NARMAX model of the neural control of the cardiovascular system // Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. and Biol. Soc., Orlando, Fla, Oct. 31 – Nov. 3, 1991. – Vol. 13. Pt 5/5. – New York (N. Y.), 1991. – P. 2319-2320.
  22. Лауэр Н.В., Колчинская А.З., Куликов М.А. Расчеты параметров кислородных режимов организма и построение кислородных каскадов // Кислородный режим организма и его регулирование. – Киев: Наукова думка, 1966. – С.16-22.
  23. Сергиевский М. В. Интеграция деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой функциональных систем // В кн. “ Кислородный гомеостазис и кислородная недостаточность”. – Киев: Наукова думка, 1979. – С. 18-27.
  24. Шумаков В. Н., Новосельцев В. Н., Сахаров В. П., Штенгольд Е. Ш. Моделирование физиологических систем организма. – М.: Медицина, 1971. – 352 с.
  25. Онопчук Ю.Н. Управляемые модели динамики газов в организме и их численный анализ // Автореф. дис ... докт. физ.-мат. наук. – Киев, 1984. – 45 с.
  26. Онопчук Ю.Н., Бобрякова И.Л. Роль параметров модели массопереноса газов в организме в стабилизации переходных процессов // Кибернетика и вычисл. техника. – 1993. – Вып.98. – С.65 – 68.
  27. Бобрякова И.Л. Исследование роли гипоксического стимула регуляции системы дыхания организма человека // Укр. журн. мед. техники і технології. – 1999. – № 1. – С.104 – 110.
  28. Бобрякова И.Л. Моделирование процесса оптимального управления системой дыхания человека в сложной ситуационной обстановке // Информационные технологии в управлении сложными системами: Тез. докл. междунар. конф.– Днепропетровск, 2008. – С. 120.

**Бобрякова И.Л. Основные направления развития моделирования системы дыхания человека.** *В данной работе освещаются основные направления моделирования функциональной системы дыхания человека. Рассматривается процесс разработки математических моделей как отдельных подсистем системы дыхания, так и совместного их функционирования как единого целого. Показана актуальность создания и исследования математических моделей, реализующих функциональную самоорганизацию системы дыхания организма человека.*

**Bobryakova I.L. The main directions of development of modeling the system of human breathing.** *This work describes the main directions of modeling the functional system of human breathing. Process of developing mathematical models for separate subsystems of breathing system and their joint functioning as a whole is considered. Actuality of development and investigation of mathematical models reflecting functional self-organization of breathing system of human organism is shown.*