

ТЕОРИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ РИШЕНЬ

В математическую модель функциональной системы дыхания введены соотношения, характеризующие регуляторное влияние эритропоэза на стабилизацию кислородных и углекислотных режимов организма. Соотношения получены при обработке лабораторных данных обследования здоровых людей методом наименьших квадратов.

© Ф.Г. Гаращенко,
И.И. Лановенко, Н.И. Грабова,
2008

УДК 519.8.612.007

Ф.Г. ГАРАЩЕНКО, И.И. ЛАНОВЕНКО, Н.И. ГРАБОВА

ОБ ОДНОМ МЕХАНИЗМЕ АВТОРЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА ДЫХАНИЯ В ОРГАНИЗМЕ И ЕГО МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Введение. В работах [1–3] представлена математическая модель функциональной системы дыхания (ФСД) организма. Процесс дыхания, транспорт и массообмен респираторных газов (кислорода, углекислого газа и азота) описывается системой обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений относительно парциальных давлений газов в дыхательных путях и альвеолярном пространстве, напряжений газов в крови и тканевой жидкости органов. Самоорганизация (саморегуляция) процесса осуществляется исполнительными органами регуляции: дыхательными мышцами, определяющими уровень альвеолярной вентиляции, кардио-мышцами, обеспечивающими необходимый уровень объёмной скорости системного кровотока в артериальном и венозном руслах; гладкими мышцами тканевых капилляров, осуществляющих распределение системной крови среди органов и тканей. Процесс дыхания представлен управляемой динамической системой, в которой вентиляция (\dot{V}), объёмные скорости тканевых кровотоков (Q_{ti}) являются параметрами активной регуляции основной функции системы дыхания – своевременной и эффективной доставке кислорода метаболизирующим тканям и вывода образовавшейся углекислоты из организма. Однако в математической модели не учтен мощный фактор регуляции – эритропоэз, процесс созревания и выброса из депо в кровь эритроцитов, содержащих гемогло-

биновые (*Hb*) структуры, и являющихся основным переносчиком кислорода кровью.

При использовании модели ФСД для прогнозирования состояния организма на сравнительно коротком отрезке времени предположение о постоянстве величин гематокрита (*Ht*) и гемоглобина было оправданным, так как считалось, что эритропоэз запускается со значительной задержкой во времени (несколько дней) при возникновении из-за разных причин кислородной недостаточности организма. Лабораторные данные, полученные в Институте гематологии и трансфузиологии АМН Украины при комплексном обследовании здоровых людей, дают возможность предполагать, что эритропоэтин – мощный физиологический стимулятор эритропоэза, может вырабатываться почками в нормофизиологических условиях, а в связи с этим следует учесть зависимость гемоглобина и гематокрита от его содержания в организме.

Математическая модель. Задача саморегуляции ФСД формулируется как задача оптимального управления возмущенной динамической системой, описывающей транспорт и массообмен газов в структурах организма. В данной статье приводятся лишь те фрагменты системы уравнений, которые будут связаны с авторегуляцией процесса стабилизации состояния организма.

Пусть p_{jD} , p_{jA} – парциальное давление респираторных газов: кислорода ($j=1$), углекислого газа ($j=2$) и азота ($j=3$) – в дыхательных путях (второй нижний индекс D) и альвеолярном пространстве (A); p_{jcb} , p_{ja} , p_{jcb} , p_{jv} , $p_{j\bar{v}}$ – напряжения соответствующих газов в крови легочных (cl) и тканевых (ct) капилляров, артериальной (a) и венозной крови (\bar{v}) в тканевой жидкости органов (t_i , $i = \overline{1, m}$). Тогда парциальные давления респираторных газов в альвеолярном пространстве лёгких описываются уравнениями

$$\frac{dp_{jA}}{d\tau} = \frac{1}{V_L k_L} \left[k_L \dot{V} p_{jD} - G_{jA} - k_1 V_L \frac{dV_L}{d\tau} \right], \quad (1)$$

$$G_{jA} = D_{jA} S_L (p_{jA} - p_{jLc}), \quad j = \overline{1, 3}, \quad (2)$$

где V_L – объём лёгких; \dot{V} – вентиляция; D_{jA} – коэффициент проницаемости респираторных газов через альвеолярно-капиллярную поверхность, площадь которой равна S_L .

Динамика напряжений кислорода, углекислоты и азота в артериальной крови представляется уравнениями

$$\frac{dP_{1a}}{d\tau} = \frac{1}{V_a \left(\alpha_1 + \gamma Hb \frac{\partial \eta_a}{\partial p_{1a}} \right)} [\alpha_1 Q (P_{1CL} - P_{1a}) + \gamma Hb Q (\eta_{LC} - \eta_a)], \quad (3)$$

$$\frac{dP_{2a}}{d\tau} = \frac{1}{V_a \left(\alpha_2 + \gamma Hb(1-\eta_a) \frac{\partial z_a}{\partial p_{2a}} + \gamma BH \frac{\partial z_a}{\partial p_{2a}} \right)} \left[\alpha_2 Q (P_{2CL} - P_{2a}) + QBH \eta_{BH} (z_{CL} - z_a) + (1-\eta_{CL}) \gamma Hb Q z_{CL} - (1-\eta_a) \gamma Hb Q z_a \right], \quad (4)$$

$$\frac{dP_{3a}}{d\tau} = \frac{1}{\alpha_3 V_a} [\alpha_3 Q (P_{3CL} - P_{3a})], \quad (5)$$

где Q – объёмная скорость системного кровотока; $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – коэффициенты растворимости газов в плазме крови; Hb, BH – соответственно концентрации гемоглобина и буферных оснований в крови; γ – коэффициент Гюфнера, характеризующий гематокрит крови, а степень насыщения гемоглобина кислородом определяется соотношениями

$$\eta_a = 1 - 1,75 \exp(-0,052 m P_{1a}) + 0,75 \exp(-0,12 m P_{1a}), \quad (6)$$

$$m = 0,25 (pH_a - 7,4) + 1, \quad (7)$$

$$pH_a = 6,1 + \lg(BH/\alpha_2 P_{2a}). \quad (8)$$

Функция z_a определяется по формуле

$$z_a = \frac{P_{2a}}{P_{2a} + 35}. \quad (9)$$

Артериальная кровь распределяется среди органов и тканей с объёмной скоростью Q_i , $i = 1, m$:

$$Q = \sum_i Q_i. \quad (10)$$

Уравнения, описывающие изменения напряжений газов в крови тканевых капилляров, учитывают обмен потоками респираторных газов через мембрану, разделяющую кровь и тканевую жидкость. В тканевых регионах (t_i) динамика напряжений представляется уравнениями

$$\frac{dP_{1ti}}{d\tau} = \frac{1}{V_{ti} \left(\alpha_{1ti} + \gamma_{Mb} Mb \frac{\partial \eta_{ti}}{\partial p_{1ti}} \right)} (G_{1ti} - q_{1ti}), \quad (11)$$

$$\frac{dP_{2ti}}{d\tau} = \frac{G_{2ti} + q_{2ti}}{\alpha_{2ti} V_{ti}}, \quad (12)$$

$$\frac{dP_{3ti}}{d\tau} = \frac{G_{3ti}}{\alpha_{3ti} V_{ti}}, \quad (13)$$

где α_{1i} , α_{2i} , α_{3i} – коэффициенты растворимости респираторных газов в тканевой жидкости; Mb – концентрация миоглобина; q_{1i} – скорость потребления кислорода в резервуаре; q_{2i} – скорость продуцирования углекислоты, причем

$$q_{2i} = \sigma q_{1i}, \quad (14)$$

σ – дыхательный коэффициент.

Уравнения динамики респираторных газов в смешанной венозной крови замыкают модель транспорта и массообмена газов в организме на дыхательном цикле.

Легко видеть, что состояние равновесия в динамической системе, представленной вышеприведенными уравнениями, наступает при

$$\begin{aligned} G_{1i}(\tau) - q_{1i}(\tau) &= 0, \\ G_{2i}(\tau) + q_{2i}(\tau) &= 0, \\ G_{3i}(\tau) &= 0, \quad i = \overline{1, m}. \end{aligned} \quad (15)$$

Если M – терминальное множество, определяемое соотношениями (15), то задача саморегуляции динамической системы состоит в выведении ее из возмущенного состояния на M за счет выбора управляющих параметров \dot{V} , Q , Q_{ii} , $i = \overline{1, m}$ в области их определения, таких, что доставляют минимум функционалу

$$I = \int_{\tau_0}^T \left(\rho_1 \sum_{t_i} \sigma_{t_i} (G_{1i} - q_{1i})^2 + \rho_2 \sum_{t_i} \sigma_{t_i} (G_{2i} - q_{2i})^2 + \rho_3 \sum_{t_i} \sigma_{t_i} G_{3i}^2 \right) d\tau, \quad (16)$$

где ρ_1 , ρ_2 , ρ_3 – коэффициенты чувствительности целостного организма к недостатку кислорода, гиперкапнии и избытку азота соответственно; σ_{t_i} – структурно-функциональные параметры, которые характеризуют относительную плотность капиллярного русла в тканевом регионе; T – время прогнозирования состояния.

При решении задачи саморегуляции считается, что концентрация Hb и Ht постоянны, так как прогнозировался эффект управления стабилизацией движения динамической системы на сравнительно коротких интервалах времени $(T - \tau_0)$.

Контур авторегуляции под влиянием эритропоза. Данные обследования здоровых людей в лаборатории патофизиологии крови Института гематологии и трансфузиологии АМН Украины позволяют получить недостающие в модели ФСД состояния, определяющие зависимость концентрации гемоглобина и гематокрита от состояния кислородных и углекислотных режимов организма. Перед математической обработкой данных о кислотно-основном состоянии крови, гемодинамики и гемограммы были выделены группы параметров, которые являются производными (зависящими) от параметров, характеризующих состояние организма в математической модели ФСД. Исходя из задачи саморегуляции

ФСД, вентиляция \dot{V} , объемная скорость системного кровотока Q является функциями от $p_{1\bar{v}}, p_{1a}, p_{1A}, p_{2\bar{v}}, p_{2a}, p_{2A}$ и других фазовых переменных. Однако очень важными для построения контура авторегуляции оказались данные о содержании эритропоэтина (epo) в организме, концентрации Hb и Ht . Для выбора наиболее значащих лабораторных данных при определении содержания эритропоэтина применяется метод наименьших квадратов. Вначале все данные по каждому параметру нормализовались делением на максимальное его значение, и определялся коэффициент пропорциональной зависимости

$$epo = k_f \cdot f, \quad (17)$$

где f – нормализованное значение параметра данных гемодинамики, гемограммы или кислотноосновного состояния. В результате были отобраны параметры с наибольшим k_f : $p_{1a}, p_{1\bar{v}}, p_{2a}, p_{2\bar{v}}$. Затем метод наименьших квадратов дал возможность установить регрессионное соотношение

$$epo = a_1 \cdot p_{1a} + a_2 \cdot p_{1\bar{v}} + a_3 \cdot p_{2a} + a_4 \cdot p_{2\bar{v}}, \quad (18)$$

где $a_1 = 0,180552928$; $a_2 = -0,54563859$; $a_3 = -0,052882973$; $a_4 = 0,551511209$.

Аналогично определена зависимость Hb и Ht от epo на массиве лабораторных данных обследования здоровых людей:

$$Hb = b_1 \cdot epo, \quad (19)$$

$$Ht = c_1 \cdot epo, \quad (20)$$

$b_1 = 6,097190346$; $c_1 = 1,946996395$.

Соотношения (18) – (20) вводятся в математическую модель ФСД и, по существу, отражают влияние эритропоэза на состояние динамической системы и его саморегуляцию.

Организация вычислительного эксперимента исследования модели.

Компьютерное моделирование процесса саморегуляции системы дыхания при воздействии на нее возмущающих факторов внешней и/или внутренней среды связано с необходимостью преодоления объективных вычислительных трудностей. Задача саморегуляции – задача оптимального управления нелинейной динамической системой, в которой вектор управления параметров ($\dot{V}, Q, Q_{i\bar{v}}, i = \overline{1, m}$) может иметь высокую размерность. Предлагается, как в [4], провести

декомпозицию задачи управления. Величины \dot{V}, Q , определяются экспериментальным путем, оптимальные значения $Q_{i\bar{v}}, i = \overline{1, m}$, как решения задачи квадратичного программирования: найти

$$\min_{0 \leq Q_{ti} \leq Q_{ti}^{\max}} \sum_{ti} (Q_{ti} - Q_{ti}^*)^2 \quad (21)$$

при ограничениях

$$\sum_{ti} Q_{ti} \leq Q, \quad (22)$$

а в случае, когда распределение системного кровотока осуществляется по гипоксическому стимулу регуляции,

$$Q_{ti}^* = \frac{q_{1_{ti}}}{C_a O_2 - C_{\bar{v}} O_2}, \quad (23)$$

где $C_a O_2$ и $C_{\bar{v}} O_2$ – содержание кислорода соответственно в артериальной и смешанной венозной крови. Если же исследуется распределение кровотока среди органов и тканей по гиперкапническому стимулу, то

$$Q_{ti}^* = \frac{q_{2_{ti}}}{C_{\bar{v}} CO_2 - C_a CO_2}. \quad (24)$$

Задача оптимального управления стабилизации режимов организма – многокритериальная, поэтому можно Q_{ti}^* определить как линейную комбинацию значений, полученных по формулам (23) и (24), коэффициенты в которой отображают предпочтительность стимулов регуляции при теоретических исследованиях процесса регуляции.

Заключение. Включение решений задачи (21)–(22), соотношений (18)–(20) в правые части уравнений транспорта, массопереноса и обмена респираторных газов в организме сводит сложную задачу оптимальной регуляции процесса

дыхания к задаче авторегуляции в условиях, когда \dot{V} и Q определены экспериментальным путем. Результаты вычислительных опытов свидетельствуют об эффективности предложенных моделей для прогнозирования кислородных и углекислотных режимов организма при продолжительных или периодически воздействующих возмущениях окружающей среды.

Ф.Г. Гаращенко, И.И. Лановенко, Н.И. Грабова

ПРО ОДИН МЕХАНІЗМ АВТОРЕГУЛЯЦІЇ ПРЦЕСУ ДИХАННЯ В ОРГАНІЗМІ
ТА ЙОГО МАТЕМАТИЧНУ МОДЕЛЬ

У математичну модель функціональної системи дихання введені співвідношення, що характеризують регуляторний вплив еритропоезу на стабілізацію кисневих та вуглекислотних режимів організму. Співвідношення одержані при обробці лабораторних даних обстеження здорових людей методом найменших квадратів.

F.G. Garaschenko, I.I. Lanovenko, N.I. Grabova

ABOUT ONE MECHANISM OF AUTOREGULATION OF PROCESS OF BREATH IN THE ORGANISM AND ITS MATHEMATICAL MODEL

The parities describing regulatory influence of erythropoiesis on stabilization of oxygen and carbon dioxide modes of an organism are entered into mathematical model of functional system of breath. Parities are received at processing laboratory data of inspection of healthy people by a method of the least squares.

1. *Полинкевич К.Б., Онопчук Ю.Н.* Конфликтные ситуации при регулировании основной функции системы дыхания организма и математические модели их разрешения // *Кибернетика*. – 1986. – № 3. – С.100 – 104.
2. *Вторичная тканевая гипоксия* / Под ред. А.З. Колчинской. – Киев: Наук. думка, 1983. – 320 с.
3. *Биоэкология*. Единое информационное пространство / Под ред. В.И. Гриценко. – Киев: Наук. думка, 2001. – 318 с.
4. *Онопчук Ю.Н., Марченко Д.И., Быць А.В., Семчик Т.А.* Прогнозирование региональных кровотоков и математические методы исследования // *Доп. НАН України*. – 2002. – № 7. – С. 71 – 76.

Получено 04.04.2008