

МОСКОВСКИЙ ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи
УДК 004.942

Голов Андрей Владимирович

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ГАЗОВ**

Специальность 05.13.18 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
к.ф.-м.н., доцент
Симаков Сергей Сергеевич

Москва — 2017

Оглавление

Введение	5
1 Обзор и анализ источников	13
1.1 Модели легких	13
1.2 Модели кровеносной системы	19
1.3 Модели связывания кислорода и углекислого газа в крови	22
1.4 Совместные модели дыхательной и кровеносной систем	23
1.5 Модели регуляции	24
1.6 Модели мышечного метаболизма	25
1.7 Резюме	26
2 Модель дыхательной системы	28
2.1 Математическая формулировка	28
2.1.1 Модель газообмена в проводящей зоне легких	28
2.1.2 Модель переноса кислорода и углекислого газа в легких	33
2.1.3 Усредненная модель легких	34
2.1.4 Модель регуляции дыхания	36
2.1.5 Общая структура OD-1D модели	38
2.1.6 Допущения модели	40
2.2 Численные методы	41
2.2.1 Численная реализация модели движения воздуха	41
2.2.2 Численная реализация модели переноса дыхательных газов	45
2.2.3 Обработка данных компьютерной томографии	46
2.3 Программный комплекс	47
2.4 Резюме	51

3 Модель кровеносной системы и мышечного метаболизма	53
3.1 Математическая формулировка	53
3.1.1 Модель кровеносной системы	53
3.1.2 Модель мышечного метаболизма	58
3.1.3 Общая структура модели	63
3.1.4 Допущения модели	65
3.2 Исследование параметров модели при физической нагрузке	66
3.2.1 Уравнение для лактата	66
3.2.2 Уравнение для кислорода в крови	67
3.2.3 Уравнение для углекислого газа в крови	68
3.3 Численные методы	69
3.3.1 Расчет уравнений переноса в кровеносной системе	69
3.3.2 Совместный расчет уравнений дыхательной и кровеносной систем	71
3.3.3 Идентификация параметров модели мышечного метаболизма	73
3.3.4 Алгоритм определения анаэробного порога	75
3.4 Программный комплекс	79
3.5 Резюме	83
4 Результаты численного моделирования	85
4.1 Проверка адекватности модели дыхательной системы при расчете альвеолярных вентиляции и давления	85
4.2 Эффективность выведения углекислого газа из организма при искусственной вентиляции легких	85
4.3 Моделирование альвеолярного газообмена при патологических рисунках дыхания	88
4.4 Моделирование альвеолярного газообмена при астме	91
4.5 Моделирование минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии	92
4.6 Тестирование алгоритма определения анаэробного порога	94
4.7 Моделирование тестов с возрастающей нагрузкой в спорте	96

4.8 Резюме	103
Выводы	105
Заключение	108
Список литературы	109
Список рисунков	125
Список таблиц	130
Список сокращений и терминов	131
А Параметры дыхательной системы	132
В Параметры кровеносной системы	135
С Графики моделирования тестов с возрастающей нагрузкой . .	136

Введение

Актуальность темы исследования

Глобальный транспорт газов дыхательной и кровеносной системами является одним из основных процессов, связанных с жизнедеятельностью организма человека. Значительные и/или длительные отклонения от нормальных значений концентраций кислорода и углекислого газа в крови могут приводить к существенным патологическим изменениям, вызывающим необратимые последствия: недостаток кислорода (гипоксия и ишемические явления), изменение кислотно-щелочного баланса крови (ацидоз или алкалоз) и др. В условиях изменяющейся внешней среды и внутреннего состояния организма действие его регуляторных систем направлено на поддержание гомеостаза.

Многие типичные изменения рисунка дыхания, такие как периодические и кластерные рисунки, связаны с конкретными заболеваниями и очень хорошо описаны в медицинской литературе. Кроме того, существует другая причина изменения картины дыхания: респираторная дисфункция. В этом случае имеют место хронические или повторяющиеся изменения в характере дыхания, которым нельзя дать конкретный медицинский диагноз, приводящие к жалобам пациентов с совершенно различными симптомами, такими как беспокойство, головокружения, усталость и т.д. В настоящее время не существует золотого стандарта для диагностики таких изменений рисунков дыхания вне их клинического описания. Более того, большинство специалистов по численному моделированию дыхательной системы в своих работах не уделяют особого внимания такого рода патологиям. Также для эффективного решения практических задач необходимо учитывать индивидуальную специфику каждого пациента, при этом возникает дилемма "точность модели/экономичность вычислений".

Наибольшая точность может быть получена с помощью совместного решения трехмерных уравнений Навье-Стокса и уравнений деформируемого твердого тела по геометрии легких на основе данных компьютерной томографии(СТ). Однако, для решения такой задачи обычно требуется вычислительный кластер либо длительное ожидание получения результата. Поэтому разработка моделей, которые с одной стороны максимально персонифицированы, и с другой стороны могут быть запущены на обычных компьютерах, является достаточно актуальной.

Примером применения моделей транспорта дыхательных газов в медицине в условиях изменяющейся внешней среды является искусственная вентиляция легких(ИВЛ). При проведении хирургических операций под анестезией параметры ИВЛ контролируется анестезиологом, который выполняет корректировку параметров по отклонению параметров жизнедеятельности пациента. При такой схеме существует риск пере растяжения легких либо схлопывания альвеолярных объемов. В последнее время появляется большое количество работ, связанных с численным исследованием различных режимов ИВЛ. Одним из сдерживающих факторов в этом направлении является отсутствие достаточно-го объема медицинских данным в открытом доступе. Для данного направления также характерна проблема "точность модели/экономичность вычислений".

Еще одной важной практической областью является моделирование глобаль-ного транспорта дыхательных газов при физической нагрузке. Одним из наи-более эффективных способов повышения спортивного результата является оп-тимизация тренировочного процесса. При этом важно индивидуальное дозиро-вание уровня нагрузки и периодов отдыха. Дозировка достигаемого трениро-вочного воздействия производится тренером обычно опосредованно, на основе задания определенных значений "ключевых" параметров нагрузки: вида при-меняемых упражнений, их интенсивности и продолжительности, числа повто-рений упражнения и т.д. При этом предполагается, что между параметрами задаваемой нагрузки и изменениями тренируемой функции существуют опре-деленные зависимости, на основе которых и становится возможным опосредо-

ванное управление тренировочным эффектом. Математические модели реакции организма на физическую нагрузку, с помощью которых можно рассчитывать тренировочный эффект, либо очень упрощены и позволяют воспроизводить результаты только определенных протоколов нагрузки и не имеют большой прогностической способности, либо наоборот сложны (учитывают большое количество реакции), но очень локальны (подробно описывают процессы в определенной области организма) и не позволяют рассчитывать глобальный эффект. Поэтому критерием применимости моделей на практики является учет основных лимитирующих систем организма, позволяющий воспроизводить реакцию на различные протоколы нагрузки. Другой важной проблемой этой области является возможность идентификации модели по стандартным физиологическим тестам без применения сложного измерительного оборудования.

Цели и задачи:

Целью работы является разработка вычислительных методов расчета глобального транспорта дыхательных газов для исследования состояния организма человека при наличии патологий дыхательных путей (например периодическое и кластерное дыхание, астма), изменении условий внешней среды (например гиперкапния, искусственная вентиляции легких, физическая нагрузка).

Для достижения поставленной цели решаются следующие задачи:

- Разработка вычислительного метода и программного комплекса расчета альвеолярного газообмена с использованием 0D-1D математической модели и данных компьютерной томографии легких пациента
- Поиск оптимальных для пациента параметров искусственной вентиляции легких
- Численное исследование изменений рисунков дыхания и эффективности альвеолярного газообмена при наличии патологий дыхательных путей (периодическое и кластерное дыхание, астма)
- Разработка метода и программного комплекса для определения аэробного и анаэробного порогов

- Разработка модели глобального транспорта газов в организме при физической нагрузке
- Разработка метода и программного комплекса для идентификации параметров модели по экспериментальным данным тестов с возрастающей нагрузкой.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Вычислительный, совместный 0D-1D метод и программный комплекс для расчета альвеолярного газообмена с использованием компьютерной томографии легких, отличающийся от других методов вычислительно-экономичным способомстыковки много-масштабных моделей, позволяющий проводить численные исследования индивидуальных рисунков дыхания при наличии патологий, оптимизации параметров искусственной вентиляции
2. Вычислительный метод и программный комплекс для определения аэробного и анаэробного порогов у спортсменов, позволяющий получать большую точность по сравнению с аналогами за счет одновременного использования нескольких физиологических показателей нагрузочного тестирования и специальной процедуры обработки зашумленных данных. Программный комплекс используется экспертами-физиологами для быстрой и точной обработки данных нагрузочных тестов.
3. Вычислительная метод и программный комплекс для исследования газообмена у спортсменов при физической нагрузке на основе математической модели и результатов натурного эксперимента, отличающийся от аналогов тем, что с одной стороны включает в себя основные лимитирующих физические возможности системы, а с другой стороны содержит небольшое количество параметров, которые могут быть идентифицированы по наиболее распространенным тестам с возрастающей нагрузкой. Программный комплекс может использоваться тренерами для оптимизации дозирования нагрузки.

Научная новизна:

1. Разработан вычислительный, совместный 0D-1D метод расчета альвеолярного газообмена, позволяющий учитывать индивидуальную структуру легких, отличающийся вычислительно-экономичным способомстыковки много-масштабных моделей.
2. Разработан численный метод определения аэробного и анаэробного порогов, позволяющий получать большую точность по сравнению с аналогами за счет одновременного использования нескольких физиологических показателей нагрузочного тестирования и специальной процедуры обработки зашумленных данных
3. Разработана модель глобального газообмена у спортсменов при физической нагрузке, включающая в себя модели основных лимитирующих физические возможности систем: дыхательной, кровеносной, мышечного метаболизма, регуляции дыхания и кровообращения, отличающаяся небольшим количеством параметров, которые могут быть идентифицированы по тестам с возрастающей нагрузкой
4. Разработана методика идентификации параметров модели по данным натурных экспериментов – тестов с возрастающей нагрузкой, отличающаяся от аналогов тем, что идентификация выполнена для более сложной по структуре модели с использованием специальной обработки зашумленных данных и алгоритма глобальной стохастической оптимизации

Научная и практическая значимость:

Подход из алгоритмастыковки 0D и 1D моделей легких может быть использован в других, отличных от рассмотренных в работе, моделях легких.

Разработанный программный комплекс позволяет определять оптимальные параметры искусственной вентиляции на основе персональных СТ-данных легких, а также исследовать изменения рисунка дыхания и эффективности альвеолярного газообмена при наличии различных патологий. Программный ком-

плекс может быть использован для исследования других типов патологий легких.

Метод расчета аэробного и анаэробного порогов, реализованный в виде программного комплекса, используется экспертами-физиологами для быстрой и эффективной обработки данных нагрузочного тестирования.

Составные части комплексной модели реакции организма на физическую нагрузку могут быть интегрированы с другими более подробными моделями (например с 1D моделью гемодинамики).

Вычислительная методика идентификации параметров мышечного метаболизма по результатам нагрузочного тестирования может быть использована спортивными тренерами при оптимизации тренировочного процесса.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты работы были представлены на следующих научных конференциях и семинарах:

- 7-я (2015 г.), 8-я (2016 г.), 9-я (2016 г.) конференции по математическим моделям и численным методам в биоматематике (ИВМ РАН, г. Москва, Россия);
- конференция "Экспериментальная и компьютерная биомедицина"(УрФУ, г.Екатеринбург, 10-12 апреля 2016)
- 57-я (2014), 58-я (2015) научные конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук"(г. Долгопрудный, Московская область, Россия)
- 3-я (2015), 4-я (2016), 5-я (2017) научно-практическая конференция "Инновационные технологии в подготовке спортсменов"(Центр спортивных технологий Москкомспорта, г. Москва)
- семинары "Математические методы и модели в задачах спорта"(Центр спортивных технологий Москкомспорта, г. Москва, Россия, 24 сентября 2015, 14 июня 2016)

Программный комплекс по определению аэробного и анаэробного порогов в настоящее время внедрен и используется специалистами ЦСТИСК Москомспорта.

Поданы заявки на регистрацию программ ЭВМ:

- "Программа расчета глобального транспорта газов в организме человека"
- "Программа расчета аэробного и анаэробного порогов спортсменов по данным нагрузочного тестирования"

Публикации. Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 8 статьях и сборниках трудов конференций [1–8], из которых 2 изданы в журналах, рекомендованных ВАК [2, 3], и 2 присутствуют в международных базах цитирования Web of Science [1, 2].

Личный вклад. В работах [1, 8] автором предложен численный алгоритм стыковки 0D и 1D моделей легких. Выполнена проверка адекватности модели на тестовых задачах. Найдены оптимальные параметры искусственной вентиляции для пациента по СТ-данным. Проведено исследование альвеолярного газообмена при наличии патологий: периодическое и кластерное дыхание, астма.

В работе [2] автором разработана модель биохимии крови, регуляции дыхания и кровообращения. Выполнена проверка корректности модели в сравнении с экспериментальными данными по изменению минутной вентиляции в условиях гипоксии и гиперкапнии.

В работах [3, 5, 6] автором предложен алгоритм определения аэробного и анаэробного порогов по нескольким физиологическим показателям. Выполнено сравнение результатов работы алгоритма с оценками эксперта-физиолога.

В работах [4, 7] автором разработана модель мышечного метаболизма, которая была интегрирована в комплексную модель реакции организма на физическую нагрузку. Было выполнено моделирование и сравнение с экспериментальными данными тестов с возрастающей нагрузкой.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и четырёх приложений. Полный объем диссертации составля-

ет 145 страницу с 67 рисунками и 20 таблицами. Список литературы содержит 137 наименований.

Глава 1

Обзор и анализ источников

1.1 Модели легких

Легкие – жизненно важные органы, ответственные за обмен кислорода и углекислого газа в организме человека и выполняющие дыхательную функцию. Когда легкие расширяются, свежий воздух поступает в их газообменные отделы по системе ветвящихся трубок. Вначале он проходит через трахею, затем через два главных бронха и далее через все более мелкие ветви бронхиального дерева. Вплоть до 16-го ветвления, за которым следуют конечные бронхиолы, единственная функция дыхательных путей состоит в проведении воздуха. После 17-19-го делений образуются дыхательные бронхиолы, в стенках которых уже имеются отдельные альвеолы. После 20-го деления начинаются альвеолярные ходы, плотно окруженные альвеолами. Эта зона легких, выполняющая главным образом функцию газообмена, называется дыхательной зоной. Размер ветвей также очень сильно различается: 1.5 сантиметра составляет радиус на уровне трахеи и порядка нескольких десятков микрометров на уровне альвеолярных ходов [24].

Механика дыхания уже достаточно долго находится в сфере интересов многих исследователей. Основные ее положения были сформулированы еще в середине XIX века. Через 70 лет Роэром был разработан обобщающий количественный подход, который затем был развит и доведен до экспериментальных наблюдений его учениками. Тем не менее, широкое экспериментальное изучение вопроса было начато лишь в начале XX века.

Наиболее простой и универсальный подход к моделированию, основные его положения были сформулированы в середине XX века, связан с однокомпонентным представлением легкого. Легкое представляется в виде резервуара переменного объема, для описание которого используются осредненные механические параметры, такие как сопротивление, эластичность, инерционность [11].

$$C \frac{dP_{in}}{dt} + Q_{out} - Q_{in} = 0 \quad (1.1)$$

$$I \frac{dQ_{out}}{dt} + RQ_{out} + P_{out} - P_{in} = 0 \quad (1.2)$$

где R – сопротивление, C – эластичность, I – инерционность, P_{in} – давление на входе в дыхательные пути, P_{out} – давление на выходе из дыхательных путей, Q_{in} – поток, направленный в дыхательные пути, P_{out} – поток, направленный из дыхательных путей.

Для учета структуры трахейно-бронхиального дерева используются модели, связанные с применением электромеханических аналогий. Для описания легких на основе электромеханических аналогий используются следующие параметры:

а) Сопротивление дыхательных путей, связанное с диссипативными вязкостными эффектами.

$$\Delta P = R \cdot Q \quad (1.3)$$

В случае течения Пуазейля:

$$R_p = \frac{8\mu L}{\pi r_{aw}^4} \quad (1.4)$$

где Q_{in} – длина дыхательных путей, r_{aw} – радиус дыхательных путей, μ – динамическая вязкость воздуха. Данная формула не всегда корректна для верхних дыхательных путей, в которых течение может быть турбулентным. Для учета нелинейных эффектов используется сопротивление в виде [38]:

$$R = \gamma \left(Re \frac{D}{L} \right)^{0.5} R_p \quad (1.5)$$

где D – диаметр дыхательных путей, Re – число Рейнольдса, $\gamma = 0.327$. Число Рейнольдса определяется из выражения:

$$Re = \frac{4\rho |Q|}{\mu\pi D} \quad (1.6)$$

где ρ – плотность воздуха. Для исключения возникновения сингулярности при нулевом потоке выражение может быть преобразовано к виду:

$$R = \begin{cases} \gamma \left(Re \frac{D}{L} \right)^{0.5} R_p; & R \geq R_p \\ R_p; & R < R_p \end{cases} \quad (1.7)$$

Для дифференцирования в $R = R_p$ используется сигма функция:

$$R = \gamma \left(Re \frac{D}{L} \right)^{0.5} \zeta(Re) + (1 - \zeta(Re)) R_p \quad (1.8)$$

где

$$\zeta(Re) = \frac{1}{1 + e^{-k(Re - R_p)}} \quad (1.9)$$

Другой подход для расчета сопротивления состоит в использовании эмпирических соотношений на основе уравнения Роэра [39–41]:

$$\Delta P = K_1 Q + K_2 Q^2 \quad (1.10)$$

б) Эластичность дыхательных путей:

$$\frac{d\Delta P}{dt} = \frac{Q}{C} \quad (1.11)$$

$$C = \frac{2Lr_{aw}^3}{E_{aw}t_{aw}} \quad (1.12)$$

где E_{aw} – эластичность стенки, t_{aw} – толщина стенки, r_{aw} – радиус.

в) Инерционность дыхательных путей:

$$\Delta P = I \frac{dQ}{dt} \quad (1.13)$$

$$I = \frac{L\rho}{\pi r_{aw}^2} \quad (1.14)$$

Влияние данного члена становится значительным при большой чистоте вентиляции.

Таким образом на основе электромеханических аналогий существует четыре типа моделей: R, RC, RLC, вязко-эластичная-RLC. Преимущество данного

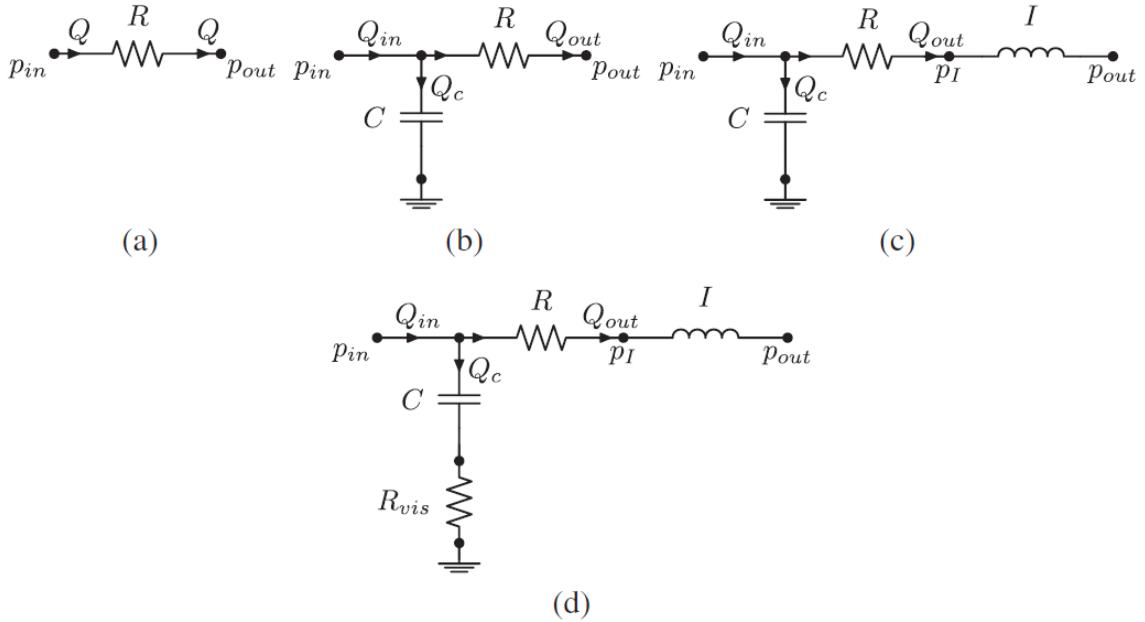


Рисунок 1.1: а) R-модель, б) RC - модель, в) RLC - модель, г) вязко-эластичная-RLC модель

подхода – использование хорошо изученной теории электрических цепей, а также возможность применения в комплексных моделях, которые включают в себя многочисленные подсистемы, как элемент, описывающий работу системы дыхания. Недостаток состоит в том, что повышение степени детализации приводит к значительному усложнению описываемых уравнений. Также данные уравнение при любых модификациях сети следует выводить заново [42].

Параметры моделей на основе электромеханических аналогий, а также других 1D моделей [43–46] могут быть аккуратно подобраны для достижения хорошего соответствия с экспериментальными данными. Однако точный расчет для всех областей трахейно-бронхиального дерева только с использованием 1D моделей не может быть выполнен. Данное ограничение связано с разрешающей способностью изображений компьютерной томографии(СТ). Вместо СТ-данных может быть использована модельная структура трахейно-бронхиального дерева, например [47, 48], с помощью которой можно выполнить расчет во всех областях легких. Недостаток такого метода очевиден-он не является пациенто-ориентированным. Более универсальным является гибридный подход, в котором крупные пути получаются на основе СТ-изображений, а мел-

кие структуры генерируются с помощью специальных алгоритмов заполнения данных [49–52].

Для моделирования динамики мелкой альвеолярной структуры, помимо описанных выше 0-D моделей, популярной является четырехэлементная модель Максвелла [42, 53]:

$$B \frac{d^2 P(t)}{dt^2} + E_2 \frac{dP(t)}{dt} = B_a B \frac{d^2 Q_i}{dt^2} + (E_1 B + E_2 B + E_2 B_a) \frac{dQ_i(t)}{dt} + E_1 E_2 Q_i(t) \quad (1.15)$$

$$P = P_a - P_{pl} \quad (1.16)$$

$$P(w) = (E_{dyn} + jwR_{dyn}) \Delta V_i(w) \quad (1.17)$$

$$\Delta V_i = V_i - V_i^0 \quad (1.18)$$

$$E_{dyn} = \frac{w^2 B^2 (E_1 + E_2) + E_1 E_2^2}{E_2^2 + w^2 B^2} \quad (1.19)$$

$$R_{dyn} = \frac{E_2^2 (B + B_a) + w^2 B_a B^2}{E_2^2 + w^2 B^2} \quad (1.20)$$

Для более детального описания динамики потоков воздуха внутри легких (ак-

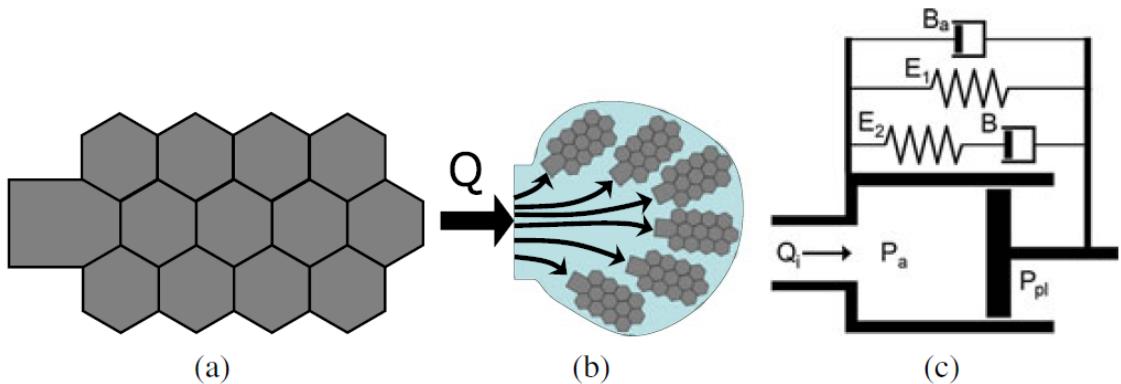


Рисунок 1.2: Четырехэлементная модель Максвелла

туально, например, в задачах расчета эффективности ингаляции различных препаратов) используется классические трехмерные подходы вычислительной гидродинамики (CFD) с использованием уравнений Навье–Стокса либо метода частиц, часто в сочетании с моделями турбулентности. При этом расчетной областью является трехмерная геометрическая модель трахейно-бронхиального дерева (иногда с добавлением геометрии носоглотки), полученная либо из аналитического выражения на основе статистики по большому количеству людей,

либо персонализированная геометрия на основе обработки СТ-данных конкретного человека. Несомненным преимуществом такого подхода является возможность исследования сложных неоднородных потоков внутри легких, а также возможность учета их индивидуальных анатомических особенностей строения. К недостаткам метода относятся сложность построение расчетной сетки (размеры трубок могут отличаться на несколько порядков, и поэтому сложно качественно рассчитывать течение одновременно в больших и малых трубках), большие требования к вычислительным ресурсам [54–60]. Для использова-

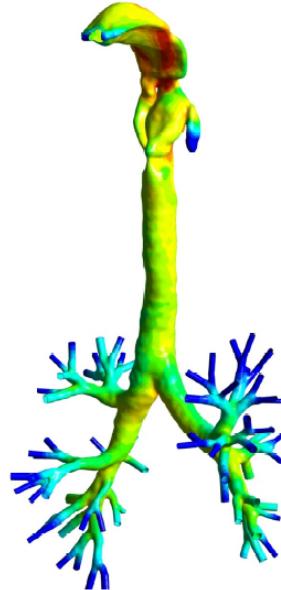


Рисунок 1.3: Модель легких на основе CFD подхода

ния преимуществ одномерных и трехмерных моделей делаются попытки по их объединению, когда для верхних дыхательных путей используется 3D уравнения Навье-Стокса и СТ-геометрия, а мелкие структуры описываются на основе осредненных 0-1D моделей [52, 61–64]. В данном алгоритме расчета возникают проблемы с корректной постановкой граничных условий. Подходы к решению данной проблемы описаны в [52, 61, 62, 64–67]. Для еще более точного расчета 3D-потока, в ряде работ учитывается деформация стенок трахейно-бронхиальных трубок и используется fluid-structure interaction(FSI) подход. Также альвеолярные объемы представляют в виде шариков, деформацию которых под действием потоков воздуха рассчитывают на основе уравнений смещения в упругих, эла-

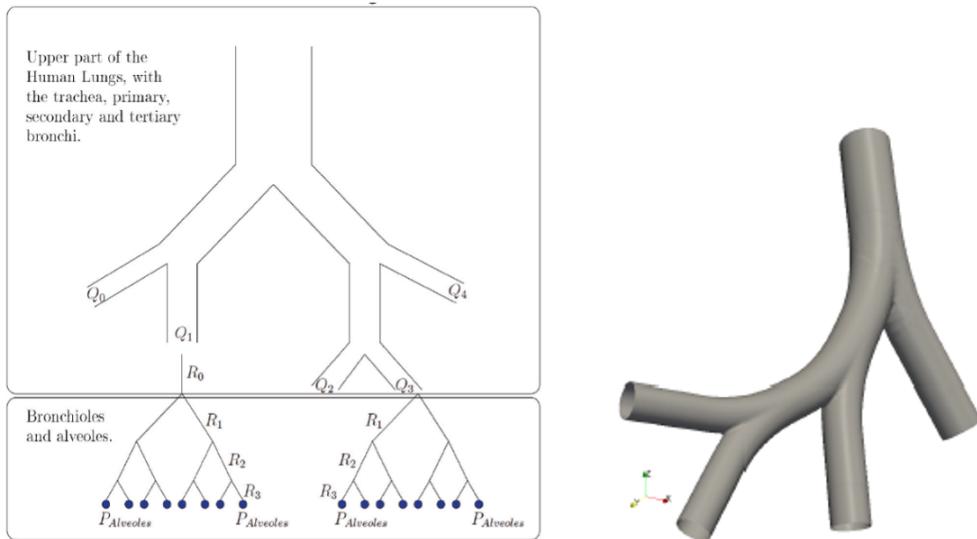


Рисунок 1.4: Гибридная 3D-1D модель

стичных материалах. В этом случае требования к вычислительным ресурсам еще больше возрастают.

Модели дыхательной системы можно классифицировать по размерности пространства. Наиболее точным при расчете верхних дыхательных путей являются 3D модели, в которых решаются уравнения Навье-Стокса и используются модели турбулентности внутри СТ –геометрии легких. К недостаткам данного подхода можно отнести большие затраты вычислительных ресурсов. Для более мелких путей эффективным является применение 1D и 0D подходов, в которых решаются усредненные уравнения для трубок или объемов. Наиболее перспективными сейчас являются гибридные много-масштабные модели.

1.2 Модели кровеносной системы

Для кровеносной системы также применяется метод электромеханической аналогии. При правильном подборе параметров электрической цепи модель дает достаточно точное описание волновых процессов кровотока [108, 109]. Недостатком является неоднозначность соответствия между системой кровеносных сосудов и электрической цепью, а также высокая сложность уравнений при увеличении детализации системы. Модели данного класса могут использоваться как промежуточные длястыковки других моделей разных масштабов. Друг-

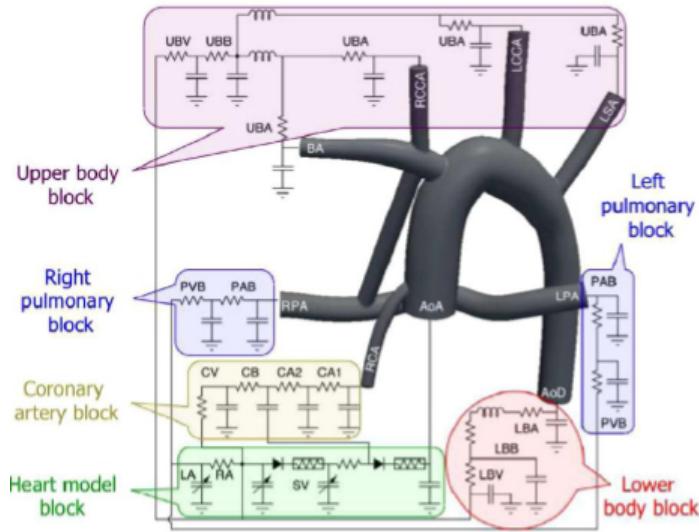


Рисунок 1.5: Детальная 3D-модель аорты, электромеханическая модель оставшейся подсистемы

гой распространенный подход связан с разделением кровеносной системы на отдельные связанные подсистемы (компартменты), соответствующие крупным участкам. При этом для каждого отдельного компартимента может дополнительно решаться своя система уравнений, например связанная с биохимией [98].

Для более детального расчета пульсирующих потоков в кровеносном русле используются одномерные модели на основе уравнений механики сплошных сред для вязкой несжимаемой жидкости на графе тонких эластичных, деформируемых трубок. Обычно используются допущения, что отношение диаметра сосуда к его длине относительно невелико, а поле скорости демонстрирует профиль Пуазейля на каждом поперечном сечении. Гемодинамическая модель замкнутой (глобальной) циркуляции состоит из уравнений одномерной кровотока в отдельных сосудах, связанных граничными условиями в точках соединения сосудов и сердца [99–103].

Основным преимуществом одномерной модели является возможность целиком рассчитывать замкнутую кровеносную систему, состоящую из большого числа сосудов, с использованием незначительного количества компьютерных ресурсов. Недостаток – грубые результаты расчетов. Данную проблему позволяю преодолевать двумерные и трехмерные модели, которые предоставляют возможность достаточно точно рассчитать движение крови в рамках отдельно-

го сосуда, сопряжения сосудов или отдельного участка кровеносной системы. Но в этом случае возникают те же сложности, что и при моделировании дыхательной системы таким способом.

Для детального описания пространственного профиля течения используются двух- и трехмерные уравнения Навье–Стокса. Это дает возможность хорошо изучить многие эффекты, наблюдаемые при движении крови в рамках одного или нескольких соединенных между собой сосудов, например, завихрения потока крови в области стыковки сосудов [104, 105].

Особое внимание уделяется не только рассмотрению уравнений течения крови, но и моделированию стенок сосудов, так как сложность заключается в рассмотрении объединенной модели «стенка сосуда – поток крови». Более подробный обзор этой проблемы может быть найден, например, в [68, 69]. В том числе, делаются попытки построения определяющих соотношений, на основе внутренней микроструктуре стенок сосудов [70]. Современные методики решения данной проблемы также основываются на FSI подходе – совместном решении уравнений Навье–Стокса для крови и уравнений механики твердого деформируемого тела для эластичных сосудов. Развитие и распространение современных высокопроизводительных кластеров дает возможность более активно использовать данный высокоточный подход [106, 107].

Для моделирования работы сердца на сегодняшний день существует несколько метод. В самом простом случае сердце задается как граничное условие, зависящее от времени (аналогично электромеханическому подходу) [110]. В более сложных моделях сердце представляется в виде нескольких резервуаров, соединенных сосудами. Каждый резервуар выбрасывает кровь в соседний при выполнении определенных условиях (наполнение до критического объема или по прошествии определенного промежутка времени) [14].

Подходы к моделированию сердечно-сосудистой системы во многом схожи с теми, что используются при моделировании дыхательной системы и имеют аналогичные преимущества и недостатки. Различия связаны с наличием сердечной мышцы, более сложным, нелинейным поведением стенок сосудов.

1.3 Модели связывания кислорода и углекислого газа в крови

Первым моделью, описывающей связывание кислорода гемоглобином опубликовал Хилл [111]. Он предложил использовать кинетическую реакцию, состоящую из одной стадии, а кривую сатурации описывать уравнением n-го порядка и зависимостью от двух параметров:

$$S_{O_2} = \frac{K_{O_2} P_{O_2}^n}{1 + K_{O_2} P_{O_2}^n} \quad (1.21)$$

где P_{O_2} – парциальное давление кислорода, K_{O_2} – коэффициент Хилла, n – степень Хилла.

Из экспериментальных данных были получены значения $n = 2.7$, $K_{O_2} = 1.39 \cdot 10^{-4} mmHg^{-1}$, при этом сатурация варьируется в пределах 20-98%.

Айдаром [112] была предложена более реалистичная модель, описывающая 4x-стадийную модель кинетики. Уравнение сатурации уже включало в себя четыре параметра. Хорошая точность модели позволила применять ее для анализа экспериментальных данных в широком диапазоне парциальных давлений кислорода.

Винслоу [113] описал модель, позволяющую учитывать влияние на сдвиг кривой диссоциации помимо парциального давления кислорода, парциальные давления углекислого газа pH и концентрацию дифосфонооксипропановой кислоты (DPG).

Кельман [114] разработал алгоритм для расчета концентрации углекислого газа в зависимости от уровня pH, температуры крови, сатурации кислорода. Форстер исследовал скорость реакции преобразования углекислого газа и гемоглобина в карбамино-гемоглобин при различных физиологических условиях.

Хуанг и Геллумс [115] разработали модель конвективно-диффузационного переноса кислорода и углекислого газа в соответствии с кислотно-щелочным равновесием, а также учли эффекты Бора и Холдена (увеличение парциального давления углекислого газа или pH уменьшает сродство кислорода и гемогло-

бина, увеличение парциального давления кислорода уменьшает сродство углекислого газа и гемоглобина).

Для комплексного учета всех основных факторов на сатурацию кислорода и углекислого газа часто используются полуэмпирические модели [71–73]. Наиболее полная модель и строгая модель с точки зрения химической кинетики описана в работах Даша [116].

Если необходимо учесть влияние буферных систем крови на уровень рН, то распространенной является модель [74].

Взаимодействие кислорода и углекислого газа с кровью является достаточно сложным и включает в себя большое количество реакций. Подробное описание всех процессов значительно усложняет модель. При расчете глобального переноса обычно рассматриваются ключевые для задачи реакции либо используются некоторые эмпирические соотношения.

1.4 Совместные модели дыхательной и кровеносной систем

Математические модели для совместного моделирования дыхательной и кровеносных систем активно разрабатывались с середины 20го века [75, 76]. С того момента было предложено большое количество работ применительно к различным областям исследования. Например, теория управления [76–84], анализ чувствительности и оценки параметров [86–88], изучение патологий [90] и пациенто-ориентированное моделирование [91–93]. В работе [94] описана модель дыхательной и кровеносной системы, включавшая в себя кривые диссоциации кислорода и углекислого газа, а также механизмы регуляции. В данной модели используется достаточно простое представление каждой отдельной подсистемы. Аналогично, в [89] рассматривается реакция организма при воздействии гиперкапнии основываясь на модели [85, 92]. Некоторые модели описывают влияние легочной механики на гемодинамику [95–97]. Достаточно всеобъемлющая модель описана в [98], которая основывается на усредненной модели подотделов

дыхательной и кровеносной систем и включает в себя тканевый метаболизм, диссоциацию кислорода и углекислого газа.

Совместные модели дыхательной и кровеносной систем обычно используются для описания глобальных процессов в организме. В большинстве случаев применяются усредненные модели. В зависимости от решаемой практической задачи, детализации подвергаются отдельные подсистемы.

1.5 Модели регуляции

Описании контроля дыхания с использованием теории управления было выполнено в работах Грея [77] и Дефареса [131]. Кху и соавторы [132] предложили общую модель, учитывающую нелинейность регулятора дыхания. Модель была специально разработана для исследования устойчивости системы, и она способна учитывать несколько видов периодического дыхания, вызванного нестабильностью дыхательного контроля: в нормальном состоянии во время сна и при сильном воздействии на большой высоте, у спящих детей и у пациентов с сердечно-сосудистыми или неврологическими отклонениями. Первая же общая модель была предложена Гродинсом [76] и соавторами. Модель учитывала регуляторную функцию, зависящую от парциального давления кислорода и углекислого газа. Данная модель хорошо работает с точки зрения воспроизведения отклика на нормальные условия, а также гипоксии на уровне моря, гипоксии на высоте и метаболического ацидоза:

$$V_A = 1.138C_H^{CSF} + 1.154C_H^a + 23.6 \cdot 10^{-9}(104 - P_{O_2}^a)^{4.9} \quad (1.22)$$

Урсино и соавторы предложили модель [79, 80], учитывающую отдельный вклад центральных и периферических рецепторов:

$$V_A = V_P + V_C + V_0 \quad (1.23)$$

$$\begin{aligned} \tau_p \frac{dV_P(t)}{dt} + V_P(t) &= -G_N \cdot C_{a,O_2}(t-T) \cdot P_{a,CO_2}(t-T) - \\ &- G_{pO_2} \cdot C_{a,O_2}(t-T) + G_{pCO_2} \cdot P_{a,CO_2}(t-T) + K_1 \end{aligned} \quad (1.24)$$

$$\tau_c \frac{dV_C(t)}{dt} + V_C(t) = \phi(P_{m,CO_2}(t - T)) \quad (1.25)$$

$$\phi(P_{m,CO_2}) = \begin{cases} 0.23 \cdot (P_{m,CO_2} - P_{m,CO_2,0})V_0 & x \leq 48.62 \\ [0.38 \cdot (P_{m,CO_2} - P_{m,CO_2,0}) - 0.55]V_0 & x > 48.62 \end{cases}, \quad (1.26)$$

Модель может быть использована для определения роли каждого фактора в регуляции дыхания. Топор и др. [27] использовал схожий подход с учетом отдельного вклада различных хеморецепторов. .

Большинство моделей регуляции являются полуэмпирическими, содержат много коэффициентов и могут сильно отличаться по структуре, но зависят от одних и тех же физиологических параметров.

1.6 Модели мышечного метаболизма

Большинство моделей содержит два-три отдела [33]. Но возможны вариации. Например, Кабрера [133] в своих моделях выделяют сердце как отдельную часть в системе потребления лактата. Общий вид для уравнения баланса масс для данных моделей часто имеет такой вид:

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = P_i - U_i + Q_i(C_a - Ci) \quad (1.27)$$

где $i = (o - \text{другие органы}, m - \text{работающие мышцы}, a - \text{артериальная кровь})$; Q_i – кровоток в соответствующем отделе; V_i – объем соответствующего отдела; P_i, U_i – коэффициенты производства и утилизации лактата, зависящие от уровня физической нагрузки.

Наиболее подробно уравнения химических реакций при выполнении физической работы описаны в работе Лай [136]. Однако даже в такой подробной модели все равно используются эвристические соотношения, что еще подтверждает практические сложности, с которыми сталкиваются исследователи.

Часть моделей, описывающих динамику изменения концентрации лактата в период восстановления можно объединить в одну группу, так как в их основе лежит би-экспоненциальный закон [34–37].

Также можно выделить группу моделей, в которых устанавливается, как выполнение упражнений влияет на изменение концентрации лактата. Так в своей работе Хуббард [135] предположил, что одно и то же количество лактата будет утилизировано организмом гораздо быстрее, когда человек выполняет упражнения, чем когда он находится в состоянии покоя. Причём уровень как производства лактата, так и его утилизации при выполнении упражнений выше, чем в состоянии покоя, даже при умеренных нагрузках. Хотя при умеренных нагрузках не будет существенной разницы между произведённым и утилизированным количеством лактата, поэтому концентрация лактата будет примерно равна концентрации в состоянии покоя или же будет чуть больше [134].

В настоящее время расчет изменения концентрации лактата в крови при физической нагрузке очень сложен, т.к. не до конца изучены все физиологические механизмы, поэтому практически все модели используют некоторые эвристики.

1.7 Резюме

- Модели дыхательной системы можно классифицировать по размерности пространства. Наиболее точным при расчете верхних дыхательных путей являются 3D модели, в которых решаются уравнения Навье-Стокса и используются модели турбулентности внутри СТ —геометрии легких. К недостаткам данного подхода можно отнести большие затраты вычислительных ресурсов. Для более мелких путей эффективным является применение 1D и 0D подходов, в которых решаются усредненные уравнения для трубок или объемов. Наиболее перспективными сейчас являются гибридные многомасштабные модели.
- Подходы к моделированию сердечно-сосудистой системы во многом схожи с теми, что используются при моделировании дыхательной системы и имеют аналогичные преимущества и недостатки. Различия связаны с наличием сердечной мышцы, более сложным, нелинейным поведением стенок сосудов.

- Взаимодействие кислорода и углекислого газа с кровью является достаточно сложным и включает в себя большое количество реакций. Подробное описание всех процессов значительно усложняет модель. При расчете глобального переноса обычно рассматриваются ключевые для задачи реакции либо используются некоторые эмпирические соотношения.
- Совместные модели дыхательной и кровеносной систем обычно используются для описания глобальных процессов в организме. В большинстве случаев применяются усредненные модели. В зависимости от решаемой практической задачи, детализации подвергаются отдельные подсистемы.
- Большинство моделей регуляции являются полуэмпирическими, содержат много коэффициентов и могут сильно отличаться по структуре, но зависят от одних и тех же физиологических параметров.
- В настоящее время расчет изменения концентрации лактата в крови при физической нагрузке очень сложен, т.к. не до конца изучены все физиологические механизмы, поэтому практически все модели используют некоторые эвристики.

Глава 2

Модель дыхательной системы

2.1 Математическая формулировка

Воздушные пути образуют ветвящиеся структуры, обеспечивающие максимальную площадь контакта между воздухом и кровью, что создает благоприятные условия для диффузии газов между этими двумя средами. Воздух распространяется по системе воздушных путей с деформируемыми стенками, которые ответвляются от трахеи, образуя дихотомическую структуру. Альвеолы, альвеолярные ходы и дыхательные бронхиолы образуют дыхательную и переходную зону, которая составляет до 95 % от суммарного объема легких.

Для моделирования газообмена в легких, была выполнена декомпозиция их структуры на проводящую зону (первые 4е поколения) и альвеолярные компоненты (8 компонент), каждая из которых осредняет альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы.

2.1.1 Модель газообмена в проводящей зоне легких

Параметры(топология, длина и диаметры бронхиальных трубок) 1D сетевой структуры легких были получены из 3D структуры трахейно-бронхиального дерева, которая была построена на основе анонимизированных данных компьютерной томографии легких.

Поток воздуха в трахее и бронхиальных трубках проводящей зоны легких моделируется при помощи 1D динамической модели движения несжимаемой жидкости в системе эластичных трубок в предположении о малой величине отношения диаметра к длине для каждой отдельной трубки, что позволило

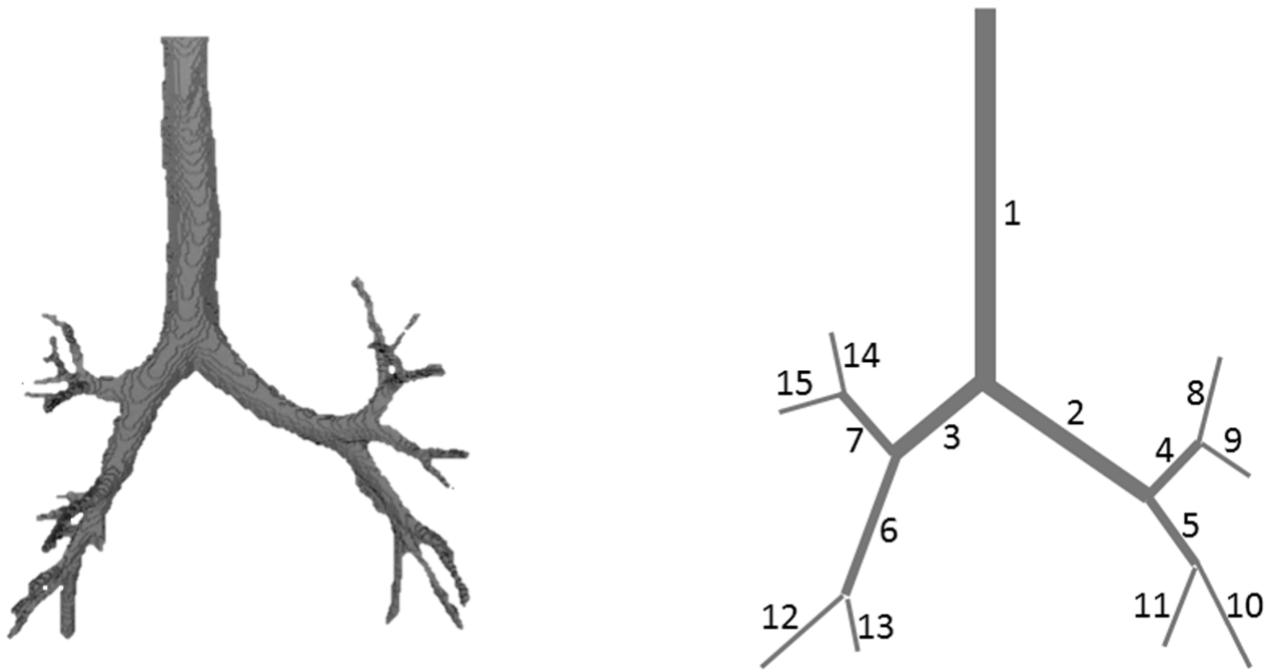


Рисунок 2.1: 3D сегментация индивидуальных СТ-данных трахейно-бронхиальной трубы и 1D сетевая структура на основе 3D сегментации

считать линейную скорость и давление осредненными по поперечному сечению величинами, зависящими только от координаты вдоль трубы. Поток в каждой трубке описывается с помощью уравнения сохранения масс и импульса [25, 100]:

$$\frac{\partial S_k}{\partial t} + \frac{\partial (S_k u_k)}{\partial x} = 0, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial u_k}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u_k^2}{2} + \frac{p_k(S_k)}{\rho} \right) = 0, \quad (2.2)$$

где t – время; x – координата вдоль трубы; k – индекс бронхиальной трубы; ρ – плотность воздуха в бронхиальных трубках (принималась за константу); S_k – площадь поперечного сечения трубы; $u_k(t, x)$ – линейная скорость потока воздуха, осредненная по площади поперечного сечения $S_k(t, x)$; $p_k(S_k)$ – плотность газа в бронхиальных трубках.

Считалось, что внутри трубок отсутствуют стоки и источники газа, а также не рассматривалось трение об стенки, гравитация и другие силы. Эластичные свойства стенок дыхательных трубок связаны с площадью поперечного сечения с помощью линейной зависимости в «уравнении состояния»:

$$p_k(S_k) = \rho_w c_{0k}^2 \left(\frac{S_k}{S_{0k}} - 1 \right), \quad (2.3)$$

где ρ_w – плотность материала бронхиальных трубок; S_{0k} – площадь поперечного сечения бронхиальной трубы в состоянии равновесия; c_{0k} – скорость распространения малых возмущений в материале стенок бронхиальных трубок.

Линейная зависимость была выбрана на основе анатомических свойств стенок бронхиальных трубок [25].

В соответствии с анатомическими параметрами трахейно-бронхиального дерева считалось, что все бифуркции трахейных трубок имеют дихотомическую структуру: всегда состоят из одной входящей бронхиальной трубы k_1^n и двух исходящих бронхиальных трубок $k_{2,3}^n$. Границные условия в точкестыковки с индексом m бронхиальных трубок с индексами k_1^n, k_2^n, k_3^n определяются на основе закона сохранения массы и уравнения Бернулли (разница гравитационных потенциалов незначительна):

$$S_{k_1^n}(t, L_{k_1^n}) u_{k_1^n}(t, L_{k_1^n}) = S_{k_2^n}(t, 0) u_{k_2^n}(t, 0) + S_{k_3^n}(t, 0) u_{k_3^n}(t, 0), \quad (2.4)$$

$$\frac{p_{k_i}(S_{k_i}(t, \tilde{x}_{k_i}))}{\rho} + \frac{u_{k_i}^2(t, \tilde{x}_{k_i})}{2} = I_m(t), \quad i = 1 \div 3, \quad (2.5)$$

где $\tilde{x}_k = L_k$ – для входящих бронхиальных трубок; $\tilde{x}_k = 0$ – для исходящих бронхиальных трубок, L_k – длина бронхиальной трубы, $I_n(t)$ – инвариант потока.

В области входа потока газа в носоглотку используется граничное условие – постоянное давление, равное атмосферному p_{atm} давлению.

$$p_1(S_1(t, 0)) = p_{atm} = const. \quad (2.6)$$

В соответствии с уравнением (2.3), это условие эквивалентно постоянной площади поперечного сечения трубы.

Границные условия в областистыковки альвеолярных объемов и бронхиальных трубок основаны на уравнениях сохранения массы и равенства давлений:

$$\frac{dV_{ak}}{dt} = S_k(t, L_k) u_k(t, L_k), \quad (2.7)$$

$$p_{ak} = p_k(t, L_k). \quad (2.8)$$

Поскольку нижние дыхательные пути состоят из сильно разветвленной сети мелких альвеолярных объемов. Для математического описания движения воздуха использовалась модель, основанная на однокомпонентном представлении легкого, в которой суммарная масса легких и грудной клетки считается распределенной по поверхности резервуаров переменного объема, каждый из которых соединяется с одной трубкой из последнего поколения трахейно-бронхиального дерева. Механические свойства данных резервуаров определяются интегральными характеристиками:

$$R_a^k \frac{dV_a^k}{dt} + E_a^k (V_a^k - V_{0a}^k) = p_a^k - p_{pl}(t), \quad (2.9)$$

$$V_{0a}^k = \frac{d_k^2}{\sum_{j=8}^{15} d_j^2} V_0^{tot} \quad (2.10)$$

где k – индекс альвеолярного компонента (соответствует индексу связанной терминальной бронхиальной трубкой), V_a^k – объем альвеолярного компонента; V_{0a}^k – объем альвеолярного компонента в не напряженном состоянии; R_a^k – эффективное гидравлическое сопротивление; E_a^k – эффективная эластичность; p_a^k – давление внутри альвеолярного компонента; $p_{pl}(t)$ – плевральное давление со стороны дыхательной мускулатуры, которое определяется из параметров дыхания; V_0^{tot} – суммарный объем легких в не напряженном состоянии.

В случае нормального дыхания плевральное давление определяется синусоидальной зависимостью:

$$p_{pl}(t) = p_g \sin(\nu t), \quad (2.11)$$

где ν – чистота дыхания; p_g – амплитуда плеврального давления со стороны дыхательной мускулатуры. Предполагалось, что материал альвеолярных компонент линейно-упругий, таким образом E_a^k – постоянная. Эффективное гидравлическое сопротивление R_a^k оценивалось на основе закона Пуазейля для трубы:

$$R_a = \frac{8\eta l_{ef}}{\pi r_{ef}^4}, \quad (2.12)$$

где эффективные длины l_{ef} и радиус r_{ef} могут быть оценены на основе равенства объемов у соответствующих сферы и цилиндра:

$$V_a \approx \pi r_{ef}^2 l_{ef} \approx \frac{4\pi r_{ef}^3}{3}. \quad (2.13)$$

В итоге, уравнение (2.13) упрощается до выражения:

$$R_a = \frac{128\eta}{9\pi^2 V_a} \quad (2.14)$$

и подставляется в уравнение (2.9).

Границные условия в точках бифуркаций бронхиальных трубок уравнения (2.4), (2.5), в области входа потока газа в носоглотку уравнения (2.6), а также в точках соединения с соответствующими альвеолярными компонентами уравнения (2.7)-(2.11) могут быть дополнены условиями совместности вдоль характеристик системы гиперболических уравнений (2.1), (2.2), выходящих из области интегрирования [25, 100]. Используя обозначения

$$V_k = \begin{pmatrix} S_k \\ u_k \end{pmatrix}, F(V_k) = \begin{pmatrix} S_k u_k \\ \frac{u_k^2}{2} + \frac{p_k(S_k)}{\rho} \end{pmatrix}, \quad (2.15)$$

можно переписать уравнения (2.1), (2.2) в дивергентной форме:

$$\frac{\partial V_k}{\partial t} + \frac{\partial F(V_k)}{\partial x} = 0 \quad (2.16)$$

Собственные значения λ_k и левые собственные вектора w_k матрицы Якоби $A_k = \frac{\partial F_k}{\partial V_k} = \left\{ \frac{\partial F_{ki}}{\partial V_{kj}} \right\}_{i,j=1}^2$:

$$\lambda_{ki} = u_k + (-1)^i \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}} = u_k + (-1)^i c_{0k} \sqrt{\frac{S_k}{S_{0k}}}, i = 1, 2, \quad (2.17)$$

$$w_{ki} = \begin{pmatrix} \sqrt{\frac{1}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}} \\ (-1)^i \sqrt{S_k} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{c_{0k}}{\sqrt{S_{0k}}} \\ (-1)^i \sqrt{S_k} \end{pmatrix}, i = 1, 2. \quad (2.18)$$

Уравнения условий совместности (2.1), (2.2) вдоль характеристик:

$$w_{ki} \cdot \left(\frac{dV_k}{dt} \right)_i = w_{ki} \cdot \left(\frac{\partial V_k}{\partial t} + \lambda_{ki} \frac{\partial V_k}{\partial x} \right) = 0, i = 1, 2 \quad (2.19)$$

В случае дыхательной механики как для нормальных, так и патологических условий выполнено неравенство $|u_k| < c_{0k} \sqrt{\frac{S_k}{S_{0k}}}$, а также существует одно отрицательное и одно положительное собственное значение, одна входящая и одна выходящая характеристика на входе и выходе каждой бронхиальной трубы. Каждый набор граничных условий, описанный выше, должен быть связан с уравнением (2.19) для каждой входящей и выходящей трубы. Для входящей трубы должно использоваться положительное собственное значение ($i = 2$, положительный наклон), для исходящей трубы должно использоваться отрицательное собственное значение ($i = 1$, отрицательный наклон).

2.1.2 Модель переноса кислорода и углекислого газа в легких

Транспорт кислорода и углекислого газа в легких описывается 1D уравнением конвективно-диффузионного переноса:

$$\frac{\partial C_{k,m}}{\partial t} + u_k \frac{\partial C_{k,m}}{\partial x} = 0 \quad (2.20)$$

где m – индекс вещества; $C_{k,m}$ – доля(концентрация) вещества m в k бронхиальной трубке, D_m – коэффициент диффузии вещества m .

Границные условия в точках бифуркаций бронхиальных трубок определяются из условий сохранения массы:

$$\begin{aligned} C_{k_1^p,m}(t, L_{k_1^p}) S_{k_1^p}(t, L_{k_1^p}) u_{k_1^p}(t, L_{k_1^p}) = \\ = C_{k_2^p,m}(t, 0) S_{k_2^p}(t, 0) u_{k_2^p}(t, 0) + C_{k_3^p,m}(t, 0) S_{k_3^p}(t, 0) u_{k_3^p}(t, 0) \end{aligned} \quad (2.21)$$

При этом использовалось предположение о пространственной малости области стыковок и как следствие малости вклада диффузионного члена.

Если $u_{k_j^p}(t, \tilde{x}_{k_j^p}) > 0$, то $C_{k_j^p,m}$ определяется из уравнения (2.20) вдоль выходящей характеристики. Если $u_{k_j^p}(t, \tilde{x}_{k_j^p}) < 0$, то

$$C_{k_j^p,m}(t, \tilde{x}_{k_j^p}) = C_{p,m}^{node}, \quad (2.22)$$

где $C_{p,m}^{node}$ – концентрация в p точке бифуркации бронхиальных трубок, которая определяется из уравнения (2.21). Границные условия на входе в носоглотку во

время вдоха ($u_1(t,0) > 0$) определяются из условий:

$$C_{1,O_2}(t,0) = C_{O_2}^{atm}, C_{1,CO_2}(t,0) = C_{CO_2}^{atm}, \quad (2.23)$$

или из уравнения (2.20) в случае $u_1(t,0) < 0$ (выдох).

На выходе из терминальных бронхиальных трубок концентрация $C_{k,m}(t,L_k)$ определяется из выражения (2.20), если $u_k(t,L_k) > 0$ или вычисляется совместно с моделью газообмена между альвеолярным компонентом и кровеносной системой:

$$C_{k,m}(t,L_k) = C_{a,m}^k, \text{ если } u_k(t,L_k) < 0$$

$$\frac{d(C_{a,m}^k V_a^k)}{dt} = C_{k,m} S_k(t,L_k) u_k(t,L_k) + D_m S_a^k (C_m^b - C_{a,m}^k), \quad (2.24)$$

$$\frac{dC_m^b}{dt} = \frac{Q_m^b}{V^b} + D_m \sum_k \frac{S_a^k}{V^b} (C_{a,m}^k - C_m^b), \quad (2.25)$$

где k – набор индексов альвеолярных компонент (в данной работе $k = 8, \dots, 15$); $C_{a,m}^k$ – концентрация m вещества в k альвеолярном компоненте; D_m – коэффициент диффузии m вещества между альвеолярным компонентом и кровеносной системой; C_m^b – концентрация m вещества в кровеносной системе; Q_m^b – сток или источник m вещества, соответствующий физиологическим данным в организме; V^b – полный объем крови в организме человека; S_a^k – эффективная площадь поверхности альвеолярного компонента, которая определяется из выражения:

$$S_a^k = \sqrt[3]{36\pi (V_a^k)^2}. \quad (2.26)$$

2.1.3 Усредненная модель легких

Для ряда практических задач не требуется очень детальное описание воздушных потоков в легких, а необходимо воспроизвести только общую интегральную динамику. Для данных задач использовалась усредненная модель, для которой можно получить аналитическое решение. Для реализации модели необходимо минимальное количество вычислительных ресурсов. Уравнение

динамики объема легких в линейном приближении:

$$R \frac{dV}{dt} + E(V - V_0) = P_g \sin wt, \quad (2.27)$$

где R — сопротивление дыхательных путей, E — эластичность легких, V_0 — объем резервуара в не напряженном состоянии, w — частота дыхания, P_g — плевральное давление, t — время.

Дифференциальное уравнение (2.27) имеет аналитическое решение, состоящее из постоянной, синусоидальной и экспоненциально затухающей компонент:

$$V(t) = V_0 + \frac{P_g}{R\sqrt{\lambda^2 + w^2}} \sin \left(wt - \arctg \frac{w}{\lambda} \right) + \frac{P_g w}{R(\lambda^2 + w^2)} e^{-\lambda t}, \lambda = \frac{E}{R}. \quad (2.28)$$

Из (2.28) в частности следует, что в установившемся квазипериодическом режиме дыхательный объем V_T определяется выражением:

$$V_T = \frac{2P_g}{R\sqrt{\lambda^2 + w^2}}. \quad (2.29)$$

Далее предполагается, что газообмен между кровеносной системой и легкими происходит за счет диффузии и пропорционален разности парциальных давлений дыхательных газов. Концентрация O_2 и CO_2 в легочном отделе кровеносной системы определяется из уравнения:

$$\frac{d(C_i V)}{dt} = Q_i + D_i S (P_i - P_{i,b}), \quad (2.30)$$

$$Q_i = \begin{cases} C_i^{air} \frac{dV}{dt}, & \frac{dV}{dt} \geq 0 \\ C_i \frac{dV}{dt}, & \frac{dV}{dt} < 0 \end{cases}, \quad (2.31)$$

$$S = \sqrt[3]{36\pi (V)^2} \quad (2.32)$$

где C_i — концентрация i -го вещества в легких, C_i^{air} — концентрация i -го вещества в атмосфере, D_i — коэффициент диффузии между легкими и кровью для i -ого вещества, P_i — парциальное давление i -го вещества в легких, $P_{i,b}$ — парциальное давление i -го вещества в крови, S — площадь поверхности контакта между легкими и кровеносной системой.

2.1.4 Модель регуляции дыхания

Значительные и/или длительные отклонения от нормальных значений концентраций O_2 и CO_2 в артериальной и венозной крови могут приводить к существенным патологическим изменениям, таким, как недостаток кислорода (гипоксия и ишемические явления), изменение кислотно-щелочного баланса крови (ацидоз или алкалоз) и др. При значительных и/или длительных отклонения эти и другие процессы могут стать необратимыми. В условиях меняющейся внешней среды и внутреннего состояния организма действие его регуляторных систем направлено на поддержание гомеостаза — сохранение нормальных значений различных показателей. Основным фактором, определяющим активность респираторной функции, считается отклонение парциальных давлений O_2 и CO_2 в крови, вызывающих активацию соответствующих рецепторов нервной системы. При этом отдельно выделяется функция рецепторов спинномозгового отдела (центральные хеморецепторы) и синуса сонной артерии (периферические хеморецепторы). Среди других механизмов управления респираторной активностью выделяют прогностическую подстройку на основе текущего состояния (например, уровня физической нагрузки) [9].

Действие центральных и периферических хеморецепторы различны. Центральные хеморецепторы активируются при отклонении парциального давления CO_2 в спинномозговой жидкости и церебральном отделе кровообращения. Периферические хеморецепторы активируются при отклонении парциальных давлений O_2 и CO_2 в области дуги аорты и синуса сонной артерии [28].

Вклады центральных и периферических хеморецепторов считаются независимыми друг от друга. Регуляция минутной вентиляции:

$$V_E = V_{SS} + (V_C + V_P) \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right), \quad (2.33)$$

где V_E — минутная вентиляция легких, V_{SS} — минутная вентиляция легких в норме, V_C — регуляторный вклад центральных хеморецепторов, V_P — регуляторный вклад периферических хеморецепторов, τ — параметр времени установления нового значения вентиляции. Активность центральных хеморецепторов

определяется отклонением парциального давления CO_2 от условно нормального значения [28]:

$$V_C = K_{cCO_2} (P_{cCO_2} - T_{cCO_2}), V_C \geq 0, \quad (2.34)$$

где P_{cCO_2} — парциальное давление CO_2 в отделе центральных хеморецепторов, T_{cCO_2} — условно нормальное значение парциального давления CO_2 в отделе центральных хеморецепторов, K_{cCO_2} — коэффициент пропорциональности.

Регуляция минутной вентиляции периферическими хеморецепторами линейно зависит от парциального давления CO_2 , и обратно пропорциональна гипоксическому воздействию (снижению парциального давления O_2). Однако, дыхательная реакция на острую гипоксию имеет двухфазный характер: с одной стороны, снижение величины парциального давления O_2 приводит к повышению вентиляции, с другой стороны это приводит к повышенному вымыванию CO_2 и, как следствие, к снижению гиперкапнического стимула с соответствующим снижением вентиляции. Данный эффект эмпирически описан в [28] в виде:

$$V_P = K_{pCO_2} (P_{pCO_2} - T_{pCO_2}) + \left(\frac{570}{P_{pO_2} - 26.2} - 8.05 \right) F(P_{pCO_2}), V_P \geq 0, \quad (2.35)$$

$$F(P_{pCO_2}) = \begin{cases} \left(5 - 4N_{pCO_2}^4 \right)^{-1}, & N_{pCO_2} \leq 1 \\ N_{pCO_2}^3, & N_{pCO_2} > 1 \end{cases}, N_{pCO_2} = \frac{P_{pCO_2}}{P_{pCO_2}^0}, \quad (2.36)$$

где T_{pCO_2} — условно нормальное значение парциального давления CO_2 в отделе периферических хеморецепторов, K_{pCO_2} — коэффициент пропорциональности, P_{pO_2} , P_{pCO_2} — значения парциальных давлений O_2 и CO_2 в отделе периферических хеморецепторов, $P_{pCO_2}^0$ — референтное значение парциального давления CO_2 в отделе периферических хеморецепторов в норме.

Минутная вентиляция легких зависит от дыхательного объема и количества дыхательных циклов в минуту:

$$V_E = nV_T, \quad (2.37)$$

где n — количество дыхательных циклов в минуту, V_T — дыхательный объем. Таким образом, одинаковые значения минутной вентиляции легких могут быть получены при различных значениях дыхательного объема и количестве дыхательных циклов в минуту.

Лабораторные исследования показали, что незначительное увеличение минутной вентиляции ($V_E \leq V_{E,T}$) обеспечивается организмом за счет увеличения дыхательного объема. Частота дыхания при этом остается постоянной. При заметных отклонениях состава крови, приводящих к условию $V_E > V_{E,T}$, компенсаторные возможности за счет дыхательного объема достигают предела и минутная вентиляция увеличивается как за счет изменения дыхательного объема, так и за счет частоты дыхания [9]:

$$\begin{cases} n = n_0, V_T = \frac{V_E}{n_0}; & V_E \leq V_{E,T} \\ V_T = \alpha V_E^\beta, n = \frac{V_E}{V_T}; & V_E > V_{E,T} \end{cases}, \quad (2.38)$$

где n_0 — частота дыхательных циклов в минуту в норме, $V_{E,T}$ — пороговое значение минутной вентиляции, α и β — постоянные коэффициенты.

Значение констант модели регуляции дыхательного объема приведены в таблице A.3.

2.1.5 Общая структура OD-1D модели

Поток воздуха в верхних дыхательных путях описываются уравнениями сохранения массы и импульса в каждой отдельной трубке (2.1),(2.2):

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_k}{\partial t} + \frac{\partial (S_k u_k)}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial u_k}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u_k^2}{2} + \frac{p_k(S_k)}{\rho} \right) &= 0 \end{aligned}$$

Система дополняется "уравнением состояния" (2.3):

$$p_k(S_k) = \rho_w c_{0k}^2 \left(\frac{S_k}{S_{0k}} - 1 \right)$$

Граничное условие в области входа потока газа в носоглотку (2.6):

$$p_1(S_1(t,0)) = p_{atm} = const.$$

Граничные условия в точке стыковки бронхиальных трубок определяются из закона сохранения массы и уравнения Бернулли (2.4), (2.5):

$$\begin{aligned} S_{k_1^n}(t, L_{k_1^n}) u_{k_1^n}(t, L_{k_1^n}) &= S_{k_2^n}(t, 0) u_{k_2^n}(t, 0) + S_{k_3^n}(t, 0) u_{k_3^n}(t, 0) \\ \frac{p_{k_i}(S_{k_i}(t, \tilde{x}_{k_i}))}{\rho} + \frac{u_{k_i}^2(t, \tilde{x}_{k_i})}{2} &= I_m(t), \quad i = 1 \div 3 \end{aligned}$$

Движение воздуха в переходной зоне описывается интегральной моделью для каждого альвеолярного объема (2.9), (2.10):

$$\begin{aligned} \frac{128\eta}{9\pi^2 V_a^k} \frac{dV_a^k}{dt} + E_a^k(V_a^k - V_{0a}^k) &= p_a^k - p_{pl}(t) \\ V_{0a}^k &= \frac{d_k^2}{\sum_{j=8}^{15} d_j^2} V_0^{tot} \end{aligned}$$

Граничные условия в области стыковки альвеолярных объемов и бронхиальных трубок определяются из уравнений сохранения массы и равенства давлений (2.7), (2.8):

$$\begin{aligned} \frac{dV_{ak}}{dt} &= S_k(t, L_k) u_k(t, L_k) \\ p_{ak} &= p_k(t, L_k) \end{aligned}$$

Перенос O_2 и CO_2 в верхних дыхательных путях описывается конвективным уравнением (2.20):

$$\frac{\partial C_{k,m}}{\partial t} + u_k \frac{\partial C_{k,m}}{\partial x} = 0$$

Граничные условия для концентраций в области входа потока газа в носоглотку во время вдоха ($u_1(t, 0) > 0$):

$$C_{1,O_2}(t, 0) = C_{O_2}^{atm}, C_{1,CO_2}(t, 0) = C_{CO_2}^{atm}$$

в случае $u_1(t, 0) < 0$ (выдох) значения концентраций определяются из уравнения (2.20).

Границные условия в точках бифуркаций бронхиальных трубок определяются из закона сохранения массы (2.21):

$$\begin{aligned} C_{k_1^p, m}(t, L_{k_1^p}) S_{k_1^p}(t, L_{k_1^p}) u_{k_1^p}(t, L_{k_1^p}) = \\ = C_{k_2^p, m}(t, 0) S_{k_2^p}(t, 0) u_{k_2^p}(t, 0) + C_{k_3^p, m}(t, 0) S_{k_3^p}(t, 0) u_{k_3^p}(t, 0) \end{aligned}$$

Если $u_{k_j^p}(t, \tilde{x}_{k_j^p}) > 0$, то $C_{k_j^p, m}$ определяется из уравнения (2.20) вдоль выходящей характеристики. Если $u_{k_j^p}(t, \tilde{x}_{k_j^p}) < 0$, то $C_{k_j^p, m}(t, \tilde{x}_{k_j^p}) = C_{p, m}^{node}$

Уравнение концентраций в альвеолярных объемах (2.24):

$$\frac{d(C_{a, m}^k V_a^k)}{dt} = C_{k, m} S_k(t, L_k) u_k(t, L_k) + D_m S_a^k (C_m^b - C_{a, m}^k)$$

Уравнение концентрации в кровеносной системе(однокомпонентная модель) (2.25):

$$\frac{dC_m^b}{dt} = \frac{Q_m^b}{V^b} + D_m \sum_k \frac{S_a^k}{V^b} (C_{a, m}^k - C_m^b)$$

Примечание: модель регуляции (Раздел 2.1.4) не применялась для совместных расчетов с 0D-1D моделью (модель регуляции использовалась совместно с усредненной моделью (Раздел 2.1.3), моделями кровеносной системы и мышечного метаболизма (Глава 3))

2.1.6 Допущения модели

Предполагается, что дыхательный поток в дыхательных путях имеет, в основном, ламинарный характер. Состав дыхательного газа в альвеолярном объеме однородный, а сам газ несжимаемый. Также предполагается, что при поступлении в легкие из внешней среды газ мгновенно нагревается и далее его температура постоянна, при этом происходит его мгновенное насыщение водяными парами.

2.2 Численные методы

2.2.1 Численная реализация модели движения воздуха

Движение дыхательных газов для каждой бронхиальной трубы описывается с помощью системы нелинейных гиперболических уравнений (2.1), (2.2). Данные пары уравнений для трубок объединены нелинейными алгебраическими уравнениями, которые получены из граничных условий на входе (2.6) в носоглотку или конечно-разностной аппроксимации граничных условий на выходе (2.7)-(2.9) из альвеолярных объемов, в точках бифуркаций бронхиальных трубок (2.4), (2.5). Каждая система дополнена конечно-разностной аппроксимацией соответствующих условий совместности (2.19) в каждом вышеуказанном случае.

Численный алгоритм позволяет разделить расчет на каждом шаге по времени на несколько этапов. На первом этапе решаются уравнения (2.1), (2.2) во внутренних узлах расчетной сетки для каждой бронхиальной трубы. Используется сеточно-характеристический метод [117] для расчета динамики газов в верхних дыхательных путях [14, 101, 102]. На втором этапе с помощью метода Ньютона решается система нелинейных алгебраических уравнений на входах, выходах, точках бифуркаций для каждой бронхиальной трубы в граничных узлах расчетной сетки. Данная система получается из конечно-разностной аппроксимации уравнений (2.19), в которых используются значения в соседних с граничными узлами расчетной сетки, полученные на первом этапе численного алгоритма. Начальное приближение для итерационной процедуры берется с предыдущего шага по времени. На практике понадобилось не более 5 итераций для достижения сходимости на каждом шаге по времени с использованием относительной точности 10^{-6} для всех численных экспериментов в данной работе. Обзор других возможных подходов к данной задаче описан в [14]. Основная разница численной реализации алгоритма для данной работы связаны с аппроксимацией системы граничных условий (2.4) – (2.9); условий совместности (2.19) и модели переноса дыхательных газов (2.20) – (2.26).

При численном решении данной системы с одной стороны должна быть учтена возможность возникновения ударных волн в системе, а с другой стороны используемый численный метод должен быть достаточно экономичным. В данной работе использовалась явная двух-шаговая гибридная схема, соответствующая наиболее точной монотонной схеме первого порядка и наименее осциллирующей схеме второго порядка точности [117]:

$$\tilde{V}_m = V_m^n - \tau (F_{m+1}^n - F_{m-1}^n) / 2h \quad (2.39)$$

$$\begin{aligned} V_m^{n+1} = & \tilde{V}_m + \left[(\Omega^{-1} \mathbf{B} \Omega)_{m+1/2} (V_{m+1}^n - V_m^n) - (\Omega^{-1} \mathbf{B} \Omega)_{m-1/2} (V_m^n - V_{m-1}^n) \right] + \\ & + \left[(\Omega^{-1} \mathbf{C} \Omega)_{m+1/2} (\tilde{V}_{m+1} - \tilde{V}_m) - (\Omega^{-1} \mathbf{C} \Omega)_{m-1/2} (\tilde{V}_m - \tilde{V}_{m-1}) \right] + \\ & + (\Omega^{-1} \mathbf{D} \Omega)_{m+1/2} (\tilde{V}_{m+1} + \tilde{V}_m - V_{m+1}^n - V_m^n) - \\ & - (\Omega^{-1} \mathbf{D} \Omega)_{m-1/2} (\tilde{V}_m + \tilde{V}_{m-1} - V_m^n - V_{m-1}^n) \end{aligned} \quad (2.40)$$

где τ – шаг по времени; h – равномерный шаг по пространству; Ω – матрица, состоящая из левых собственных векторов якобиана системы.

\mathbf{B} , \mathbf{C} , \mathbf{D} -диагональные матрицы, элементы которых при $|\sigma_i| \leq 1, (i = 1, 2)$ имеют вид:

$$\begin{aligned} b_i &= \frac{1}{|\sigma_i|} - \frac{1}{2} \left[|\sigma_i| + 5 \frac{(1 - \gamma)(1 - |\sigma_i|)(2 - |\sigma_i|)}{19} \right] \\ c_i &= \frac{(|\sigma_i| - 1)}{|\sigma_i|} \\ d_i &= \left[1 - \frac{6(1 - \gamma)(2 - |\sigma_i|)}{19} \right] \frac{(1 - |\sigma_i|)}{\sigma_i} \end{aligned} \quad (2.41)$$

При $\sigma_i = \frac{\lambda_i \tau}{h}$:

$$\begin{aligned} b_i &= \frac{1}{|\sigma_i|} - \frac{1}{2} \left[|\sigma_i| + 5 \frac{(1 - \gamma)(1 - |\sigma_i|)(2 - |\sigma_i|)}{19} \right] \\ c_i &= \frac{(|\sigma_i| - 1)}{|\sigma_i|} \\ d_i &= \left[1 - \frac{6(1 - \gamma)(2 - |\sigma_i|)}{19} \right] \frac{(1 - |\sigma_i|)}{\sigma_i} \end{aligned} \quad (2.42)$$

где $\tau_i = \frac{\lambda_i \tau}{h}$

При $\gamma = 1$ схема является монотонной, а при $\gamma = 0$ имеет второй порядок точности.

Выполняется дискретизация условий совместности (2.19) с помощью неявной аппроксимации первого порядка точности с использованием прямой разности для входа в бронхиальную трубку ($x_k = 0$) и обратной разности для выхода из бронхиальной трубки ($x_k = L_k$) вдоль оси x :

$$\left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)_0^{n+1} = \frac{V_1^{n+1} - V_0^{n+1}}{h}, \quad \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)_J^{n+1} = \frac{V_J^{n+1} - V_{J-1}^{n+1}}{h}, \quad (2.43)$$

$$\left(\frac{\partial V}{\partial t} \right)_p^{n+1} = \frac{V_p^{n+1} - V_p^n}{\tau_{n+1}}, \quad p = 0, J, \quad (2.44)$$

где V_p^n – элемент сеточной функции, которая является аналогом для функции V из уравнения (2.15). Используется равномерная расчетная сетка вдоль оси x :

$$(x_j, t_n) : x_j = h j; \quad j = 0, \dots, J; \quad h J = L; \quad t_n = \sum_{p=0}^{n-1} \tau_p. \quad (2.45)$$

Шаг по времени выбирается на основе условий устойчивости численного метода, полученного для уравнений (2.1), (2.2):

$$\tau_{n+1} = 0.9 \max_{k=1, \dots, K; i=1, 2} \frac{|\lambda_{ki}^n|}{h_k}, \quad (2.46)$$

где K – полное число бронхиальных трубок.

Таким образом, для уравнения (2.19) может быть выполнена дискретизация:

$$(w_i)_p^n \cdot \left(\frac{V_p^{n+1} - V_p^n}{\tau_{n+1}} + (\lambda_i)_p^n \frac{V_p^{n+1} - V_q^{n+1}}{h} \right) = 0, \quad (i, p, q) \in \{(1, 0, 1), (2, J, J-1)\}. \quad (2.47)$$

Также существует очевидное взаимно-однозначное соответствие между p и набором трех чисел (i, p, q) . Таким образом, используется короткое обозначение $p = 0, J$ вместо полного обозначения (i, p, q) . С использованием данного обозначения:

$$\alpha_p^{n+1} = \frac{(-1)^{i+1} c_0}{\sqrt{S_p^n S_0}} \quad (2.48)$$

$$\beta_p^{n+1} = \frac{u_p^n + (-1)^i \sigma_p^n u_q^{n+1} - \alpha_p^{n+1} (S_p^n + (-1)^i \sigma_p^n S_q^{n+1})}{1 + (-1)^i \sigma_p^n}, \quad \sigma_p^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_p^n$$

Уравнение (2.47) может быть переписано в виде:

$$u_p^{n+1} = \alpha_p^{n+1} S_p^{n+1} + \beta_p^{n+1}, \quad p = 0, J. \quad (2.49)$$

Порядок аппроксимации по пространству может быть повышен до второго:

$$(w_i)_p^n \cdot \left(\frac{V_p^{n+1} - V_p^n}{\tau_{n+1}} + (-1)^i (\lambda_i)_p^n \frac{3V_p^{n+1} - 4V_q^{n+1} + V_z^{n+1}}{2h} \right) = 0 \quad (2.50)$$

$$(i, p, q, z) \in \{(1, 0, 1, 2), (2, J, J-1, J-2)\}$$

$$\alpha_p^{n+1} = \frac{(-1)^{i+1} c_0}{\sqrt{S_p^n S_0}}, \quad (2.51)$$

$$\beta_p^{n+1} = \frac{u_p^n + (-1)^i \sigma_p^n (2u_q^{n+1} - 0.5u_z^{n+1}) - \alpha_p^n (S_p^n + (-1)^i \sigma_p^n (2S_q^{n+1} - 0.5S_z^{n+1}))}{1 + (-1)^i 1.5\sigma_p^n} \quad (2.52)$$

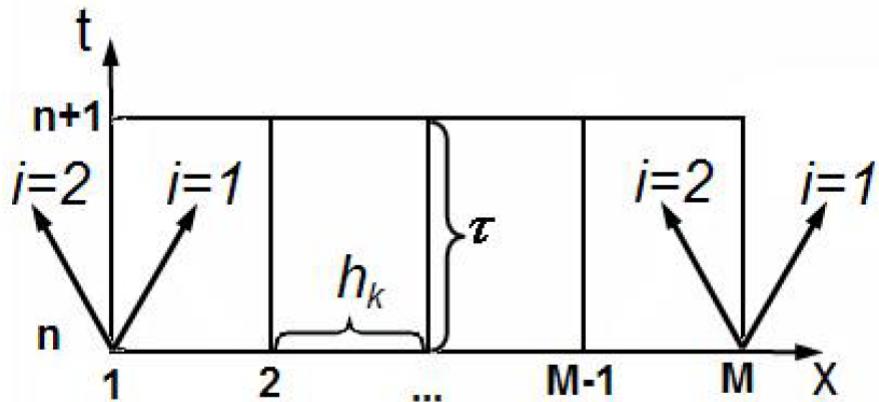


Рисунок 2.2: Наклоны характеристик в узлах сеточного шаблона, соответствующим концам бронхиальной трубы

Дискретизация площади поперечного сечения на входе в носоглотку трахейно-бронхиального дерева может быть получена в результате подстановки уравнения (2.3) в уравнение (2.6):

$$(S_1)_0^{n+1} = \left(1 + \frac{p_{atm}}{\rho_w c_{01}^2} \right) S_{01} \quad (2.53)$$

и использования уравнения (2.49) для расчета $(u_1)_0^{n+1}$.

Дискретизация граничных условий на выходе из трахейно-бронхиального дерева (точки стыковки терминальных трубок с альвеолярными компонентами) может быть получена следующим образом. С помощью неявной схемы Адамса второго порядка получим выражение [1]:

$$V_a^{n+1} = V_a^n + 0.5\tau (S_J^{n+1}u_J^{n+1} + S_J^n u_J^n). \quad (2.54)$$

Уравнения (2.7), (2.8), (2.54) используются для того, чтобы переписать уравнение (2.9) в форме:

$$\begin{aligned} & 128\eta 9\pi^2 [V_a^n + 0.5\tau (S_J^{n+1}u_J^{n+1} + S_J^n u_J^n)] S_J^{n+1} u_J^{n+1} + \\ & + E_a [V_a^n + 0.5\tau (S_J^{n+1}u_J^{n+1} + S_J^n u_J^n) - V_{0a}] = \rho c_0^2 \left(\frac{S_J^{n+1}}{S_0} - 1 \right) - p_{pl}^{n+1} \end{aligned} \quad (2.55)$$

После подстановки уравнения (2.47) в уравнение (2.53) получается полиномиальное уравнение 4й степени относительно неизвестной переменной S_J^{n+1} , которое решается с помощью метода Ньютона, при этом точка S_J^n принимается за нулевое приближение метода. Численное исследование данного уравнения при физиологически адекватных значениях коэффициентов показало, что существует единственное корректное вещественное решение.

Данный алгоритм хорошо сходится для используемых при расчетах шагов по времени, которые ограничены условием устойчивости численной схемы (2.46) и являются достаточно малыми относительно характерных времен дыхательных циклов ($\tau \approx 10^{-4}s$).

2.2.2 Численная реализация модели переноса дыхательных газов

Расчет переноса дыхательных газов, описываемый уравнениям (2.20) – (2.26), выполняется после подсчета параметров потока, описанными выше алгоритмами. При этом значения площади поперечного сечения бронхиальных трубок, линейные скорости потока и объемы альвеолярных компонент на верхнем временном слое ($t = t_{n+1}$) являются известными.

Численный алгоритм разделяется на отдельный расчет внутренних узлов расчетной сетки бронхиальных трубок (2.20) с помощью схемы с разностью против потоков и граничных точек в областях бифуркаций бронхиальных трубок

(2.21), входе в носоглотку (2.23) и точкахстыковки терминальных бронхиальных трубок и альвеолярных объемов (2.23)-(2.26), которые в случае необходимости дополняются выражением неявной дискретизацией уравнения (2.20) полученной для необходимого терминального узла (вход или выход в бронхиальную трубку), если поток газа в этом узле направлен за пределы рассматриваемой бронхиальной трубки.

2.2.3 Обработка данных компьютерной томографии

Первоначальная 3D структура трахейно-бронхиального дерева была построена на основе анонимизированных СТ-данных легких. Полученная информация использовалась как начальные данные для автоматической генерации 1D сетевой структуры в 3D пространстве и соответствующего графа бронхиальных трубок. Был применен алгоритм описанный в [118]. Данный алгоритм изначально успешно применялся для обработки индивидуальных данных структуры сосудов кровеносной системы. Алгоритм состоит из шага скелетонизации и шага построения структуры графа. Первая стадия алгоритма скелетонизации – это один из вариантов ДОНТ алгоритма [119], на выходе которого которого получается начальный каркас для входных 3D СТ-изображений. Искусственная структура в форме коротких сегментов также может быть получена на этой стадии. На второй стадии происходит удаление различного типа шумов (подробности описаны в [118]). На следующем этапе алгоритма элементы полученной скелетной структуры разбиваются на две группы: внутренние элементы и узловые элементы. Затем внутренние элементы конвертируются в ребра графа, а узловые элементы – в вершины графа. Также рассчитываются средние диаметры и длины сегментов графа. Готовая 1D сетевая структура легких была представлена автору.

В расчетах использовалась сетевая структура вплоть до 4-го поколения ветвлений, все остальные более мелкие структуры моделировались осредненно. Используемая в работе 3D сегментация и построенная на ее основе скелетная 1D структура показана на Рис. 2.1. Параметры сетевой модели отображены

в Таб. A.1. Значения параметров c_0 были подобраны согласно литературным данным физиологии легких [24, 120].

2.3 Программный комплекс

Математическая модель и численные методы были реализованы в виде программного комплекса (Рис. 2.3). Программный комплекс состоит из трех основных компонент: модуля препроцессинга, решателя и модуля постпроцессинга. В модуле препроцессинга происходит загрузка из конфигурационных

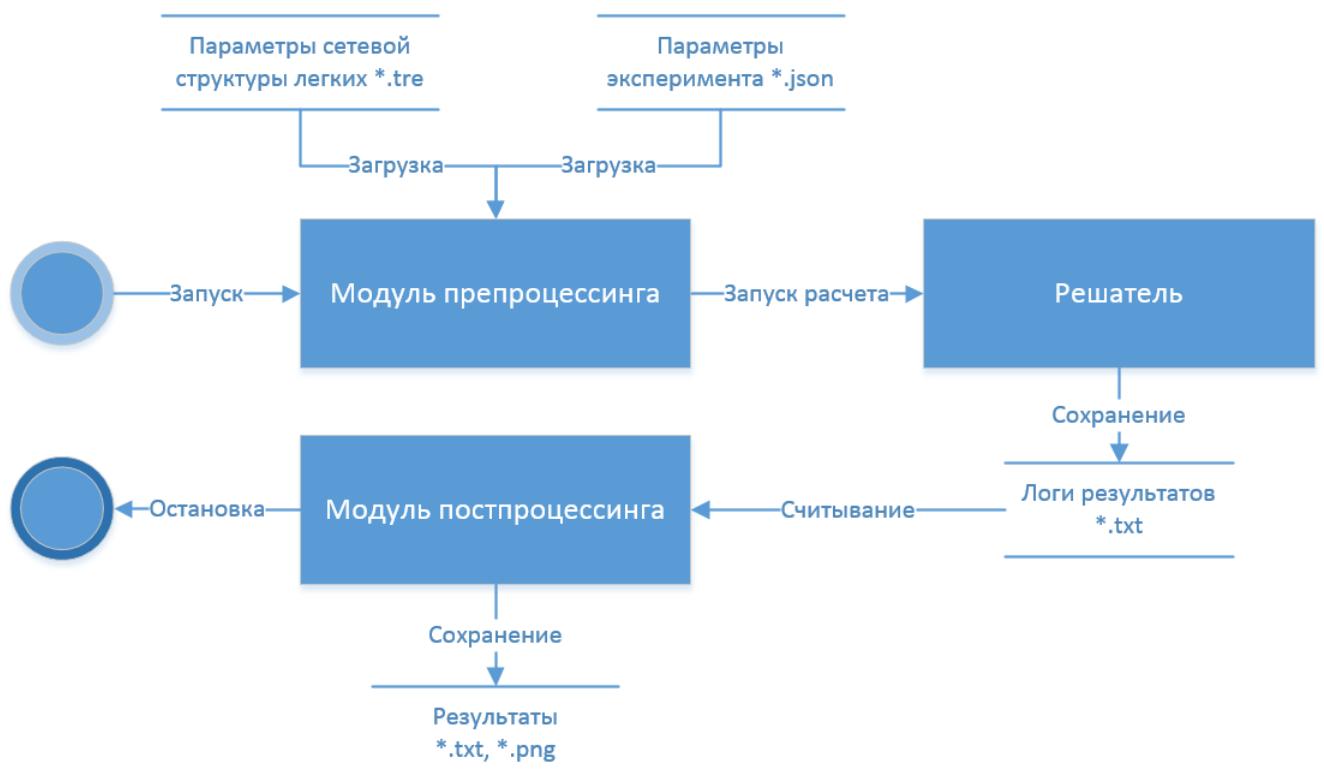


Рисунок 2.3: Общая структура программного комплекса

файлов 1D сетевой структуры легких и параметров эксперимента (например моделирующих приступ астмы, патологические рисунки дыхания). На основе входных данных формируются параметры модели, которые поступают на вход решателя. Решатель производит расчет задачи и записывает логи эксперимента. Данные модули написаны на языке C++ с использованием ООП парадигмы (Рис. 2.4). Выполнено разделение на две отдельные библиотеки. В SystemModels.lib (Рис. 2.5) реализована абстрактная сущность организма человека, которая позволяет интегрировать модели различных типов, масшта-

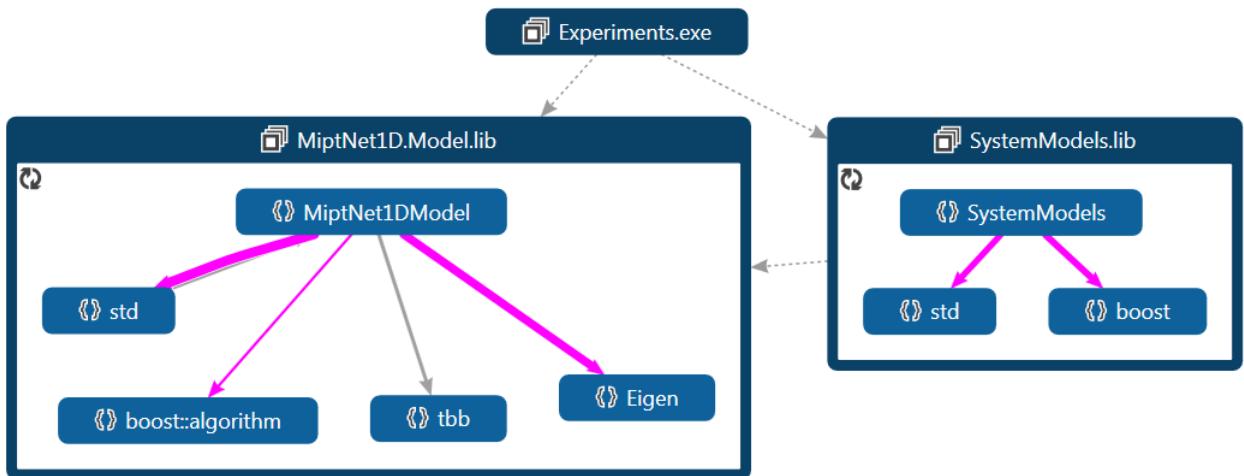


Рисунок 2.4: Общая структура решателя

бов, сложности и т.д., описывающих дыхательную, кровеносную, мышечную, нервную систем в единую глобальную модель. На основе данной абстрактной парадигмы разрабатывалась, в том числе, и модель кровеносной системы и мышечного метаболизма из главы 3.

В MipNet1D.Model.lib (Рис. 2.6) реализована совместная 0D-1D модель дыхательной системы, описанная в данной главе. В программной реализации использовались библиотеки Boost и Standard C++ Library. Для операций линейной алгебры использовалась библиотека Eigen. Для распараллеливания расчета в бронхиальных трубках, точках бифуркаций и альвеолярных объемах использовалась библиотека Intel Threading Building Blocks(ТВВ). Для расчета 60 сек. нормального синусоидального дыхания на двух ядерном Intel Core i3-2100 3.10GHz, Windows 7-64, 16Gb RAM требовалось в среднем 15 секунд.

После окончания работы решателя запускается модуль постпроцессинга, в котором считываются логи вычислительного эксперимента. На основе логов рассчитываются агрегированные характеристики, при необходимости выполняется визуализация. Данный модуль написан на языке Python с использованием библиотек Numpy, Pandas и Matplotlib.

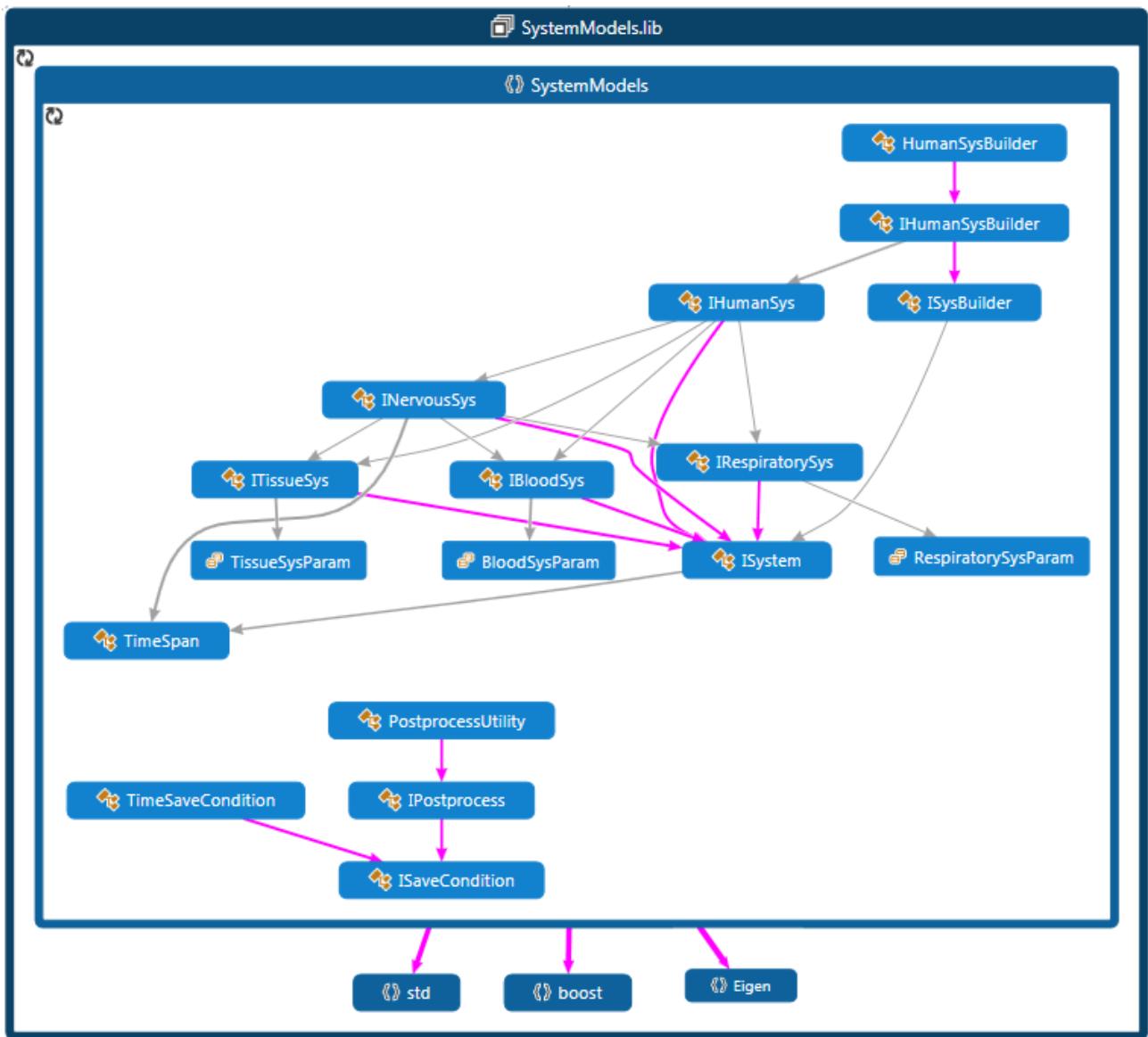


Рисунок 2.5: Общая структура библиотеки `SystemModels.lib`

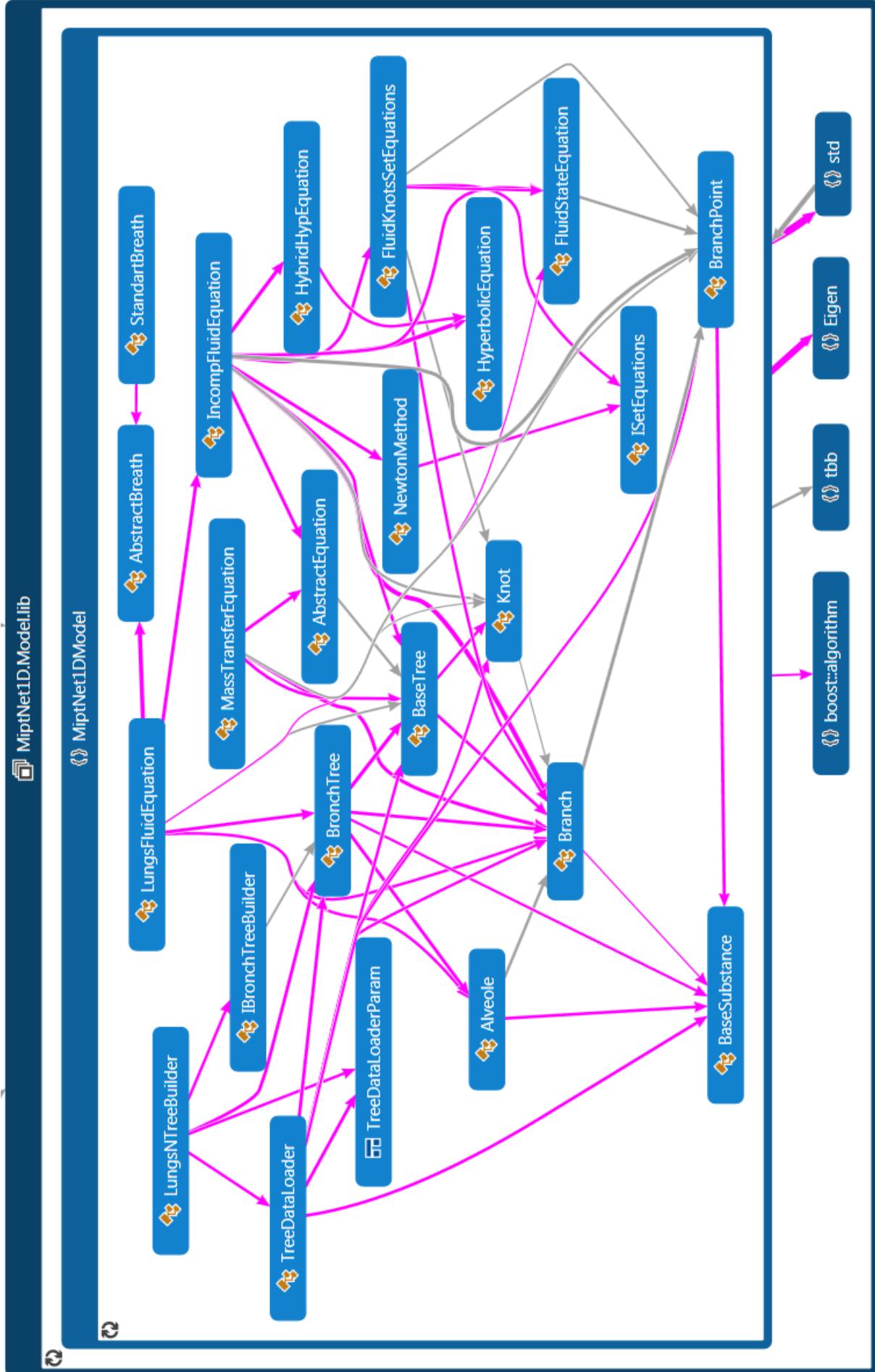


Рисунок 2.6: Общая структура библиотеки MiptNet1D.Model.lib

2.4 Резюме

- Для моделирования газообмена в легких, была выполнена декомпозиция их структуры на проводящую зону (первые 4е поколения) и альвеолярные компоненты (8 компонент), каждая из которых осредняет альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы.
- Движение воздуха в проводящей зоне легких для каждой бронхиальной трубы описывается уравнениями сохранения массы и импульса, которые дополняются "уравнением состояния". Численный алгоритм позволяет разделить расчет на каждом шаге по времени на несколько этапов. На первом этапе с использованием явной двух-шаговой гибридной схемы 1-2го порядка точности решаются уравнения во внутренних узлах расчетной сетки для каждой бронхиальной трубы. На втором этапе с помощью метода Ньютона решается система нелинейных алгебраических уравнений на входах, выходах, точках бифуркаций для каждой бронхиальной трубы в граничных узлах расчетной сетки, которая дополняется условием совместности вдоль соответствующих характеристик.
- Расчет переноса дыхательных газов (O_2, CO_2) выполняется после подсчета параметров потока. При этом значения площади поперечного сечения бронхиальных трубок, линейные скорости потока и объемы альвеолярных компонент на верхнем временном слое являются известными
- Перенос дыхательных газов (O_2, CO_2) в проводящей зоне описывается уравнением конвективного переноса. Численный расчет выполняется с помощью схемы с разностью против потоков.
- Движение воздуха и перенос дыхательных газов в переходной зоне описывается интегральной моделью для каждого альвеолярного объема. Численный расчет уравнений модели выполняется совместно с уравнениями проводящей зоны для конечных бронхиальных трубок с использованием условий равенства давлений и сохранения массы. В итоге система сводится к нахождению корней полинома 4ой степени.

- 1D сетевая структура легких, используемая при расчетах в проводящей зоне, получена на основе обработки СТ-данных пациента (1D структура была предоставлена автору).
- Модель реализована в виде программного комплекса, состоящего из модулей препроцессинга, постпроцессинга и решателя. При реализации использовались языки программирования C++ и Python. Для расчета 60 сек. нормального синусоидального дыхания на двух ядерном Intel Core i3-2100 3.10GHz, Windows 7-64, 16Gb RAM требовалось в среднем 15 секунд.

Глава 3

Модель кровеносной системы и мышечного метаболизма

3.1 Математическая формулировка

3.1.1 Модель кровеносной системы

Для описания транспорта газов в кровеносной системе используется модель, основанная на разделении системы на пять крупных отделов, соответствующих артериям тканей, головного мозга и легких, системным и легочным венам. В положении равновесия перенос крови между подсистемами осуществляется с постоянной величиной, равной сердечному выбросу. Поток из легочных вен разделяется на две составляющих: потоки в артерии мозга и тканей. Разделение системных артерий на две подсистемы - мозг и ткани связано с различным влиянием газового состава в каждой из данных подсистем на регуляцию дыхания и работы сердца. В данных отделах происходит поглощение кислорода и выделение метаболических излишков углекислого газа. Кровь из артерий мозга и тканей поступает в системные вены, в которых происходит ее перемешивание. Легочные артерии соединены с дыхательной системой. В данном отделе происходит поступление в кровь кислорода из легких и выведение излишков углекислого газа. Для каждой подсистемы рассчитываются осредненные по объему величины, основанные на биохимических реакциях внутри крови.

Кислород переносится кровью в двух формах: растворенном в плазме (примерно 2%) и в виде химического соединения с гемоглобином (оксигемоглобина).

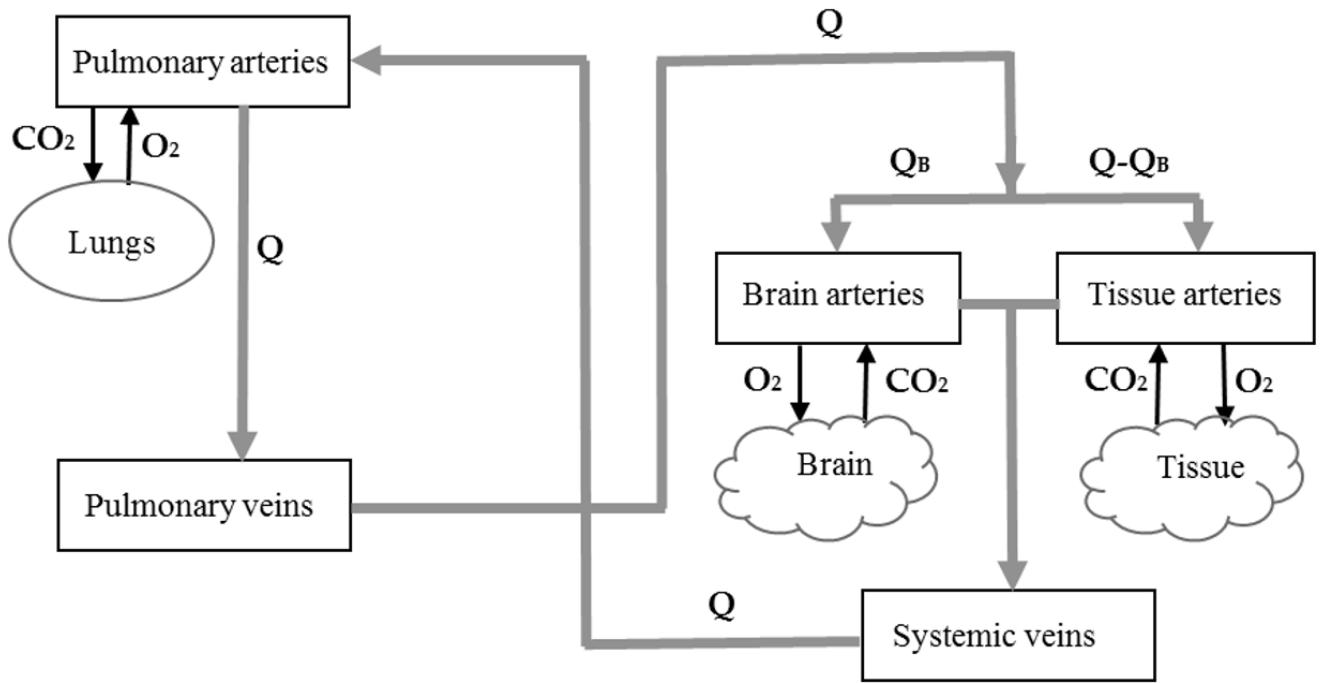


Рисунок 3.1: Общая схема модели

Оксигемоглобин образуется в результате реакции:



Где $1 \leq m \leq 4$ — коэффициент оксигенации гемоглобина. В данной работе использовалось значение $m = 3.6$, полученное эмпирически в [19].

Уравнение суммарной концентрации O_2 :

$$C_{O_2} = C_{O_2,f} + mC_{Hb_m} \quad (3.2)$$

Где $C_{O_2,f}$ — молярная концентрация O_2 , растворенного в плазме, C_{Hb_m} — молярная концентрация оксигемоглобина.

Суммарная концентрация гемоглобина в крови остается постоянной:

$$T_{Hb} = C_{Hb} + C_{Hb_m} \quad (3.3)$$

Где C_{Hb} — молярная концентрация несвязанного гемоглобина. Если считать, что реакция (3.1) протекает быстро, и достигается состояние квази-равновесия, то:

$$K_{O_2} C_{Hb_m} = (T_{Hb} - C_{Hb_m}) C_{O_2,f}^m, \quad K_{O_2} = \frac{k_{O_2}^-}{k_{O_2}^+} \quad (3.4)$$

Где $k_{O_2}^+$ — скорость прямой реакции (3.1), $k_{O_2}^-$ — скорость обратной реакции (3.1)

на основе модели разделения кровеносной системы на подотделы, система уравнений баланса O_2 в кровеносной системе принимает вид:

$$\frac{d\mathbf{C}_{O_2}}{dt} = \mathbf{AC}_{O_2} + \begin{pmatrix} \frac{D_{O_2}S}{V_1} \left(P_{O_2,alv} - \frac{C_{O_2,f,1}}{\sigma_{O_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4} \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,T}}{V_5} \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\frac{Q_0}{V_1} & 0 & \frac{Q_0}{V_1} & 0 & 0 \\ \frac{Q_0}{V_2} & -\frac{Q_0}{V_2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{Q_0}{V_3} & \frac{Q_B}{V_3} & \frac{Q_0-Q_B}{V_3} \\ 0 & \frac{Q_B}{V_4} & 0 & -\frac{Q_B}{V_4} & 0 \\ 0 & \frac{Q_0-Q_B}{V_5} & 0 & 0 & -\frac{Q_0-Q_B}{V_5} \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

Где $\mathbf{C}_{O_2} = \{C_{O_2,i}\}_{i \in [1..,5]}$, $C_{O_2,i}$ концентрация O_2 в i -м отделе кровеносной системы (1-легочные артерии, 2-легочные вены, 3-системные вены, 4-артерии головного мозга, 5-системные артерии), σ_{O_2} — коэффициент растворимости O_2 в крови, $\dot{V}_{O_2,B}$ — потребление O_2 мозгом, $\dot{V}_{O_2,T}$ — потребление O_2 тканями, $P_{O_2,alv}$ — парциальное давление O_2 в альвеолярном объеме, V_i — объем i -го отдела кровеносной системы, Q_0 — минутный сердечный выброс, Q_B — минутный поток крови через артерии головного мозга.

После подстановки в (3.5) уравнений (3.2), (3.4) получим:

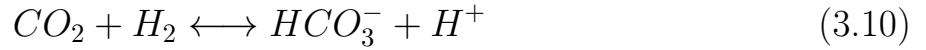
$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A}\xi_{O_2}(\mathbf{x}) + \chi_{O_2}(\mathbf{x}) \quad (3.7)$$

$$\xi_{O_2}(\mathbf{x})_i = \frac{x_i + \frac{mT_{Hb}x_i^m}{K_{O_2} + x_i^m}}{S_{O_2}(x_i)}, S_{O_2}(x_i) = 1 + \frac{m^2 K_{O_2} T_{Hb} x_i^{m-1}}{(K_{O_2} + x_i^m)^2} \quad (3.8)$$

$$\chi_{O_2}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \frac{D_{O_2}S}{V_1 S_{O_2}(x_1)} \left(P_{O_2,alv} - \frac{x_1}{\sigma_{O_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4 S_{O_2}(x_4)} \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,T}}{V_5 S_{O_2}(x_5)} \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

Где \mathbf{x} вектор состоит из значений $C_{O_{2,f}}$ в отделах кровеносной системы CO_2 является продуктом окислительного метаболизма в организме. CO_2 может переноситься как в составе химических соединений, так и в растворенном виде.

Реакция гидратации молекул CO_2 с образованием угольной кислоты и последующей диссоциации на ион бикарбоната и протон:



Суммарная концентрация CO_2 в крови:

$$C_{CO_2} = C_{CO_{2,f}} + C_{HCO_3^-} \quad (3.11)$$

Где $C_{CO_{2,f}}$ — молярная концентрация CO_2 , растворенного в крови.

Если считать, что реакция (3.10) протекает быстро, и достигается состояние квази-равновесия, то:

$$C_{HCO_3^-} = K_{CO_2} \frac{C_{CO_{2,f}}}{C_{H^+}}, \quad K_{CO_2} = \frac{k_{CO_2}^-}{k_{CO_2}^+} \quad (3.12)$$

Где $k_{CO_2}^+$ — скорость прямой реакции (3.10), $k_{CO_2}^-$ — скорость обратной реакции (3.10)

Баланс HCO_3^- и H^+ в одном отделе кровеносной системы описывается системой уравнений:

$$\frac{dC_{HCO_3^-}}{dt} = k_{CO_2}^+ C_{CO_{2,f}} - k_{CO_2}^- C_{H^+} C_{HCO_3^-} + Q_{HCO_3^-} \quad (3.13)$$

$$\frac{dC_{H^+}}{dt} = k_{CO_2}^+ C_{CO_{2,f}} - k_{CO_2}^- C_{H^+} C_{HCO_3^-} + Q_{H^+} \quad (3.14)$$

Где $Q_{HCO_3^-}, Q_{H^+}$ — суммарные потоки в/из другие отделы кровеносной системы.

Определим значения Hc_i и \mathbf{Hc} :

$$Hc_i = C_{HCO_3^-, i} - C_{H^+, i}, \mathbf{Hc} = \{Hc_i\}_{i \in [1, \dots, 5]} \quad (3.15)$$

Из (3.13, 3.14) получаем:

$$\frac{d\mathbf{Hc}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{Hc} \quad (3.16)$$

Уравнения баланса O_2 в кровеносной системе:

$$\frac{d\mathbf{C}_{CO_2}}{dt} = \mathbf{AC}_{CO_2} + \begin{pmatrix} \frac{D_{CO_2}S}{V_1} \left(P_{CO_2,alv} - \frac{C_{CO_2,f,1}}{\sigma_{CO_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4} \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,T}}{V_5} \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

Где $\mathbf{C}_{CO_2} = \{C_{CO_2,i}\}_{i \in [1, \dots, 5]}$, $C_{CO_2,i}$ концентрация CO_2 в i -м отделе кровеносной системы, σ_{CO_2} — коэффициент растворимости CO_2 в крови, $\dot{V}_{CO_2,B}$ — выделение CO_2 мозгом, $\dot{V}_{CO_2,T}$ — выделение CO_2 тканями, $P_{CO_2,alv}$ — парциальное давление CO_2 в альвеолярном объеме

После подстановки в (3.17) уравнений (3.11), (3.12), (3.14), (3.16) получим:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{A}\xi_{CO_2}(\mathbf{y}) + \chi_{CO_2}(\mathbf{y}) \quad (3.18)$$

$$\xi_{CO_2}(\mathbf{y})_i = \frac{y_i^2 + (K_{CO_2} - Hc_i)y_i}{S_{CO_2}(y_i)K_{CO_2}}, S_{CO_2}(y_i) = \frac{K_{CO_2} - Hc_i + 2y_i}{K_{CO_2}} \quad (3.19)$$

$$\chi_{CO_2}(\mathbf{y}) = \begin{pmatrix} \frac{D_{CO_2}S}{V_1 S_{CO_2}(y_1)} \left(P_{CO_2,alv} - \frac{y_1^2 - y_1 Hc_1}{K_{CO_2} \sigma_{CO_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4 S_{CO_2}(y_4)} \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,T}}{V_5 S_{CO_2}(y_5)} \end{pmatrix} \quad (3.20)$$

Где \mathbf{y} вектор состоит из значений $C_{HCO_3^-, i}$.

Изменение газового состава влияет на величину сердечного выброса и перераспределение кровотока между артериями головного мозга и системными артериями. Данный эффект описывается в модели с помощью эмпирических соотношений:

$$Q_0 = \left(0.937 + \frac{0.817}{1 + \left(\frac{P_{O_2,5}}{47.2} \right)^{3.41}} \right) I(P_{CO_2,5}) Q_{MCO}, \quad (3.21)$$

$$I(P_{CO_2,5}) = \begin{cases} 1 + 0.03(P_{CO_2,5} - 40), & N_{CO_2,5} \leq 1 \\ 1 - 0.025(P_{CO_2,5} - 40), & N_{CO_2,5} > 1 \end{cases}, \quad N_{CO_2,5} = \frac{P_{CO_2,5}}{P_{CO_2,5,0}}, \quad (3.22)$$

$$Q_B = \left(1.014 + \frac{0.734}{1 + \left(\frac{P_{CO_2,5}}{41.4} \right)^{16.6}} \right) \left(0.43 + \frac{1.91}{1 + 10.6e^{-5.25\log_{10}P_{CO_2,5}}} \right) Q_{MCBF}, \quad (3.23)$$

Где Q_{MCO} —минутный сердечный выброс в покое, Q_{MCBF} —минутный кровоток в артерии головного мозга в покое.

3.1.2 Модель мышечного метаболизма

Напряжение всех физиологических систем спортсмена, обеспечивающих мышечную работу, формирует кислородный запрос, удовлетворяемый работой дыхательной и сердечно-сосудистой систем, показатели которых, при сопоставлении с выполненной механической работой, определяют уровень толерантности организма к физической нагрузке. Энергия, необходимая для выполнения физического упражнения может быть получена аэробным и анаэробным путем:

$$W = W_a + W_{an} \quad (3.24)$$

Где W — мощность упражнения W_a — мощность, вырабатываемая за счет аэробных источников, W_{an} — мощность, вырабатываемая за счет анаэробных источников.

При физических нагрузках небольшой мощности основная часть работы выполняется за счет аэробных источников. Аэробный механизм ресинтеза АТФ включает в основном реакции окислительного фосфорилирования с использованием глюкозы, жирных кислот, белков. Большая часть пирувата, образующегося в результате данной реакции, утилизируется в митохондриях. При этом небольшая часть пирувата преобразуется в лактат и поступает в кровь. В крови поддерживается постоянная концентрация лактата. В зависимости от вклада используемых субстратов окисления и эффективности их трансформации в механическую работу (КПД) можно определить аэробную мощность:

$$W_a = e_a \dot{V}_{O_2,M} \quad (3.25)$$

Где $\dot{V}_{O_2,M}$ — мышечный кислородный запрос упражнения, e_a — энергетический эквивалент кислорода.

Повышение мощности физического упражнения приводит к невозможности поддержания скорости синтеза АТФ на необходимом уровне, недостающая часть энергии восполняется за счет анаэробного механизма.

Анаэробный механизм ресинтеза АТФ подразделяется на алактатный и лактатный. Алактатный способ обеспечивает ресинтез АТФ за счет перефосфорилирования между креатинфосфатом и АДФ. При напряженной мышечной деятельности запасы данного источника расходуются достаточно быстро (порядка 10-60 сек.). Лактатный способ основан на ферментативном расщеплении гликогена мышц, а также глюкозы, поступающей из крови, с образованием лактата. Описываемая математическая модель ориентирована на пролонгированные тренировки, поэтому данный механизм ресинтеза АТФ в дальнейшем не рассматривается. Количество выделяемого лактата связано с интенсивностью анаэробных процессов:

$$W_{an} = e_{la} \dot{V}_{la} \quad (3.26)$$

Где \dot{V}_{la} — скорость образования лактата, e_{la} — энергетический эквивалент лактата.

Увеличение концентрации лактата в крови на 1 моль эквивалентно затратам на образование энергии из 3 литров O_2 на килограмм массы тела [29, 30], поэтому значение энергетического эквивалента лактата e_{la} взаимосвязана с энергетическим эквивалентом кислорода e_a :

$$e_{la} = \frac{3M}{V_{blood}} e_a, \quad (3.27)$$

Где M — масса тела, V_{blood} — общий объем крови.

Основным механизмом утилизации лактата является окисление в мышцах и миокарде (примерно 60% от общего объема утилизации). Другая значительная часть (примерно 20%) утилизируется в печени и кишечнике в результате глюконеогенеза. Совокупный вклад данных механизмов может быть описан с помощью уравнения реакции первого порядка:

$$\dot{V}_{la,u} = \begin{cases} u_{la} (C_{la} - C_{la,0}), & C_{la} \geq C_{la,0} \\ 0, & C_{la} < C_{la,0} \end{cases}, \quad (3.28)$$

Где C_{la} — концентрация лактата, $C_{la,0}$ — концентрация лактата в покое, u_{la} — скорость утилизации лактата в мышцах, миокарде, печени и кишечнике. u_{la} неизвестный параметр, который специфичен для каждого отдельного организма.

Часть лактата нейтрализуется буферной системы крови с выделением неметаболического избытка CO_2 :

$$\dot{V}_{CO_2} = \begin{cases} \kappa_{CO_2} (C_{la} - C_{la,0}), & C_{la} \geq C_{la,0} \\ 0, & C_{la} < C_{la,0} \end{cases}, \quad (3.29)$$

Где κ_{CO_2} — коэффициент неметаболического образования CO_2 .

Система уравнений для концентраций лактата в кровеносной системе:

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{z} + \chi_{LA}(\mathbf{z}) \quad (3.30)$$

$$\chi_{LA}(\mathbf{z}) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -u_{la}(z_5 - C_{la,0}) + \frac{\dot{V}_{la}}{V_5} \end{pmatrix} \quad (3.31)$$

Где вектор \mathbf{z} состоит из значений концентрации лактата в отделах кровеносной системы

Лактатный(анаэробный) порог (W_{LT}) — мощность упражнения, при которой вклад анаэробного метаболизма становится заметным. Данная зависимость определяется безразмерной функцией σ :

$$\sigma(W) = W_a/W = 1 - \beta e^{\alpha(W-W_{LT})}, \quad (3.32)$$

Где $\alpha > 0, 0 < \beta < 1$ —неизвестные параметры, который специфичны для каждого отдельного организма. Значение функции $\sigma(W)$ примерно равно 1 в случае $W < W_{LT}$ и уменьшается в случае $W > W_{LT}$. Значения параметров α и β должны быть определены так, что $\sigma(W) > 0$ для физиологического интервала значений W .

Для учета мышечного метаболизма, который описывается уравнениями (3.24)-(3.32), уравнения переноса (3.9) и (3.20) должны быть модифицированы:

$$\chi_{O_2}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \frac{D_{O_2}S}{V_1 S_{O_2}(x_1)} \left(P_{O_2,alv} - \frac{x_1}{\sigma_{O_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4 S_{O_2}(x_4)} \\ -\frac{1}{V_5 S_{O_2}(x_5)} \left(\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M} \right) \end{pmatrix}, \quad (3.33)$$

$$\chi_{CO_2}(\mathbf{y}) = \begin{pmatrix} \frac{D_{CO_2}S}{V_1 S_{CO_2}(y_1)} \left(P_{CO_2,alv} - \frac{y_1^2 - Hc_1 y_1}{K_{CO_2} \sigma_{CO_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4 S_{CO_2}(y_4)} \\ \frac{1}{V_5 S_{CO_2}(y_5)} \left(\dot{V}_{CO_2,T} + \dot{V}_{O_2,M} RQ + \kappa_{CO_2} (z_5 - C_{la,0}) \right) \end{pmatrix}, \quad (3.34)$$

Где $RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2,T}}{\dot{V}_{O_2,T}}$ — дыхательный коэффициент в покое.

Из значения e_a можно оценить эффективность трансформации химической энергии в механическую (КПД):

$$\eta = \frac{e_a}{e_{O_2}} \quad (3.35)$$

Если считать, что аэробная энергия вырабатывалась в основном за счет окисления углеводов и жиров, и пропорция данных субстратов во время работы не меняется, то зная величину дыхательного коэффициента в покое RQ (при окислении только жиров $RQ = 0.7$, только углеводов $RQ = 1$), можно оценить вклад каждого из субстратов из системы уравнений:

$$\begin{cases} \gamma_C + 0.7\gamma_F = RQ \\ \gamma_C + \gamma_F = 1 \end{cases}, \quad (3.36)$$

Где γ_C — доля углеводов, γ_F — доля жиров.

Значения энергетических эквивалентов окисления жиров и углеводов [32] и (3.36) позволяют получить соотношение:

$$e_{O_2} = 20.9\gamma_C + 19.5\gamma_F \approx 4.7RQ + 16.23. \quad (3.37)$$

Подставляя (3.37) в (3.35) получаем:

$$\eta = \frac{e_a}{4.7RQ + 16.23}. \quad (3.38)$$

3.1.3 Общая структура модели

Модель кровеносной системы и мышечного метаболизма сводится к решению 4x систем ОДУ.

Система ОДУ для концентрации лактата $\mathbf{z} = \{C_{la,i}\}_{i \in [1,..,5]}$ (3.30):

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{z} + \chi_{LA}(\mathbf{z})$$

$$\chi_{LA}(\mathbf{z}) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -u_{la}(z_5 - C_{la,0}) + \frac{W_{an}}{e_{la}V_5} \end{pmatrix}$$

Система ОДУ для значения $Hc_i = C_{HCO_3^-,i} - C_{H^+,i}$, $\mathbf{Hc} = \{Hc_i\}_{i \in [1,..,5]}$ (3.16):

$$\frac{d\mathbf{Hc}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{Hc}$$

Система ОДУ для CO_2 , где $\mathbf{y} = \{C_{HCO_3^-,i}\}_{i \in [1,..,5]}$ (3.34), (3.18) :

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{A}\xi_{CO_2}(\mathbf{y}) + \chi_{CO_2}(\mathbf{y})$$

$$\xi_{CO_2}(\mathbf{y})_i = \frac{y_i^2 + (K_{CO_2} - Hc_i)y_i}{S_{CO_2}(y_i)K_{CO_2}}, S_{CO_2}(y_i) = \frac{K_{CO_2} - Hc_i + 2y_i}{K_{CO_2}}$$

$$\chi_{CO_2}(\mathbf{y}) = \begin{pmatrix} \frac{D_{CO_2}S}{V_1S_{CO_2}(y_1)} \left(P_{CO_2,alv} - \frac{y_1^2 - Hc_1y_1}{K_{CO_2}\sigma_{CO_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4S_{CO_2}(y_4)} \\ \frac{1}{V_5S_{CO_2}(y_5)} \left(\dot{V}_{CO_2,T} + \dot{V}_{O_2,M}RQ + \kappa_{CO_2} (z_5 - C_{la,0}) \right) \end{pmatrix}$$

Система ОДУ для O_2 , где $\mathbf{x} = \{C_{O_2,f,i}\}_{i \in [1,..,5]}$ (3.33), (3.7):

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A}\xi_{O_2}(\mathbf{x}) + \chi_{O_2}(\mathbf{x}), S_{O_2}(\mathbf{x}_i) = 1 + \frac{m^2 K_{O_2} T_{Hb} x_i^{m-1}}{(K_{O_2} + x_i^m)^2}$$

$$\xi_{O_2}(x)_i = \frac{x_i + \frac{mT_{Hb}x_i^m}{K_{O_2} + x_i^m}}{S_{O_2}(x_i)}$$

$$\chi_{O_2}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \frac{D_{O_2}S}{V_1 S_{O_2}(x_1)} \left(P_{O_2,alv} - \frac{x_1}{\sigma_{O_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4 S_{O_2}(x_4)} \\ -\frac{1}{V_5 S_{O_2}(x_5)} \left(\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M} \right) \end{pmatrix}$$

Значения $S, P_{O_2,alv}, P_{CO_2,alv}$ определяются из совместного решения с усредненной моделью легких (2.27), (2.30), (2.31):

$$R \frac{dV}{dt} + E(V - V_0) = P_g \sin wt$$

$$\frac{d(C_n V)}{dt} = Q_n + D_n S \left(P_{n,alv} - \frac{C_{n,1}}{\sigma_n} \right)$$

$$Q_n = \begin{cases} C_n^{air} \frac{dV}{dt}, & \frac{dV}{dt} \geq 0 \\ C_n \frac{dV}{dt}, & \frac{dV}{dt} < 0 \end{cases}$$

$$S = \sqrt[3]{36\pi (V)^2}$$

Эмпирическая модель регуляции сердечного выброса и перераспределения кровотока между артериями головного мозга и системными артериями (3.21), (3.22):

$$Q_0 = \left(0.937 + \frac{0.817}{1 + \left(\frac{P_{O_2,5}}{47.2} \right)^{3.41}} \right) I(P_{CO_2,5}) Q_{MCO}$$

$$I(P_{CO_2,5}) = \begin{cases} 1 + 0.03(P_{CO_2,5} - 40), & N_{CO_2,5} \leq 1 \\ 1 - 0.025(P_{CO_2,5} - 40), & N_{CO_2,5} > 1 \end{cases}, N_{CO_2,5} = \frac{P_{CO_2,5}}{P_{CO_2,5,0}}$$

$$Q_B = \left(1.014 + \frac{0.734}{1 + \left(\frac{P_{CO_2,5}}{41.4} \right)^{16.6}} \right) \left(0.43 + \frac{1.91}{1 + 10.6e^{-5.25\log_{10}P_{CO_2,5}}} \right) Q_{MCBF}$$

Эмпирическая модель регуляции дыхания (2.33), (2.38):

$$\begin{aligned}
 V_E &= V_{SS} + (V_C + V_P) \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \\
 V_C &= K_{cCO_2} (P_{cCO_2} - T_{cCO_2}), V_C \geq 0 \\
 V_P &= K_{pCO_2} (P_{pCO_2} - T_{pCO_2}) + \left(\frac{570}{P_{pO_2} - 26.2} - 8.05\right) F(P_{pCO_2}), V_P \geq 0, \\
 F(P_{pCO_2}) &= \begin{cases} \left(5 - 4N_{pCO_2}^4\right)^{-1}, & N_{pCO_2} \leq 1 \\ N_{pCO_2}^3, & N_{pCO_2} > 1 \end{cases}, N_{pCO_2} = \frac{P_{pCO_2}}{P_{pCO_2}^0} \\
 V_E &= nV_T \\
 &\begin{cases} n = n_0, V_T = \frac{V_E}{n_0}; & V_E \leq V_{E,T} \\ V_T = \alpha V_E^\beta, n = \frac{V_E}{V_T}; & V_E > V_{E,T} \end{cases}
 \end{aligned}$$

3.1.4 Допущения модели

Модель описывает процессы газообмена, образования и утилизации лактата в осредненном виде. Не выполняется отдельный расчет энергетических процессов в таких важных, с точки зрения спортивной физиологии, органов как сердце, легкие и мышцы. Отдельно не учитывается влияние алактатного синтеза за счет использования запасов креатин-fosфата, поэтому данная модель подходит для пролонгированных упражнений, где его влияние незначительно. Не выполняется разделение механизмов утилизации лактата: окисление в мышцах и миокарде, утилизация в печени и кишечнике в результате глюконеогенеза, нейтрализуется буферной системы крови, выделение с потом и так далее, все процессы объединены в один осредненный. Считалось, что состав субстрата окисления в течении упражнения остается постоянным. Мышцы не рассмотрены как отдельный компартмент, и как следствие не учтено влияние диффузии кислорода в мышцы, влияние миоглобина. Не выполняется моделирование низкоуровневых процессов, например таких цикл Кори и Кребса, лактатный шатл и т.д. Данные упрощения связаны с желанием иметь возможность идентифицировать модель по данным стандартного, нагрузочного тестирования без

использования сложных биохимических анализов, миографии и других дополнительных тестов, которые не всегда могут быть выполнены.

3.2 Исследование параметров модели при физической нагрузке

3.2.1 Уравнение для лактата

Уравнение для лактата (3.30) может быть записано в виде:

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{z} + \chi_{LA}(\mathbf{z}) \quad (3.39)$$

$$\chi_{LA}(\mathbf{z}) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -u_{la}(z_5 - C_{la,0}) + \frac{W_{an}}{e_{la}V_5} \end{pmatrix} \quad (3.40)$$

Точки равновесия системы:

$$\mathbf{A}\mathbf{z} + \chi_{LA}(\mathbf{z}) = 0 \quad (3.41)$$

Существует единственная точка равновесия:

$$\mathbf{z}_0 = \begin{pmatrix} C_{la,0} + \frac{W_{an}}{u_{la}e_{la}V_5} \\ C_{la,0} + \frac{W_{an}}{u_{la}e_{la}V_5} \\ C_{la,0} + \frac{W_{an}}{u_{la}e_{la}V_5} \\ C_{la,0} + \frac{W_{an}}{u_{la}e_{la}V_5} \\ C_{la,0} + \frac{W_{an}}{u_{la}e_{la}V_5} \end{pmatrix} \quad (3.42)$$

Таким образом, физиологически допустимое соотношение между параметрами мышечного метаболизма W_{an}, u_{la}, e_{la} определяется соотношением:

$$0 \leq \frac{W_{an}}{u_{la}e_{la}V_5} \leq C_{la,max} - C_{la,0} \quad (3.43)$$

где $C_{la,max}$ — максимально допустимое содержание лактата в организме.

Тип устойчивости определяется собственными значениями матрицы \mathbf{A} . При физической нагрузке могут регулироваться значения Q_0, Q_B , остальные значения определяются по антропометрическим показателям. Исследование собственных значений при всех физиологически адекватных значениях показали, что точка \mathbf{z}_0 является асимптотически устойчивой по Ляпунову.

3.2.2 Уравнение для кислорода в крови

Уравнение для суммарного содержания O_2 в крови (3.5) перепишем в виде:

$$\frac{d\mathbf{C}_{O_2}}{dt} = \mathbf{AC}_{O_2} + \begin{pmatrix} \frac{D_{O_2}S}{V_1} \left(P_{O_2,alv} - \frac{x_1}{\sigma_{O_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4} \\ -\frac{1}{V_5} (\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M}) \end{pmatrix} \quad (3.44)$$

Точка равновесия:

$$x_{0,1} = \frac{V_1\sigma_{O_2}}{D_{O_2}S} \left(-\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4} - \frac{1}{V_5} (\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M}) \right) + \sigma_{O_2} P_{O_2,alv} \quad (3.45)$$

$$A_0 = x_{0,1} + \frac{mT_{Hb}x_{0,1}^m}{K_{O_2} + x_{0,1}^m} \quad (3.46)$$

$$\mathbf{C}_{O_2,0} = \begin{pmatrix} A_0 \\ A_0 \\ A_0 - \left(\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4} + \frac{1}{V_5} (\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M}) \right) \frac{V_1}{Q_0} \\ A_0 + \frac{\dot{V}_{O_2,B}}{Q_0} \\ A_0 + \frac{1}{Q_0 - Q_B} (\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M}) \end{pmatrix} \quad (3.47)$$

При выполнении физической нагрузки лимитирующая возможность организма по доставке O_2 к мышцам обусловлена по большей части работой дыхательной системы и сердцем. Из уравнения (3.45) можно определить взаимо-

связь между усредненным за дыхательный цикл альвеолярным объемом (V_A) и потреблением $\dot{V}_{O_2,M}$ мышцами(при этом также используется усредненное за дыхательный цикл значение альвеолярного объема $P_{O_2,alv}$):

$$P_{min} \leq \frac{V_1}{D_{O_2} \sqrt[3]{36\pi (V_A)^2}} \left(-\frac{\dot{V}_{O_2,B}}{V_4} - \frac{1}{V_5} (\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{O_2,M}) \right) + P_{O_2,alv} \leq P_{max} \quad (3.48)$$

где P_{min}, P_{max} — минимально и максимально допустимые парциальные давления O_2 в организме.

Аналогично из (3.47) могут быть найдены оценки допустимых соотношений для Q_0 и Q_B .

3.2.3 Уравнение для углекислого газа в крови

Уравнение для общего содержания CO_2 в крови (3.17) перепишем в виде:

$$\frac{d\mathbf{C}_{CO_2}}{dt} = \mathbf{AC}_{CO_2} + \begin{pmatrix} \frac{D_{CO_2}S}{V_1} \left(P_{CO_2,alv} - \frac{\mathbf{C}_{O_2,f,1}}{\sigma_{CO_2}} \right) \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4} \\ \frac{1}{V_5} (\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{CO_2,M} RQ + \kappa_{CO_2} (z_5 - C_{la,0})) \end{pmatrix} \quad (3.49)$$

Точка равновесия:

$$C_{CO_2,f,1} = \frac{V_1 \sigma_{CO_2}}{D_{CO_2} S V_5} \left(\dot{V}_{O_2,T} + \dot{V}_{CO_2,M} RQ + \kappa_{CO_2} (z_5 - C_{la,0}) \right) + \frac{V_1 \sigma_{CO_2}}{D_{CO_2} S} \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4} + \sigma_{CO_2} P_{CO_2,alv} \quad (3.50)$$

С учетом соотношение (3.11), (3.12) для $C_{CO_2}, C_{CO_2,f}, C_{HCO_3^-}$ получим:

$$B_0 = C_{CO_2,f,1} + \frac{-Hc_1 + \sqrt{Hc_1^2 + 4K_{CO_2} C_{CO_2,f,1}}}{2} \quad (3.51)$$

$$\mathbf{C}_{CO_2,0} = \begin{pmatrix} B_0 \\ B_0 \\ B_0 + \left(\frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{V_4} + \frac{1}{V_5} \left(\dot{V}_{CO_2,T} + \dot{V}_{O_2,M} RQ + \kappa_{CO_2} (z_{0,5} - C_{la,0}) \right) \right) \frac{V_1}{Q_0} \\ B_0 - \frac{\dot{V}_{CO_2,B}}{Q_B} \\ B_0 - \frac{1}{Q_0 - Q_B} \left(\dot{V}_{CO_2,T} + \dot{V}_{O_2,M} RQ + \kappa_{CO_2} (z_{0,5} - C_{la,0}) \right) \end{pmatrix} \quad (3.52)$$

При выполнении физической нагрузки лимитирующая возможность организма по выведению излишков CO_2 также обусловлена работой дыхательной системы и сердцем, но, в отличии от O_2 , дополнительный вклад дает работа буферных систем (κ_{CO_2}). При этом необходимо использовать точку равновесия $z_{0,5}$ из п.3.2.1.

3.3 Численные методы

3.3.1 Расчет уравнений переноса в кровеносной системе

Модель кровеносной системы сводится к последовательному решению четырех задач Коши для систем ОДУ вида:

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t)), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0. \quad (3.53)$$

Система №1: (3.30) описывает образование, утилизацию и транспорт лактата. Система №2: (3.7)-(3.9) описывает транспорт кислорода. Системы №3: (3.16) и №4: (3.18)-(3.20) описывают транспорт углекислого газа.

Коэффициент жесткости системы:

$$\zeta = \frac{\max_{Re \lambda_k < 0} |Re \lambda_k|}{\min_{Re \lambda_k < 0} |Re \lambda_k|}, \quad (3.54)$$

где λ_k — собственные значения матрицы Якоби $\mathbf{f}_x = \left\{ \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} \right\}$, $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t))$ — правая часть (3.53). Значения λ_k были численно определены при физиологическом диапазоне входных параметров. Эксперименты показали, что для системы №1:

$\zeta \sim 10$, для системы №2: $\zeta \sim 10^4$, для системы №3: $\zeta \sim 10$, для системы №4: $\zeta \sim 10^5$. Таким образом система уравнений для кровеносной системы является жесткой и необходимо применение специальных численных методов.

Для решения жестких систем ОДУ использовался неявный одношаговый А,Л - устойчивый метод третьего порядка аппроксимации из семейства схем Обрешкова [137].

Для системы ОДУ запишем одношаговый метод в общем виде с использованием метода неопределенных коэффициентов:

$$\sum_{k=0}^1 [a_k \mathbf{x}^{n+k} - \tau b_k \mathbf{x}_t(t^{n+k} + k\tau, \mathbf{x}^{n+k}) - \tau^2 c_k \mathbf{x}_{tt}(t^{n+k} + k\tau, \mathbf{x}^{n+k})] = 0 \quad (3.55)$$

Дифференцируем правую и левую часть исходной системы по t :

$$\mathbf{x}_{tt} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial t} + \mathbf{f}_x \mathbf{f} \quad (3.56)$$

После подстановки получаем:

$$\sum_{k=0}^1 \left[a_k \mathbf{x}^{n+k} - \tau b_k \mathbf{f}^{n+k} - \tau^2 c_k \left(\frac{\partial \mathbf{f}^{n+k}}{\partial t} + \mathbf{f}_x^{n+k} \mathbf{f}^{n+k} \right) \right] = 0 \quad (3.57)$$

Для получения третьего порядка точности необходимо выбрать следующие значения коэффициентов:

$$a_1 = 1, a_0 = -1, c_0 = 0, c_1 = c_0 - \frac{1}{6}, b_0 = \frac{1}{2} + c_0 + c_1, b_1 = \frac{1}{2} - c_0 - c_1 \quad (3.58)$$

Значение x^{n+1} на верхнем временном слое $t_{n+1} = t_n + \tau$ может быть найдено из нелинейной системы уравнений:

$$\mathbf{R}(\mathbf{x}^{n+1}) = \mathbf{r}^n + a_1 \mathbf{x}^{n+1} - \tau b_1 \mathbf{f}^{n+1} - \tau^2 c_1 \left[\frac{\partial \mathbf{f}^{n+1}}{\partial t} + \mathbf{f}_x^{n+1} \mathbf{f}^{n+1} \right] = 0 \quad (3.59)$$

где

$$\mathbf{r}^n = a_0 \mathbf{x}^n - \tau b_0 \mathbf{f}^n - \tau^2 c_0 \left[\frac{\partial \mathbf{f}^n}{\partial t} + \mathbf{f}_x^n \mathbf{f}^n \right] \quad (3.60)$$

Система может быть решена итерационным методом Ньютона:

$$\mathbf{x}_{s+1}^{n+1} = \mathbf{x}_s^{n+1} - \mathbf{B}^{-1}(t^{n+k}, \mathbf{x}_s^{n+1}) \mathbf{R}(\mathbf{x}_s^{n+1}) \quad (3.61)$$

где s — индекс итерации

$$\mathbf{B} = \frac{\partial \mathbf{R}}{\partial \mathbf{x}^{n+1}} = E - \tau b_1 \mathbf{f}_x - \tau^2 c_1 \left[\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \left(\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial t} \right) + \mathbf{f}_x \mathbf{f}_x + \mathbf{C} \right] \quad (3.62)$$

где \mathbf{E} — единичная матрица, \mathbf{C} — матрица, столбцами которой являются векторы $\mathbf{f} \frac{\partial \mathbf{f}_x}{\partial x_i}$.

Итерации (3.61) повторяются до достижения критерия сходимости

$$\frac{|\mathbf{x}_{s+1}^{n+1} - \mathbf{x}_s^{n+1}|}{\mathbf{x}_s^{n+1}} < \varepsilon \quad (3.63)$$

Где $\varepsilon = 10^{-6}$.

3.3.2 Совместный расчет уравнений дыхательной и кровеносной систем

В данном разделе описан алгоритм проведения совместных численных расчетов транспорта газов в дыхательной и кровеносной системах [2]. На каждом временном шаге (при расчетах использовалось значение $\tau = 10^{-2}$ сек) до достижения критерия сходимости выполнялась итерационная процедура, включающая блоки расчета мышечного метаболизма, системных величин (дыхательный объем, объем легких, сердечный выброс и т.д.), баланса газов (O_2, CO_2) и лактата в крови.

1. Мышечный метаболизм.

- (a) Доля аэробного энергопотребления (σ) рассчитывается из (3.32). Уровень потребления кислорода ($\dot{V}_{O_2,M}$), который необходим для аэробного метаболизма в мышцах, рассчитывается из (3.25).
- (b) Уровень производства лактата (\dot{V}_{la}) в следствии анаэробного метаболизма рассчитывается из (3.26).

2. Системные величины.

- (a) Дыхательный объем V_T и количество дыхательных циклов в минуту n рассчитываются из (2.38).
- (b) Минутный Q_0 и минутный поток крови в артерии головного мозга Q_B рассчитываются из (3.21), (3.22).
- (c) Объем легких $V(t)$ рассчитывается из (2.28). Текущие альвеолярные концентрации O_2 и CO_2 рассчитываются из (2.30).

3. Баланс газов и лактата в крови.

- (a) Определяются вектора начальных значений:

$$\tilde{\mathbf{x}}^{n+1} = \mathbf{x}^n, \tilde{\mathbf{y}}^{n+1} = \mathbf{y}^n, \tilde{\mathbf{z}}^{n+1} = \mathbf{z}^n, \tilde{\mathbf{Hc}}^{n+1} = \mathbf{Hc}^n,$$

где $\tilde{\mathbf{x}}^{n+1}$, $\tilde{\mathbf{y}}^{n+1}$, $\tilde{\mathbf{z}}^{n+1}$, $\tilde{\mathbf{Hc}}^{n+1}$ текущие значения векторов концентраций соответствующих веществ в отделах кровеносной системы.

- (b) Значение $\tilde{\mathbf{z}}^{n+1}$ рассчитывается из системы (3.30).
- (c) Значение $\tilde{\mathbf{x}}^{n+1}$ рассчитывается из системы (3.7).
- (d) Значение $\tilde{\mathbf{Hc}}^{n+1}$ рассчитывается из системы (3.16).
- (e) Значение $\tilde{\mathbf{y}}^{n+1}$ рассчитывается из системы (3.18) с использованием значений $\tilde{\mathbf{x}}^{n+1}$, $\tilde{\mathbf{z}}^{n+1}$, $\tilde{\mathbf{Hc}}^{n+1}$.

4. Проверка критерия сходимости алгоритма.

Критерий сходимости, при удовлетворении которого итерационная процедура останавливается:

$$\delta(\tilde{\mathbf{x}}^{n+1}, \mathbf{x}^{n+1}) < \varepsilon, \delta(\tilde{\mathbf{y}}^{n+1}, \mathbf{y}^{n+1}) < \varepsilon, \delta(\tilde{\mathbf{z}}^{n+1}, \mathbf{z}^{n+1}) < \varepsilon, \delta(\tilde{\mathbf{Hc}}^{n+1}, \mathbf{Hc}^{n+1}) < \varepsilon,$$

Где $\delta(\tilde{\mathbf{s}}^{n+1}, \mathbf{s}^{n+1}) = \frac{\|\tilde{\mathbf{s}}^{n+1} - \mathbf{s}^{n+1}\|}{\|\mathbf{s}^{n+1}\|}$, $\|\mathbf{s}\| = \max_j |s_j|$; $\tilde{\mathbf{s}}^{n+1}$, \mathbf{s}^{n+1} , \mathbf{s} вектора одинаковой размерности.

Иначе итерационная процедура продолжается с новыми значениями:

$$\mathbf{x}^{n+1} = \tilde{\mathbf{x}}^{n+1}, \mathbf{y}^{n+1} = \tilde{\mathbf{y}}^{n+1}, \mathbf{z}^{n+1} = \tilde{\mathbf{z}}^{n+1}, \mathbf{Hc}^{n+1} = \tilde{\mathbf{Hc}}^{n+1}.$$

3.3.3 Идентификация параметров модели мышечного метаболизма

Параметры модели мышечного метаболизма: e_a , u_{la} , κ_{CO_2} , β , α могут сильно отличаться для каждого человека. При этом корректное определение значений данных параметров очень сильно влияет на точность результатов модели. Остальные значения параметров модели могут быть взяты, как средние по популяции, либо с использование алло-метрических показателей на основе роста и веса.

Неизвестные параметры могут быть идентифицированы по результатам физиологических нагрузочных тестов, во время которых регистрируются показатели потребления O_2 , выделения CO_2 , минутной вентиляции легких V_E , и концентрации лактата (LA). Оптимальные значения параметров мышечного метаболизма e_a , u_{la} , κ_{CO_2} , β , α определялись из минимизации функционала:

$$\Phi = \sum_{M \in \{O_2, CO_2, V_E, LA\}} \left(\frac{1}{N_M} \sum_{i=1}^{N_M} \text{huber}(\Delta_{M,i}) \right), \quad (3.64)$$

Где

$$\text{huber}(\Delta) = \begin{cases} \frac{1}{2}\Delta^2, & |\Delta| \leq \delta \\ \delta(|\Delta| - \frac{1}{2}\delta), & |\Delta| > \delta \end{cases}, \quad \Delta_{M,i} = \frac{x_{M,i}^{\text{exp}} - x_{M,i}^{\text{num}}}{x_{M,i}^{\text{exp}}}, \quad \delta_M = 1.5 \sqrt{\frac{1}{N_M} \sum_{i=1}^{N_M} \Delta_{M,i}^2}, \quad (3.65)$$

M — индекс параметра ((O_2)- объем потребления O_2 , (CO_2)- объем выделения CO_2 , (LA)- концентрация лактата в крови , (V_E)- минутная вентиляция легких), N_M — количество экспериментальных измерений параметра M , $x_{M,i}^{\text{exp}}$ — i -ое измерение значения параметра M , $x_{M,i}^{\text{num}}$ — i -ое расчетное значение параметра M .

Использование функции Хьюбера обусловлено тем, что экспериментальные данные могут быть зашумлены и иметь выбросы, которые сильно влияют на результат.

Функционал (3.64) не является выпуклым, поэтому для решения задачи применялись алгоритмы глобальной оптимизации. Было рассмотрено два наиболее популярных алгоритма, реализованных в библиотеке `scipy.optimize`:

1) Basin-hopping [126]- стохастический алгоритм, основанный на идее мултистарта со случайным выбором начальных точек и поиском локального минимума в каждой из этих точек. В качестве алгоритмов локальной оптимизации использовались методы: 'BFGS', 'L-BFGS', 'Nelder-Mead', 'Powell'.

2) Алгоритм дифференциальной эволюции [127] - стохастический алгоритм, в котором сначала генерируется случайный набор(поколение) значений(особей). На каждой итерации алгоритм генерирует новое поколение векторов, случайным образом комбинируя векторы из предыдущего поколения (операция "скрещивания"и "мутации"). Итерации выполняются до достижения сходимости. Значения оптимизируемых параметров e_a , u_{la} , κ_{CO_2} , α , β выбирались из промежутков $e_a \in [0.1e_{O_2}, 0.4e_{O_2}]$, $u_{la} \in [10^{-4}, 10^{-2}]$, $\kappa_{CO_2} \in [10^{-1}, 10]$, $\beta \in [10^{-3}, 10^{-1}]$, $\alpha \in [10^{-3}, 10^{-1}]$.

Численные эксперименты показали, что базовая версия алгоритма дифференциальной эволюции требуют на порядок меньше вычислений целевой функции по сравнению с настроенным алгоритмом Basin-hopping при одинаковой точности решения. Поэтому дальнейшие исследования были связаны с настройкой алгоритма дифференциальной эволюции.

Вариации алгоритма дифференциальной эволюции связаны с выбором параметров x/y/z .

x – определяет вектор, для которого будет выполнена операция мутации. 'rand' – выбор случайного вектора, 'best' – выбор вектора с минимальным функционалом для текущей популяции.

y – количество разностных векторов.

z – схема операции кроссовера. 'bin' – независимые биномиальные эксперименты.

Было протестировано четыре наиболее популярных схемы 'best/1/bin', 'rand/1/bin', 'best/2/bin', 'rand/2/bin', результаты показаны в таблице 3.1.

Таким образом, для задачи идентификации параметров модели наилучшими свойствами обладает схема 'best/1/bin'.

Таблица 3.1: Характерная зависимость количества расчетов целевого функционала до достижения сходимости от выбора схемы алгоритма дифференциальной эволюции

Схема	Кол-во расчетов
'best/1/bin'	1260
'rand/1/bin'	1569
'best/2/bin'	1701
'rand/2/bin'	1704

3.3.4 Алгоритм определения анаэробного порога

В модели мышечного метаболизма используется значение анаэробного порога. Корректность определения анаэробного порога во многом влияет на точность модели.

Значение анаэробного порога (ПАНО) может быть определено с помощью теста с возрастающей физической нагрузкой. Во время тестирования регистрируются показатели, получаемые неинвазивными методами: потребление кислорода, выделение углекислого газа, легочная вентиляция, частота сердечных сокращений и показатель, получаемый инвазивным методом - концентрация лактата в капиллярной крови. Наиболее полную информацию дают тесты с повышающейся нагрузкой по линейному и ступенчатому протоколам, в которых практически достигается уровень максимального потребления кислорода и максимальное утомление [121].

На результаты тестирования могут влиять физиологическое и психологическое состояние человека, предшествующие физические нагрузки, время и состав принимаемой пищи в день теста, характер предварительной разминки [122]. В связи с этим, спортсмен получает инструкции, соблюдение которых стандартизирует условия проведения тестирования по всем перечисленным пунктам.

Разворачивание физиологических процессов при возрастающей мощности нагрузки состоит из 3-х фаз, которые в динамике представляют собой кривые физиологических показателей с характерными переходными участками, которые могут быть аппроксимированы кусочно-линейными отрезками. Энергети-

ческое обеспечение в первой фазе осуществляется полностью за счет аэробных метаболических процессов. Первая точка излома называется «аэробным порогом» и начинает вторую фазу, при которой образование лактата в скелетной мышце превышает его распад и начинает постепенно накапливаться. Третья фаза начинается вторым изломом, который называется «порог анаэробного обмена» и, согласно, представляет собой критический режим работы, при котором происходит переход от преимущественно аэробного энергообеспечения мышечной работы к смешанному энергообразованию с нарастающим участием анаэробного гликолиза, сопровождающимся быстрым накоплением лактата в работающих мышцах и крови. Основной проблемой в определении АЭП и ПАНО является идентификация значений точек перегибов кусочно-линейных кривых физиологических показателей, которые вследствие наличия шума в данных, не могут быть определены с высокой точностью.

В тестах с возрастающей нагрузкой до отказа временные ряды показателей $VCO_2(t)$ (выделение углекислого газа), $RER(t)$ (отношение потребления кислорода к выделению углекислого газа), $VE(t)$ (минутная вентиляция легких), $ExcCO_2(t)$ (дополнительное выделение углекислого газа по сравнению с состоянием покоя) могут быть описаны уравнением регрессии:

$$y(t) = x(t) + \varepsilon(t) \quad (3.66)$$

где $x(t)$ — кусочно-линейная функция, $\varepsilon(t)$ — погрешность измерений

В уравнение регрессии показателя $ExcCO_2$, состоящей из 2-х частей, присутствует одна точка перегиба. Уравнения регрессии показателей VCO_2 , RER , VE состоят из 3-х кусочно-линейных участков и имеют две точки перегиба. Для каждого сопряжения кусочно-линейных участков справедливо соотношение:

$$y = \begin{cases} y_1 + b_1(x_i - x_1), & x_i < x_2 \\ y_2 + b_2(x_i - x_2), & x_2 \leq x_i < x_3 \\ y_3 + b_3(x_i - x_3), & x_3 < x_i \end{cases} \quad (3.67)$$

$$\begin{aligned}y_2 &= y_1 + b_1(x_2 - x_1) \\y_3 &= y_2 + b_2(x_3 - x_2)\end{aligned}$$

где x_1 — начало выполнения теста, x_2 — АЭП, x_3 — ПАНО

При проведении нагружочных тестов присутствует погрешность измерения не только y_i , но и x_i . Для повышения точности определения изгиба кривых используется метод ортогональной регрессии. В этом случае функция суммы квадратов ошибок принимает вид:

$$\begin{aligned}S = \sum_{i=0}^m &\frac{(y_1 + b_1(x_i - x_1) - y_i)^2}{b_1^2 + 1} + \\&+ \sum_{i=m+1}^k \frac{(y_2 + b_2(x_i - x_2) - y_i)^2}{b_2^2 + 1} + \\&+ \sum_{i=k+1}^N \frac{(y_3 + b_3(x_i - x_3) - y_i)^2}{b_3^2 + 1}\end{aligned}\tag{3.68}$$

Параметры b_1, b_2, y_1, x_2, x_3 определяются из численного решения задачи глобальной оптимизации.

Устойчивость получаемого решения к малым изменениям показателя повышалась с использованием специальной процедуры робастного оценивания [123].

Оценка стандартной ошибки наблюдения (x_i, y_i) , получаемая из решения оптимизационной задачи [124].

Если $|r_i| > c\sqrt{S}$, то выполняется корректировка:

$$r_i = \frac{y_0 + b(x_i - x_0) - y_i}{\sqrt{b^2 + 1}}\tag{3.69}$$

Крайние значения наблюдений (x_i, y_i) корректируются заменой на значения их псевдонаблюдений:

$$r'_i = \begin{cases} r_i - c\sqrt{S}, & r_i > 0 \\ r_i + c\sqrt{S}, & r_i < 0 \end{cases}\tag{3.70}$$

$$x'_i = \frac{r'_i b}{\sqrt{b^2 + 1}} + \frac{(y_i - y_0 + bx_0)b + x_i}{b^2 + 1}\tag{3.71}$$

$$y'_i = -\frac{1}{b}(x'_i - x_i) + y_i \quad (3.72)$$

Константа с регулирует степень робастности. Далее по псевдо- наблюдениям (\hat{x}_i, \hat{y}_i) вычисляются новые значения подгонки (x_i, y_i) . Действия повторяются до достижения сходимости.

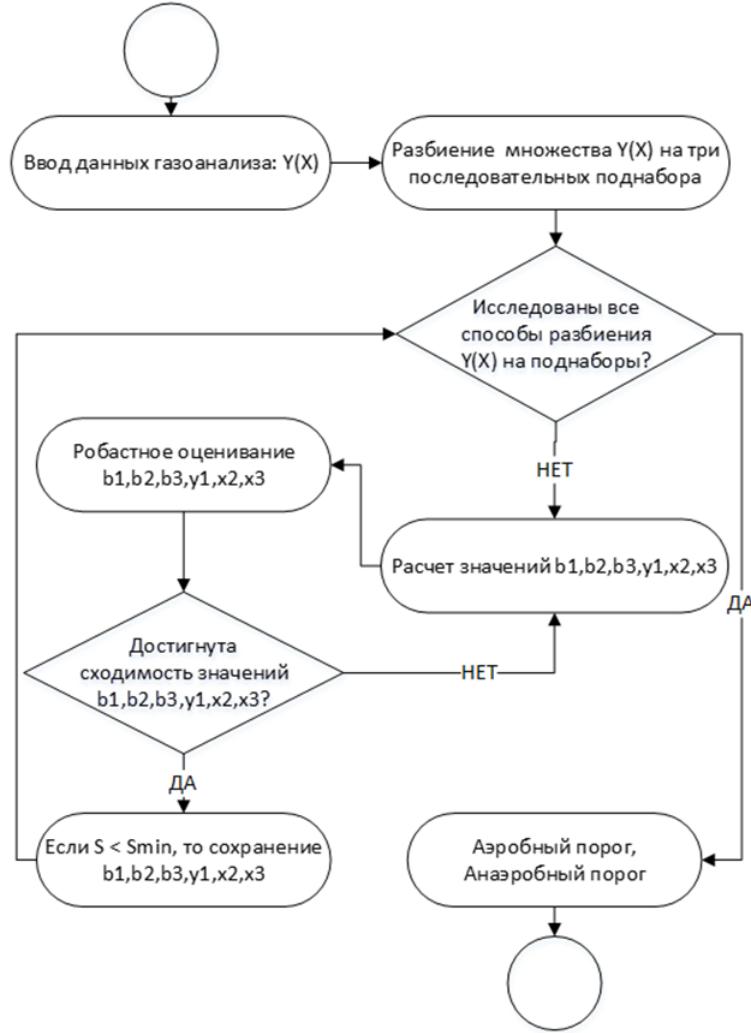


Рисунок 3.2: Алгоритм расчета параметров робастной кусочно-линейной регрессии

Для значения каждого параметра модели может быть выполнен расчет доверительного интервала (ДИ). Расчет ДИ выполняется с помощью модифицированного для временных серий метода бутстреппинга [125] — the moving block bootstrap(MBB):

Пусть $\{X_1, \dots, X_n\} \equiv \mathbf{X}_n$ — временной ряд. Пусть l — целое число: $1 \leq l < n$. Определим пересекающиеся блоки $\mathcal{B}_1, \dots, \mathcal{B}_{n-l+1}$ длины l , принадлежащие \mathbf{X}_n :

$$\mathcal{B}_1 = (X_1, X_2, \dots, X_l),$$

...

$$\mathcal{B}_{n-l+1} = (X_{n-l+1}, \dots, X_n).$$

Таким образом, на основе временного ряда для показателей газоанализа одного нагружочного теста генерируется множество псевдо-выборок того же размера, состоящих из случайной комбинаций n/l блоков \mathcal{B} , при этом используется алгоритм случайного выбора с возвращением.

Пусть p_i , где $i = 1..n$ – расчетное значение параметра модели для каждой псевдо-выборки. Тогда

$$E(p) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n p_i \quad (3.73)$$

$$SE_{boot}(p) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (p_i - E(p))^2} \quad (3.74)$$

$$CI_\gamma = [E(p) - t_{\gamma,n} SE_{boot}(p), E(p) + t_{\gamma,n} SE_{boot}(p)] \quad (3.75)$$

где $E(p)$ – среднее значение расчетного значения параметра p , $SE_{boot}(p)$ – стандартная ошибка метода бутстреппинга, CI_γ – доверительный интервал оценки параметра p , $t_{\gamma,n}$ – критическое значение γ -го квантиля распределения Стьюдента $t(\gamma, n - 1)$.

АэП и ПАНО определяются как среднее значение ДИ по всем показателям газоанализа [3].

3.4 Программный комплекс

Для программной реализации модель кровеносной системы и мышечного метаболизма использовался абстрактная модель и архитектура, описанная в разделе 2.3. Для расчета 900 сек. нагружочного теста на двух ядерном Intel Core i3-2100 3.10GHz, Windows 7-64, 16Gb RAM требовалось в среднем 10 секунд.

Для идентификации параметров модели по данным нагружочного тестирования программный комплекс был дополнен модулем оптимизации (Рис. 3.3). Модуль оптимизации реализован на языке Python с использованием библиотек

Scipy, Pandas, Numpy. В данном модуле используются реализация алгоритмов глобальной оптимизации из библиотеки Scipy.optimize. Для расчета новой точки оптимизатор перезаписывает файл конфигурации спортсмена и запускает модуль препроцессинга. После завершения работы решателя и модуля постпроцессинга, оптимизатор считывает файлы результатов, на основе которых рассчитывает функцию потерь. Данный процесс повторяется в цикле до достижения сходимости идентифицируемых параметров модели.

Алгоритм определения аэробного и анаэробного порогов был реализован в виде отдельного программного комплекса (десктопное приложение) для использования экспертами-физиологами в своей повседневной работе. Пользовательский интерфейс реализован на языке JavaScript с использованием библиотек ElectronJS и D3, ядро алгоритма - на языке C#. Помимо определения порогов в программный комплекс добавлен функционал для работы в ручном режиме (удобное отображение данных, различные варианты сглаживания, возможность выделения интервалов)(Рис. 3.4).

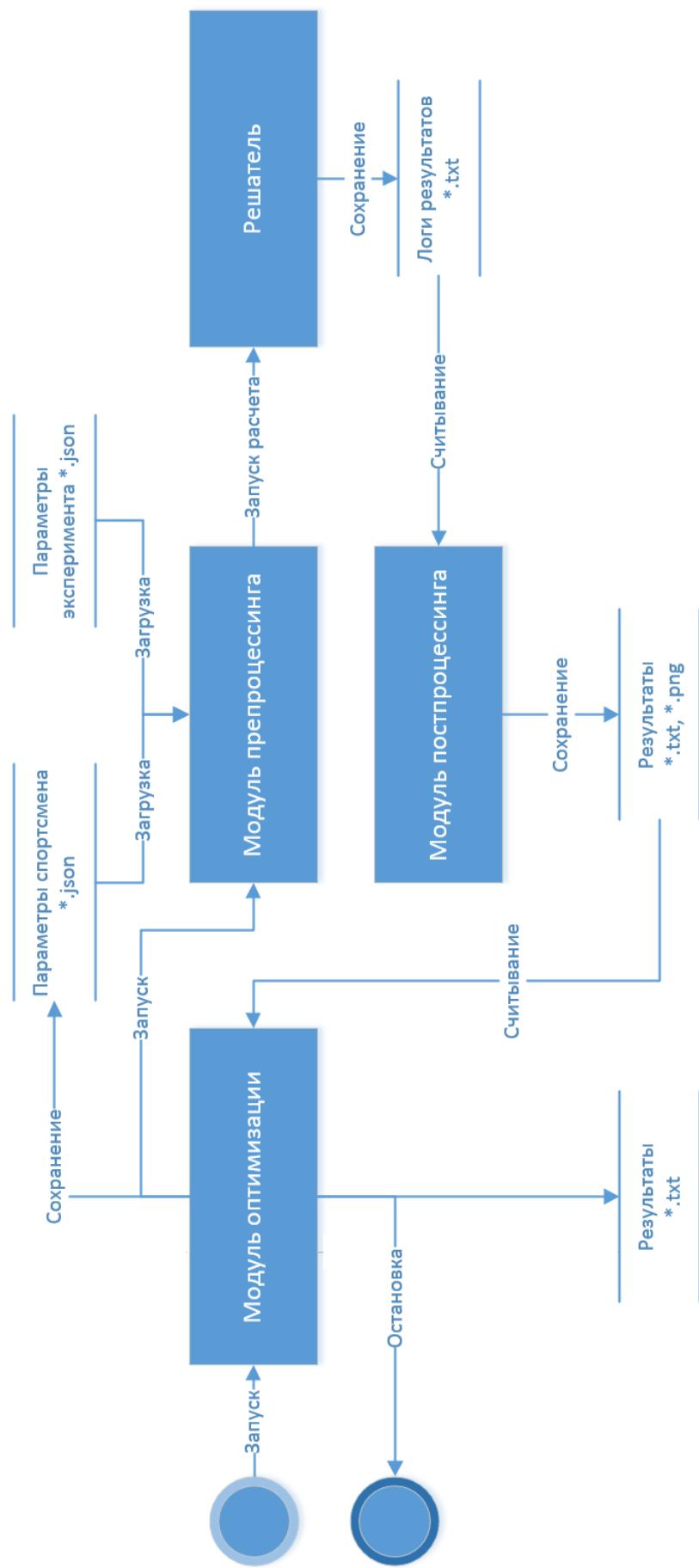


Рисунок 3.3: Общая структура программного комплекса

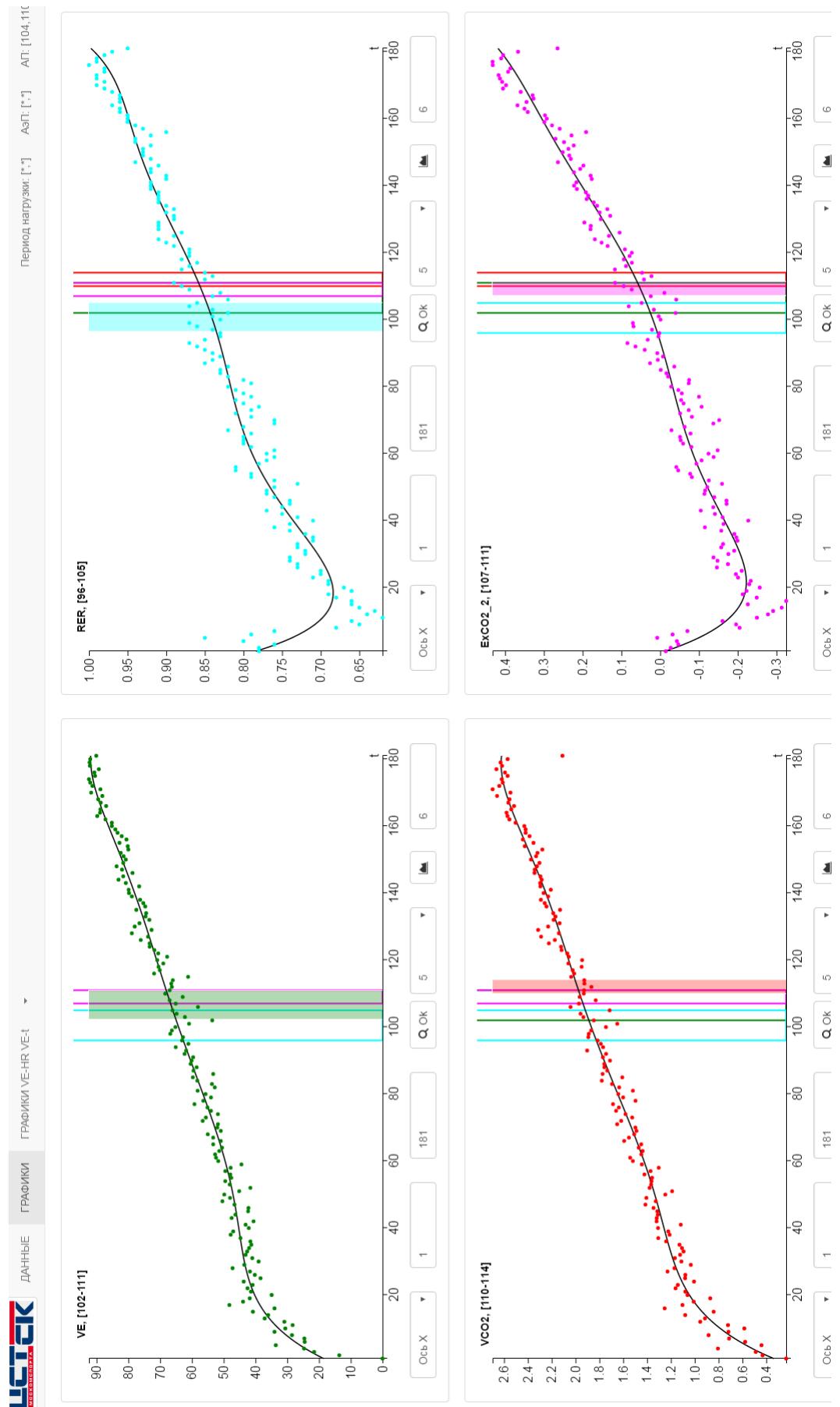


Рисунок 3.4: Пользовательский интерфейс программного комплекса для определения аэробного и анаэробного порогов

3.5 Резюме

- Для описания транспорта газов в кровеносной системе используется модель, основанная на разделении системы на пять крупных отделов, соответствующих артериям тканей, головного мозга и легких, системным и легочным венам. Модель учитывает связывание O_2 гемоглобином и механизм поддержания кислотно-щелочного баланса в крови.
- При физической нагрузке в модели учитываются механизмы производства и утилизации лактата (рассматривается переход от аэробного к анаэробному энергообмену), а также образование неметаболических излишков CO_2 .
- Регуляция сердечного выброса и перераспределения кровотока между головным мозгом и тканями описывается эмпирической зависимостью от парциального давления CO_2 в системных артериях.
- Для описания глобального газообмена в организме модель кровеносной системы и мышечного метаболизма дополняются усредненной моделью дыхательной системы.
- Регуляция параметров легочной вентиляции описывается эмпирической зависимостью от парциального давления CO_2 , O_2 в системных артериях (периферические хеморецепторы) и CO_2 в артериях головного мозга (центральные хеморецепторы).
- Модель сводится к решению 4x жестких систем ОДУ. Для численного расчета применялся А,L – устойчивый метод третьего порядка аппроксимации из семейства схем Обрешкова, а также итерационной процедуре совместного расчета газообмена с легкими и моделями регуляции.
- Неизвестные параметры модели идентифицируются по результатам тестов с возрастающей нагрузкой. Для минимизации функции ошибок применяется алгоритм дифференциальной эволюции – стохастический алгоритм глобальной оптимизации.

- Модель кровеносной системы и мышечного метаболизма реализована в виде программного комплекса с использованием абстрактной модели и архитектура, описанная в разделе 2.3. Для расчета 900 сек. нагрузочного теста на двух ядерном Intel Core i3-2100 3.10GHz, Windows 7-64, 16Gb RAM требовалось в среднем 10 секунд. Был добавлен дополнительный модуль оптимизации на языке Python.
- Значение анаэробного порога(используется в модели мышечного метаболизма) определяется с помощью робастного алгоритма по нескольким физиологическим показателям. Алгоритм был реализован в виде отдельного программного комплекса на языках JavaScript и C#. Данный комплекс был внедрен в ЦСТиСК Москомспорта.

Глава 4

Результаты численного моделирования

4.1 Проверка адекватности модели дыхательной системы при расчете альвеолярных вентиляции и давления

Константы и параметры модели дыхательной системы показаны в A.1, A.2. Они были идентифицированы в соответствии с анатомическими СТ данными, литературными данными [15, 99, 120] и результатов сравнения модели с данными из [24]. большинство параметров легочной вентиляции на альвеолярный газообмен, альвеолярный поток воздуха и альвеолярное давление. В данном численном эксперименте был выполнен расчет динамики изменения общей альвеолярной вентиляции и альвеолярного давления. Результаты моделирования показаны на рисунках 4.1, 4.2. Рассчитанные значения (на графике обозначены точками) сравнивались с литературными данными из [24] (на графике обозначены сплошными линиями) Из построенных графиков видно, что достигнуто хорошее соответствие численных и экспериментальных результатов.

4.2 Эффективность выведения углекислого газа из организма при искусственной вентиляции легких

Искусственная вентиляция легких широко используется в хирургии для поддержания необходимых процессов жизнедеятельности при анестезии. В настоящее время параметры искусственной вентиляции (дыхательный объем и чистота дыхания) корректируются в ручном режиме анестезиологом на основе жизненных показателей пациента. Основная задача анестезиолога поддерживать основные функции организма с помощью достаточной поставки O_2 и выведе-

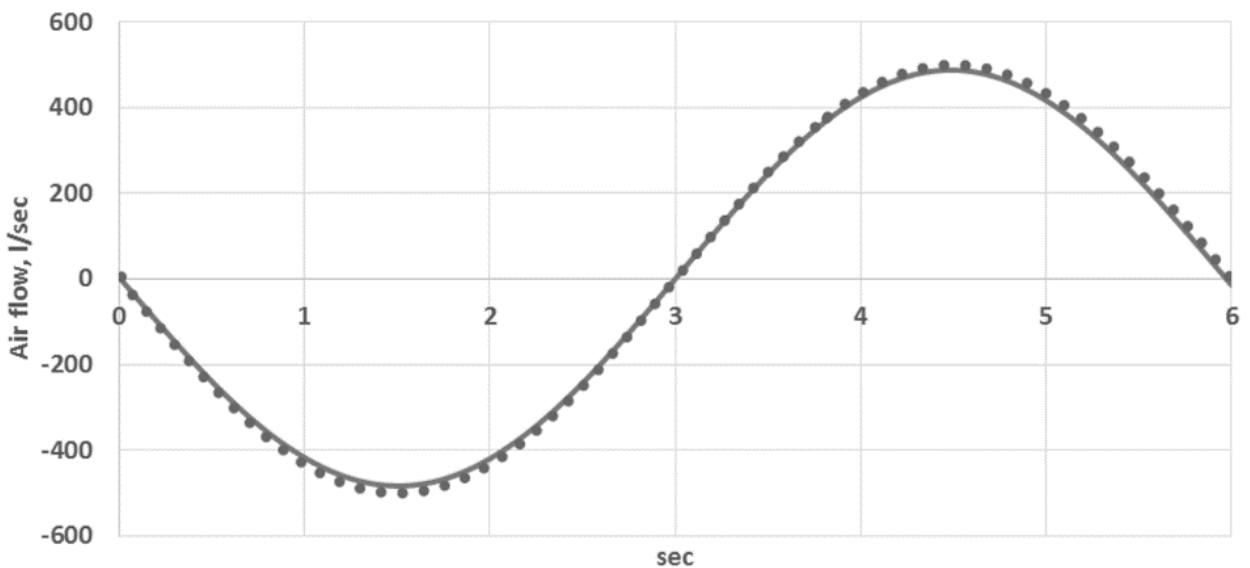


Рисунок 4.1: Сравнение расчетных и экспериментальных данных по альвеолярной вентиляции (лит/сек): сплошная линия — данные из [24], точки — численный расчет.

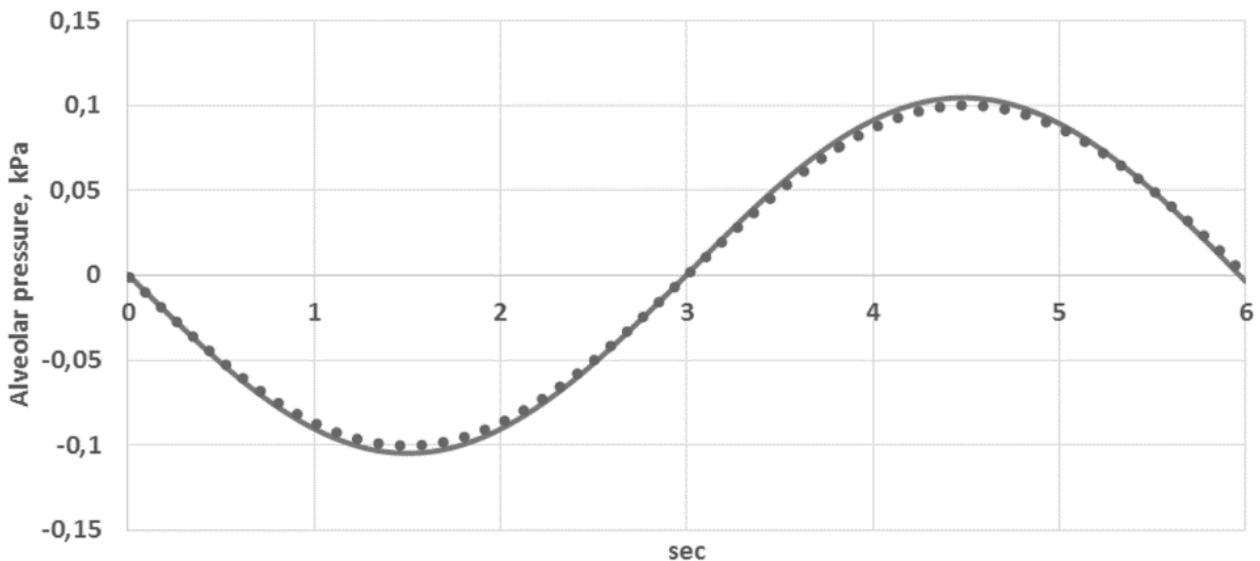


Рисунок 4.2: Сравнение расчетных и экспериментальных данных по альвеолярному давлению (кПа): — данные из [24], точки — численный расчет

ния излишка CO_2 через легкие. Определенные физиологические показатели непосредственно не анализируются и не контролируются во время анестезии, например концентрация CO_2 в артериальной крови. Понимание взаимосвязи между параметрами искусственной вентиляции и альвеолярной концентрацией O_2 и CO_2 очень важно для дальнейшего обогащения возможности выведения излишков CO_2 с помощью вентиляции легких.

В данном разделе с помощью численной модели дыхательной системы выполнено изучение зависимости альвеолярной концентрации CO_2 от частоты ды-

хательных циклов. При моделировании использовались следующие предположения. Минутная вентиляция (V_{minute}) считалась фиксированной, а дыхательный объем (V_{td}) рассчитывался из уравнения:

$$60V_{td}\nu_{ARR} = V_{minute} = const \quad (4.1)$$

Плевральной давление в уравнении (2.11) было "выключено" ($p_g = 0$) и давление на входе в носоглотку в уравнении (2.6) описывалось по закону:

$$S_1(t,0) u_1(t,0) = Q_{td} \sin(2\pi\nu_{ARR}t), Q_{td} = V_{td} \sqrt{\int_0^{T/2} \sin^2(2\pi\nu_{ARR}t) dt} = \frac{V_{td}}{\pi\nu_{ARR}}, \quad (4.2)$$

где ν_{ARR} чистота искусственной вентиляции (ARR), Q_{td} амплитуда ингаляируемого потока воздуха. Величина частоты вентиляции изменялась в допустимых физиологических пределах ($0 < \nu_{ARR} < 0.7 \text{ Hz}$). Величина концентрации CO_2 в альвеолярном объеме была получена на основе комплексной модели описанной в разделе 2 и осреднении значений по нескольким дыхательным циклам искусственной вентиляции. Результаты моделирования показаны на рисунке 4.3.

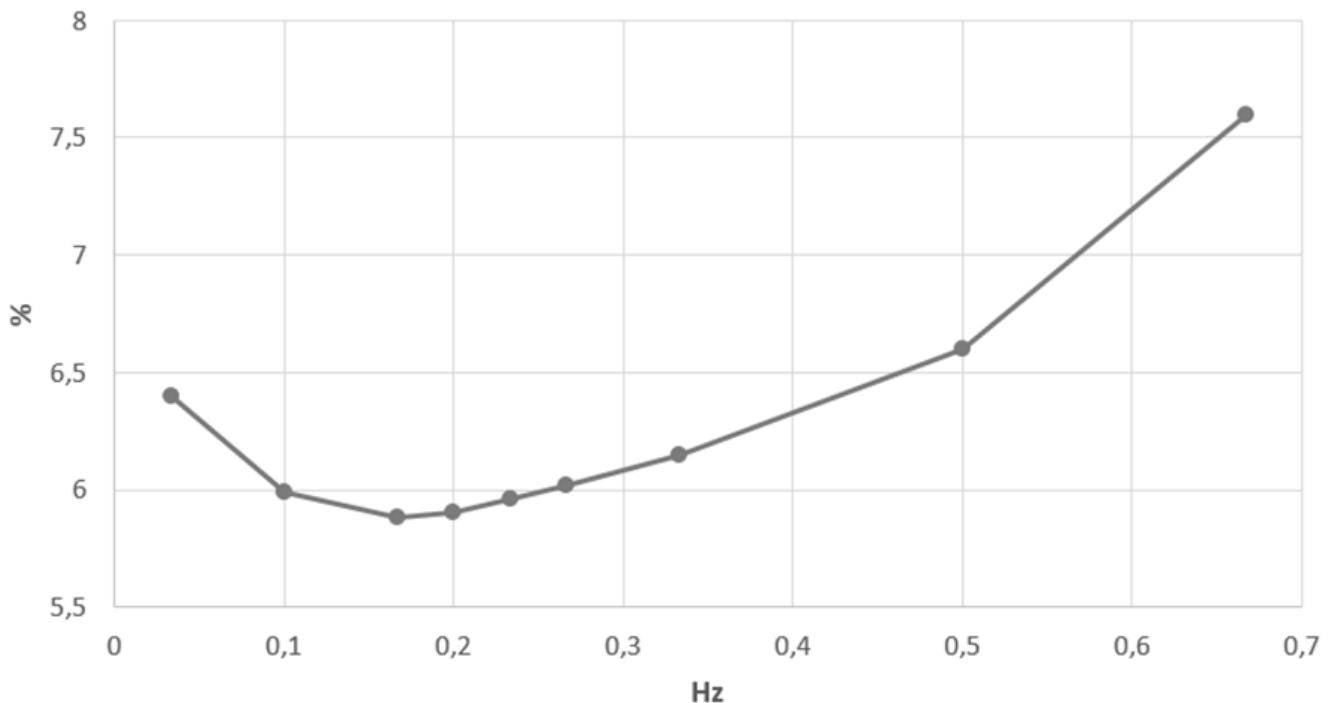


Рисунок 4.3: Альвеолярная концентрация CO_2

Минимизация значения концентрации CO_2 рассматривалась как критерий эффективности функционирования легких при проведении искусственно вен-

тиляции. Начальное увеличение чистоты вентиляции от нуля приводит к увеличению выведения CO_2 из организма и уменьшению альвеолярной концентрации CO_2 . Минимальное значение концентрации было достигнуто при чистоте вентиляции 0.17 Hz , полученное значение находится достаточно близко к экспериментально измеренной величине чистоты дыхания пациента в обычном состоянии (0.23 Hz). Дальнейшее увеличение чистоты вентиляции приводит к увеличению концентрации CO_2 . Таким образом, углубленное дыхание позволяет поддерживать требуемую альвеолярную вентиляцию за счет уменьшения доли мертвого пространства в дыхательном объеме. Однако, глубокие вдохи сопряжены с увеличением эластичного сопротивления. С другой стороны, при частом поверхностном дыхании, помимо ухудшения условий газообмена из-за большой доли мертвого пространства в дыхательном объеме, повышается неэластическое сопротивление благодаря ускорению ин- и экспираторных потоков в воздухоносных путях. Энергетически оптимальным оказывается некий средний по своим параметрам паттерн дыхания, неодинаковый для разных людей. Установлено, что любой человек при свободном дыхании выбирает обычно именно такой паттерн, соответствующий минимуму энергозатрат на работу дыхания и отражающий морфологические и функциональные особенности того или иного организма. В результатах численного эксперимента следует, что чистота искусственной вентиляции должны быть достаточно близка к значению чистоты дыхания пациента в обычном состоянии.

4.3 Моделирование альвеолярного газообмена при патологических рисунках дыхания

Рисунок дыхания является важной характеристикой дыхательной системы, который заметно влияет на эффективность альвеолярного газообмена. Патологическое (периодическое) дыхание - внешнее дыхание, которое характеризуется групповым ритмом, нередко чередующимся с остановками или со вставочными периодическими вдохами.

В данной работе рисунок дыхания определяется определяется временным профилем плеврального давления (функция $p_{pl}(t)$ в уравнении (2.11)). В данном разделе выполнено численное исследование зависимости альвеолярной концентрации CO_2 и O_2 от рисунка дыхания. Рассмотрено два патологических типа дыхания: Биота и Чайна-Стокса [128, 129], а также выполнено сравнение с нормальным(синусоидальным) дыханием [24]. Нормальное дыхание моделировалось с помощью условия:

$$p_{pl}(t) = p_g \sin(vt). \quad (4.3)$$

Дыхание Биота - форма периодического дыхания, характеризующаяся чередованием равномерных ритмических дыхательных движений, характеризующихся постоянной амплитудой, частотой и глубиной, и длительных (до полуминуты и больше) пауз. Наблюдается при органических поражениях мозга, расстройствах кровообращения, интоксикации, шоке. Может развиваться также при первичном поражении дыхательного центра вирусной инфекцией и других заболеваниях, сопровождающихся повреждением центральной нервной системы, особенно продолговатого мозга. Дыхание Биота моделировалось с помощью условия:

$$p_{pl}(t) = \begin{cases} 2p_g \sin(vt), & 0 \leq t < 0.5T_{pt} \\ 0, & 0.5T_{pt} \leq t < T_{pt} \end{cases}, \quad (4.4)$$

где T_{pt} – период t – время от начала периода.

Дыхание Чайна-Стокса – это "Волнообразное дыхание в котором отмечается слабое поверхностное дыхание с последующим нарастанием глубины дыхательных движений, а затем ее уменьшением. Полагают, что в большинстве случаев дыхание Чайна-Стокса является признаком гипоксии головного мозга. Оно может возникать при недостаточности сердца, заболеваниях мозга и его оболочек, уремии. Дыхание Чайна-Стокса моделировалось с помощью условия:

$$p_{pl}(t) = \begin{cases} 2p_g \sin(vt) \sin(5vt), & 0 \leq t < 0.75T_{pt} \\ 0.1p_g \sin(vt), & 0.75T_{pt} \leq t < T_{pt} \end{cases}. \quad (4.5)$$

Величины альвеолярных концентраций CO_2 и O_2 , полученные в результате численных расчетов показаны на рисунках 4.4, 4.5. При нормальном дыхании альвеолярная концентрация CO_2 остается в пределах 4.8-5.9%. При дыхании Биота и Чайна-Стокса данный интервал заметно изменяется. При дыхании Биота альвеолярная концентрация CO_2 увеличивается до 8.4%, наибольшее значение данного параметра достигается при дыхании Чайна-Стокса(8-10.4%). При нормальном дыхании альвеолярная концентрация O_2 остается в пределах 13.9-15.1%. Этот интервал имеет более широкие границы при дыхании Биота с нижним значением 10.7%. Наибольшее уменьшение альвеолярной концентрации O_2 было получено для дыхания Чайна-Стокса (8-11%).

Таким образом, в случае патологических типов дыхания: Биота и Чайна-Стокса наблюдается заметные изменения альвеолярных концентраций CO_2 и O_2 по сравнению с нормальным дыханием.

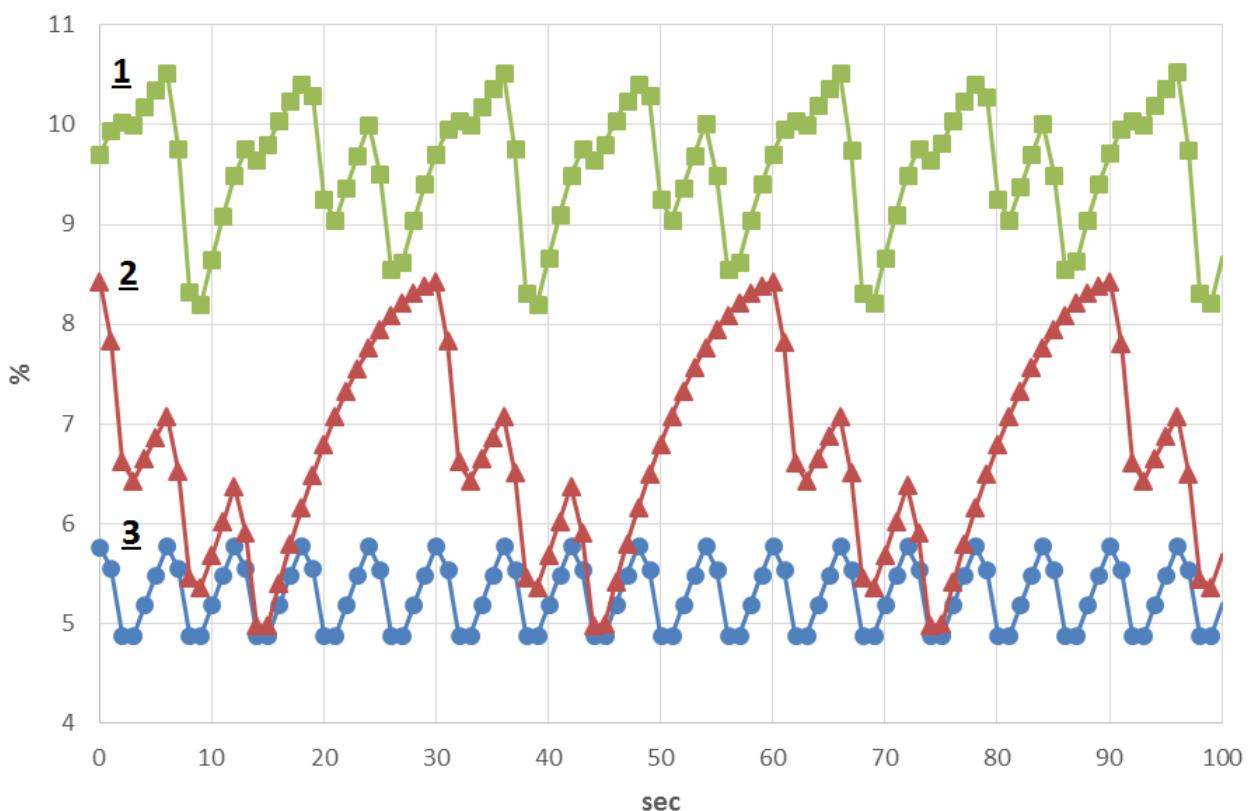


Рисунок 4.4: Альвеолярная концентрация CO_2 : 1) Дыхание Биота, 2) дыхание Чайна-Стокса, 3) нормальное дыхание.

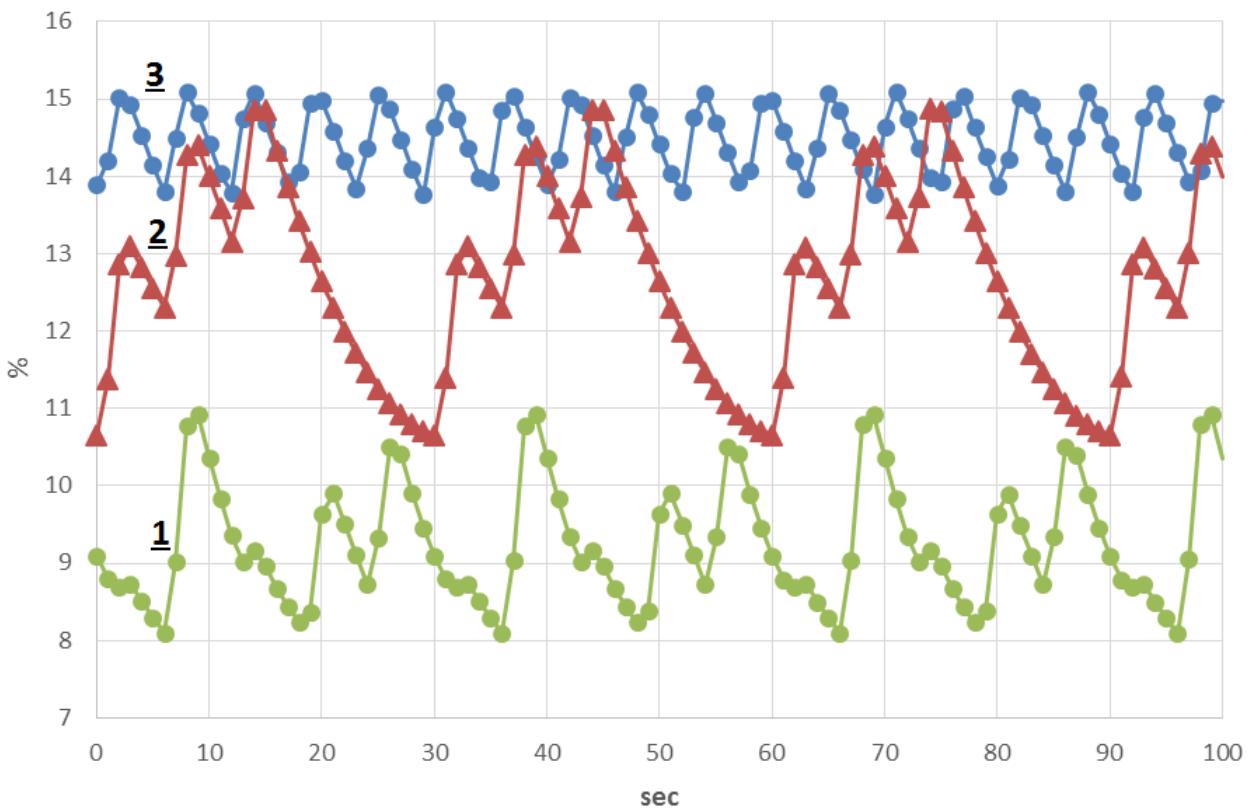


Рисунок 4.5: Альвеолярная концентрация O_2 : 1) Дыхание Биота, 2) дыхание Чайна-Стокса, 3) нормальное дыхание.

4.4 Моделирование альвеолярного газообмена при астме

Астма - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов. Ключевое звено бронхиальной астмы любого генеза — повышенная реактивность бронхиального дерева. Она обусловлена нарушением вегетативной регуляции тонуса гладких мышц и действием медиаторов воспаления и приводит к периодической обратимой обструкции бронхов, которая проявляется повышением сопротивления дыхательных путей, перерастяжением лёгких, гипоксемией, вызванной очаговой гиповентиляцией, гипервентиляцией. Несоответствием между вентиляцией и перфузией может привести к увеличению парциального давления CO_2 и уменьшению парциального давления O_2 в крови.

С клинической точки зрения приступы астмы могут быть классифицированы как легкие, умеренные и тяжелые [130]. В данном разделе приступы астмы моделируются при помощи уменьшения площади поперечного сечения терминальных трубок трахейно-бронхиального дерева S_0 в уравнении (2.3), а также

эффективного радиуса альвеолярных объемов r_{ef} в уравнении (2.13) при помо-
щи зависимости:

$$S_0^\gamma = \pi \left(r_{ef}^\gamma \right)^2 = S_0^{norm} (100 - \gamma) / 100, \quad (4.6)$$

где S_0^γ , r_{ef}^γ – модифицированные значения площади поперечного сечения и эф-
фективного радиуса во время приступа астмы; $0\% \leq \gamma \leq 100\%$ – коэффициент
тяжести астмы; $\gamma = 0\%$ соответствует нормальным физиологическим услови-
ям; $\gamma = 100\%$ соответствует полному схлопыванию терминальных воздушных
путей. Результаты численного моделирования показаны на рисунке 4.6.

Значения дыхательного объема и альвеолярной концентрации O_2 незначи-
тельно изменяются при легком приступе астмы ($0\% \leq \gamma \leq 20\%$), при этом,
величина альвеолярной концентрации CO_2 остается стабильной. Незначитель-
ные изменения связаны с наличием резервов кардио-респираторной системы по
доставке O_2 и выведению CO_2 . Умеренные приступы астмы ($20\% \leq \gamma \leq 40\%$)
характеризуются заметным уменьшением значения дыхательного объема и аль-
веолярной концентрации O_2 , а также значительному нарастанию парциаль-
ного давления CO_2 , ацидоз продолжает прогрессировать. Случай тяжелого при-
ступа астмы ($\gamma > 40\%$) характеризуется дальнейшим резким изменением всех
описанных выше параметров, которые выходят за физиологические пределы
при $\gamma > 50\%$. При таком воздействии кардио-респираторная система перестает
справляться с поддержанием газообмена на нужном уровне, и без дополни-
тельных воздействий система уже не приходит к состоянию равновесия. Таким
образом, верхний предел тяжелого случая астмы, полученный при численном
моделировании, находится при значении $\gamma = 50\%$.

4.5 Моделирование минутной вентиляции легких в усло- виях гиперкапнии

Предложенная модель использовалась для моделирования регуляторного из-
менения минутной вентиляции легких при дыхании газом с повышенным содер-
жанием CO_2 (гиперкапния). С точки зрения спортивной науки рассматривае-
мое направление исследований представляет большой интерес ввиду того, что

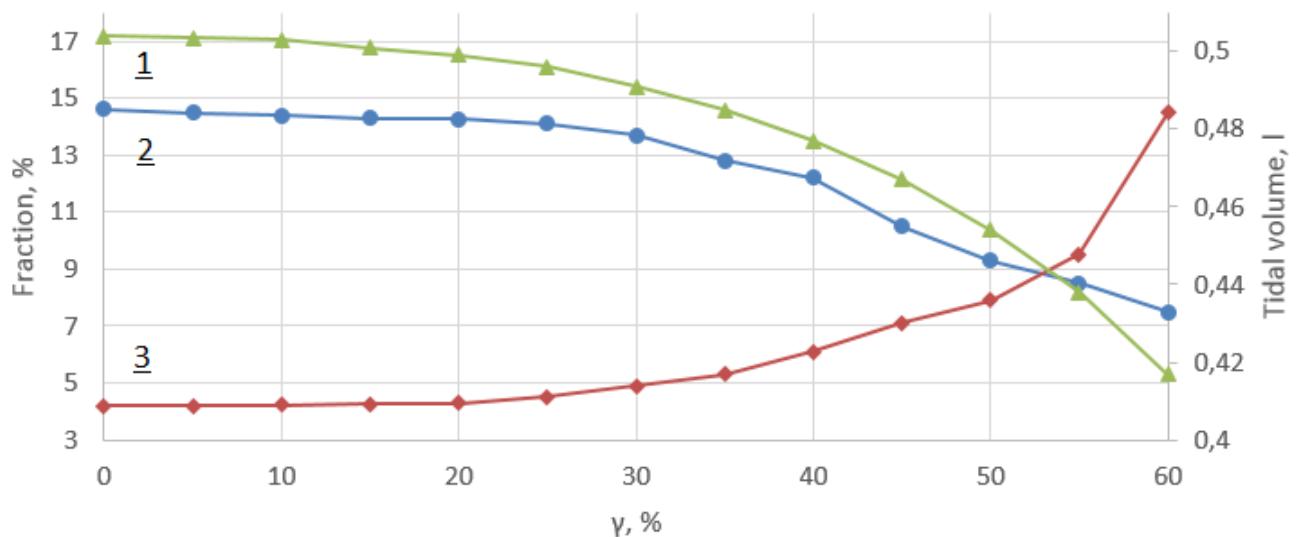


Рисунок 4.6: 1) Дыхательный объем; 2) Альвеолярная концентрация O_2 ; 3) Альвеолярная концентрация CO_2 .

респираторная функция является одним из главных лимитирующих факторов организма при интенсивных физических нагрузках характерных для спорта высших достижений. Рассматриваемые в данной работе условия гиперкапнии отчасти воспроизводят широко используемые тренировочные процессы в условиях высокогорья и гипоксии, целью которых является легальное повышение гемоглобина в крови у спортсменов уровня олимпийской сборной.

В работе [22] для испытуемых изменяли состав вдыхаемого газа, увеличивая в нем содержание CO_2 в интервале от 3% до 7%. В соответствии с этим, при численном моделировании проводилось изменение параметра $C_{CO_2}^{air}$. Скорость регуляторного ответа организма регулировалась с помощью параметра τ из (2.33). В каждом из случаев его значение определялось с помощью линейной регрессии лабораторных данных в логарифмическом масштабе. В результате были получены следующие значения: $\tau_{7\%} = 240$ сек., $\tau_{6\%} = 220$ сек., $\tau_{3\%} = 191$ сек.

Достигнута высокая степень согласованности между результатами численного моделирования и лабораторных исследований. Для случая гипоксии наблюдалась значительные отклонения на начальном этапе эксперимента. Однако, модель позволяет удовлетворительно (в пределах погрешности эксперимента)

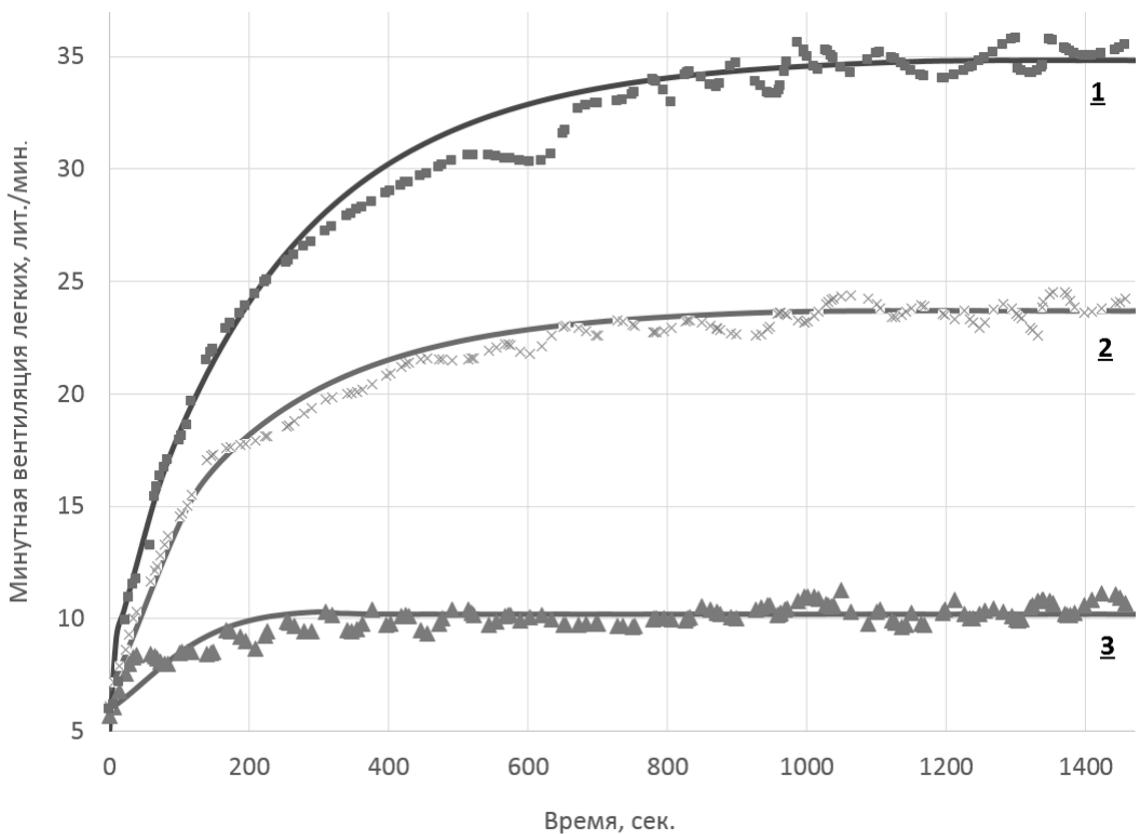


Рисунок 4.7: Сравнение изменения минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии при лабораторных исследованиях (приведенные в [22] данные обозначены точками) и численном моделировании (данные расчетов обозначены сплошными линиями). 1 – 7% CO_2 , 2 – 6% CO_2 , 3 – 3% CO_2

воспроизвести установившееся значение минутной вентиляции (через 10 мин. после начала эксперимента).

4.6 Тестирование алгоритма определения анаэробного порога

Рассмотрим пример практического применения алгоритма, взяв реальные данные, полученные во время аэробного тестирования спортсмена на беговой дорожке до отказа.

Спортсмен: возраст 19 лет, рост 179 см., вес 75.3 кг., имеет 1 сп. разряд. Начальная скорость дорожки составляла 7 км/ч, с последующим увеличением на 0.1 км/ч каждые 10 секунд.

Значения АЭП и ПАНО, определенные программным методом близки к оценкам полученным экспертами-физиологами, которые определяют эти значения пользуясь критериями, описанными в [9] (Таблица 4.1). Для интегральной оцен-

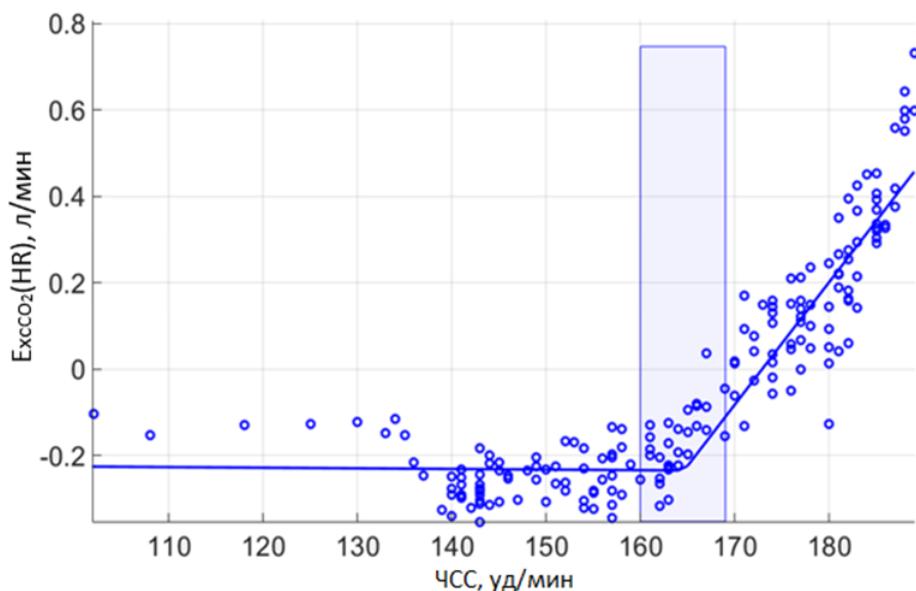


Рисунок 4.8: $ExcCO_2$ (дополнительное выделение СО₂),), ПАНО: [160-169] уд/мин.

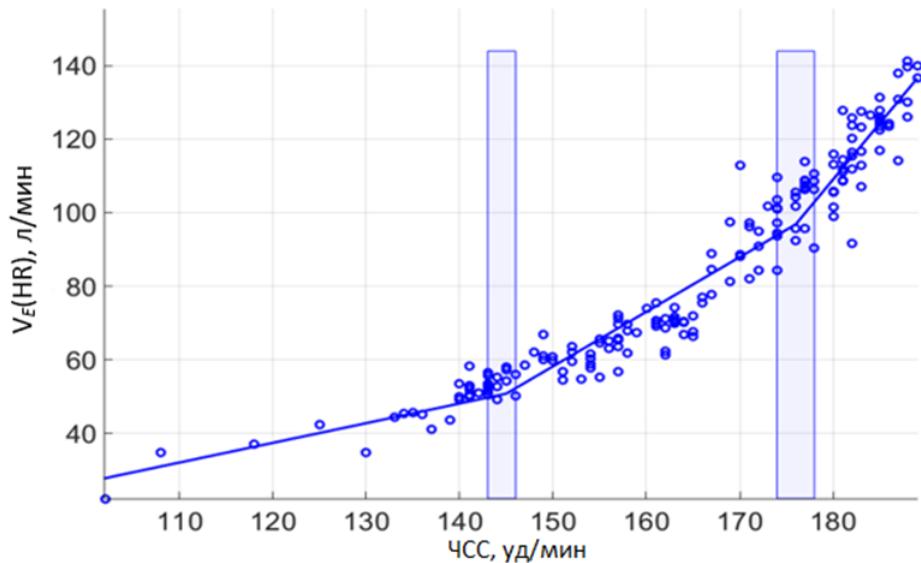


Рисунок 4.9: V_E (вентиляция), АэП: [143-146] уд/мин, ПАНО: [174-178] уд/мин

ки АэП и ПАНО по совокупности критериев можно использовать объединение, пересечение и среднее значение доверительных интервалов (Таблица 4.2). Наиболее точным является критерий пересечения интервалов, однако, из-за индивидуальных физиологических особенностей, полученный интервал может быть пустым. Оценка на основе объединения интервалов может оказаться достаточно широкой, поэтому наиболее универсальным способом является средние значения по верхним и нижним границам доверительных интервалов используемых критериев.

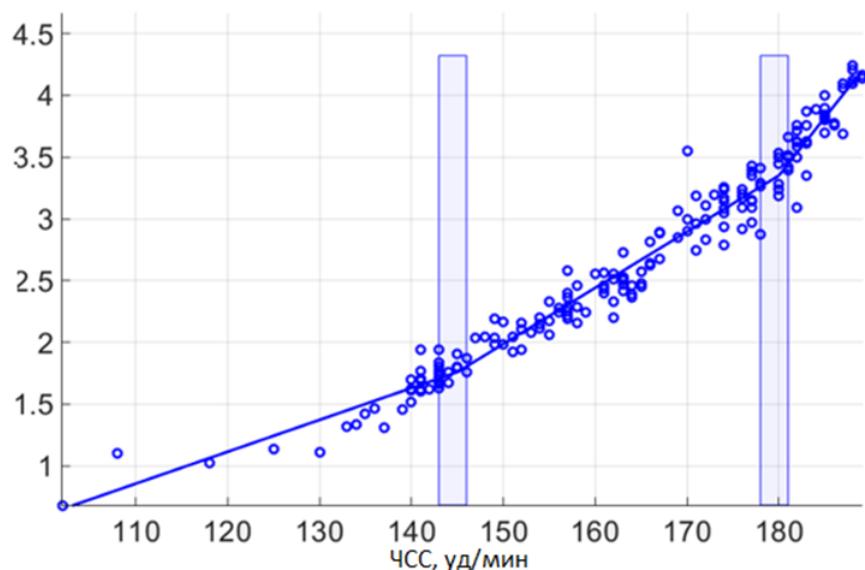


Рисунок 4.10: V_{CO_2} (выделение CO_2), АэП: [144-146] уд/мин, ПАНО: [178-181] уд/мин

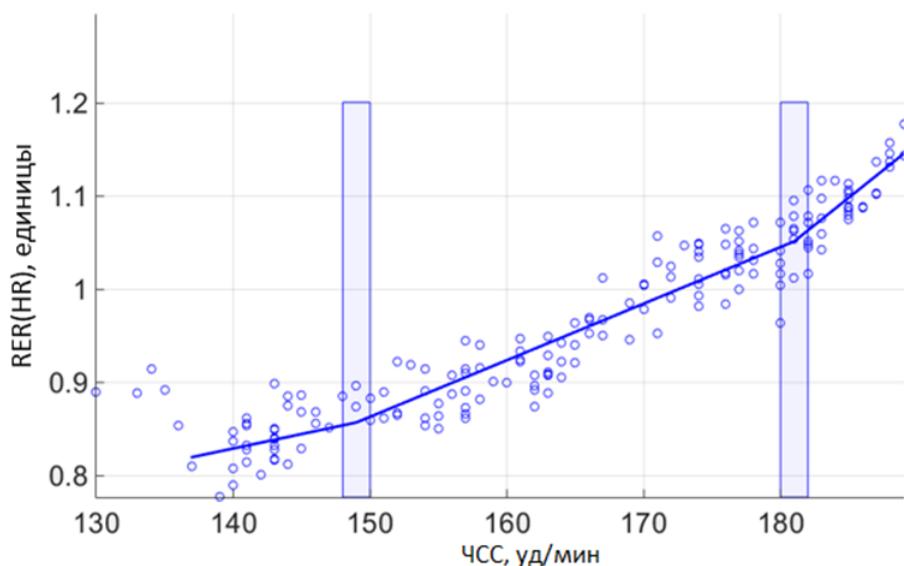


Рисунок 4.11: RER (дыхательный эквивалент), АэП: [148-150] уд/мин, ПАНО: [180-182] уд/мин

4.7 Моделирование тестов с возрастающей нагрузкой в спорте

Нагрузочные физиологические тесты являются универсальным средством определения индивидуальных параметров работоспособности человека, характеризующих режимы энергообеспечения мышечной деятельности. По этой причине применение таких тестов имеет широкое распространение в спортивной медицине. Эти тесты различаются по своему целевому назначению, применяемым эргометрам и используемым протоколам тестирования.

Таблица 4.1: Определение АэП и ПАНО по различным критериям

Метод	Параметр	Значение, уд/мин	ДИ 95%, уд/мин
V_{CO_2}	АэП	145	[144-146]
	ПАНО	179.5	[178-181]
V_E	АэП	144.5	[143-146]
	ПАНО	176	[174-178]
RER	АэП	149	[148-150]
	ПАНО	181	[180-182]
Exc_{CO_2}	ПАНО	164.5	[160-169]

Таблица 4.2: Определение АэП и ПАНО по различным критериям

Метод	Параметр	Эксп. оценка, уд/мин	Ошибка %	Попадание в ДИ
V_{CO_2}	АэП	144	0.7	Да
	ПАНО	178	0.8	Да
V_E	АэП	144	0.3	Да
	ПАНО	178	1.1	Да
RER	АэП	144	3.4	Нет
	ПАНО	178	1.6	Нет
Exc_{CO_2}	ПАНО	178	7.5	Нет

Таблица 4.3: Определение АэП и ПАНО по совокупности критериев

Метод	Параметр	Значение параметров, уд/мин
Объединение ДИ	АэП	[143-150]
	ПАНО	[160-182]
Пересечение ДИ	АэП	Пустое множество
	ПАНО	Пустое множество
Среднее значение ДИ	АэП	[145-147.3]
	ПАНО	[173-177.5]



Рисунок 4.12: Проведение нагрузочного тестирования на беговой дорожке

Для проверки адекватности модели использовались данные, полученные во время аэробного тестирования на беговой дорожке до отказа 10х спортсменов, имеющих 1 сп. разряд и специализирующихся в беге на средние дистанции. Начальная скорость дорожки составляла 7км/ч, с последующим увеличением

Таблица 4.4: Антропометрические данные спортсменов

Спортсмен	Рост, м	Вес, kg
S1	1.66	61.7
S2	1.80	70.8
S3	1.92	85.7
S4	1.88	73.0
S5	1.71	50.9
S6	1.76	74.0
S7	1.82	70.5
S8	1.85	74.6
S9	1.79	75.3
S10	1.81	71.4
Avg	1.80	70.8

на 0.1 км/ч каждые 10 секунд, наклон дорожки составлял 5 градусов. Газо-

вый состав выдыхаемого воздуха и показатели внешнего дыхания непрерывно определяли прибором “Metamax 3B” (Германия), который калибровали непосредственно перед проведением каждого исследования. Кровь для определения концентрации лактата брали из дистальной фаланги пальца в последние 20 с каждой 3 минуты работы.

В отличии от велоэргометра, мощность выполнения упражнения на беговой дорожке с хорошей точностью рассчитать достаточно сложно, однако можно получить оценку из следующего соотношения:

$$W = 9.8M\vartheta \sin(5^\circ) \quad (4.7)$$

Где ϑ — скорость беговой дорожки, М — масса спортсмена.

Объем легких определялся по формуле [24]:

$$V = 2.5H \quad (4.8)$$

Где H — рост спортсмена Общий объем крови [24]:

$$V_{blood} = 77M \quad (4.9)$$

Объем крови в подотделах:

$$V_i = \alpha V_{blood} \quad (4.10)$$

Сердечный выброс и распределение кровотока в покое [24, 31]:

Таблица 4.5: Объем крови в подотделах

Отдел	α
Системные артерии	0.252
Системные вены	0.64
Артерии головного мозга	0.02
Легочные артерии	0.048
Легочные вены	0.04

$$Q_{SS} = 0.187M^{0.81} \quad (4.11)$$

$$Q_{B,SS} = 0.13Q_{SS} \quad (4.12)$$

Таблица 4.6: Среднеквадратичные ошибки модели

Спортсмен	σ_{err,O_2} , l/min	σ_{err,CO_2} , l/min	$\sigma_{err,VE}$, l/min	$\sigma_{err,LA}$, mmol/l
S1	0.05	0.07	1.22	0.11
S2	0.12	0.09	3.31	0.16
S3	0.16	0.12	4.8	0.11
S4	0.11	0.11	3.3	0.29
S5	0.06	0.06	2.88	0.21
S6	0.17	0.20	8.29	0.14
S7	0.11	0.11	3.51	0.05
S8	0.09	0.09	3.19	0.15
S9	0.11	0.14	5.62	0.63
S10	0.12	0.11	4.35	0.07

Таблица 4.7: Относительные ошибки модели

Спортсмен	$\sigma_{err,O_2}\%$	$\sigma_{err,CO_2}\%$	$\sigma_{err,VE}\%$	$\sigma_{err,LA}\%$
S1	2.3	3.5	2.5	4.8
S2	4.1	3.0	3.8	6.6
S3	4.5	3.6	3.8	4.6
S4	3.2	3.7	4.3	7.2
S5	3.3	3.5	5.2	3.4
S6	6.3	7.1	10.3	4.6
S7	3.5	4.0	4.3	3.3
S8	3.1	2.9	3.9	9.0
S9	3.6	4.7	6.6	12.2
S10	4.5	4.3	5.9	3.4
Avg	4.3	4.5	5.4	6.4

С помощью численной расчетов был подобраны параметры модели мышечного метаболизма.

Таблица 4.8: Параметры модели мышечного метаболизма

	e_a , кДж/л	u_{la} , 10^{-3} c^{-1}	κ_{CO_2} , c^{-1}	β , 10^{-2}	α , 10^{-2}
S1	4.87 ± 0.05	1.6 ± 0.18	3.78 ± 0.54	1.92 ± 0.04	7.88 ± 0.18
S2	4.42 ± 0.07	0.88 ± 0.09	2.11 ± 0.55	0.8 ± 0.02	7.3 ± 0.04
S3	3.96 ± 0.04	1.4 ± 0.07	1.79 ± 0.52	1.32 ± 0.02	9.8 ± 0.11
S4	3.92 ± 0.06	1.23 ± 0.1	1.63 ± 0.26	0.7 ± 0.01	6.62 ± 0.1
S5	4.88 ± 0.02	1.25 ± 0.12	2.02 ± 0.04	1.6 ± 0.02	10.36 ± 0.08
S6	4.97 ± 0.03	1.75 ± 0.06	7.04 ± 0.38	0.69 ± 0.0	7.6 ± 0.02
S7	4.08 ± 0.04	1.66 ± 0.28	2.66 ± 0.18	0.4 ± 0.01	8.84 ± 0.02
S8	4.94 ± 0.02	5.42 ± 0.97	4.87 ± 0.28	2.29 ± 0.16	3.97 ± 0.03
S9	4.69 ± 0.09	8.75 ± 0.73	1.45 ± 0.19	4.58 ± 0.2	3.91 ± 0.01
S10	4.71 ± 0.09	2.03 ± 0.1	4.81 ± 0.58	1.1 ± 0.02	7.75 ± 0.05

Полученные оценки КПД согласуются с физиологически обоснованными значениями. Однако, полученные значения нельзя считать истинной оценкой КПД, а только неким аналогом в силу грубости оценки мощности упражнения, а также не учета в модели того факта, что часть лактата используется как энергетический субстрат окисления (в экспериментальных работах измерение КПД производится при нагрузка меньше величины порога анаэробного обмена).

Значения параметра u_{la} , характеризующего скорость утилизации лактата, получились близки к экспериментальным данным, свидетельствующим, что восстановление уровня лактата к исходному происходит примерно через 60-90 минут после окончания нагрузки.

Экспериментальные данные, по которым производилась идентификация параметров модели, очень сильно зашумлены. Это связано как с погрешностью измерительных приборов, так и с особенностями адаптации организма к физической нагрузке (у более квалифицированных спортсменов дисперсия точек заметно меньше, т.к. их организм привык к нагрузкам и врабатывание происходит более направленно). Присутствует погрешность численного метода решение ОДУ, а также алгоритм стохастической оптимизации может приводить к

различным результатам. Поэтому для оценивания параметров модели использовался статистический метод бутсреppинга, на основе результатов которого рассчитывалась дисперсия. В результате было получено, что для e_a дисперсия составляет примерно 1.1%, для u_{la} — 9.6%, для κ_{CO_2} — 12.9%, для β — 2.5%, для α — 1%..

Таблица 4.9: КПД выполнения упражнения

Спортсмен	$\eta, \%$	Спортсмен	$\eta, \%$
S1	23.3 ± 0.2	S6	24.1 ± 0.1
S2	22.0 ± 0.3	S7	19.9 ± 0.2
S3	19.4 ± 0.2	S8	24.2 ± 0.1
S4	19.0 ± 0.3	S9	22.9 ± 0.4
S5	23.5 ± 0.1	S10	22.8 ± 0.4

При выполнении физического упражнения первые несколько движений осуществляются за счет внутримышечных запасов АТФ, которые быстро заканчиваются, в следующие 10-60 сек основным источником энергии является креатинфосфат. В модели данные механизмы не учитываются, поэтому на начальных участках графиков потребления кислорода и выделения углекислого газа существует заметное расхождение. Ошибка лактатной кривой объясняется упрощением модели: не рассматриваются отдельно различные процессы утилизации лактата в мышцах, миокарде, в печени и кишечнике в результате глюконеогенеза, вклад отдельных буферных систем крови (в том числе индивидуальные емкости), очень простое представление об образовании лактата и поступлении его в кровь, а также особенностями получения экспериментальных данных.

4.8 Резюме

- Выполнена проверка адекватности 0D-1D модели дыхательной системы. После подбора параметров в физиологических пределах, модель показала хорошее совпадение альвеолярного потока и альвеолярного давления в нормальных условиях с литературными данными.
- Выполнен поиск оптимальной чистоты(обеспечивающей наилучший газообмен) ИВЛ. Полученное значение(0.17 Hz) находится достаточно близко к экспериментально измеренной величине чистоты дыхания пациента в нормальном состоянии(0.23 Hz).
- Выполнено моделирование патологических рисунков дыхания: дыхание Биота и Чайна-Стокса. Сравнение с нормальным синусоидальным дыханием подтвердило, что при наличии патологии газообмен становится менее эффективным.
- Выполнено моделирование легких, умеренных и тяжелых приступов астмы. Определены параметры, соответствующие каждому типу приступа. Результаты качественно совпали с описанием из клинической литературы, к сожалению не удалось найти количественные значения, с которыми можно было бы провести сравнение.
- Выполнено моделирование минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии. Достигнута высокая степень согласованности между результатами численного моделирования и лабораторных исследований. Модель позволяет удовлетворительно воспроизвести установившееся значение минутной вентиляции.
- Протестирован алгоритм определения аэробного и анаэробного порогов по нескольким физиологическим показателям. Алгоритм показал хорошую согласованность с оценками эксперта-физиолога.
- По результатам тестов с возрастающей нагрузкой для десяти спортсменов была выполнена идентификации параметров модели мышечного метаболизма.

лизма. Для части параметров дисперсия (оценена методом бутстреппинга) получилась достаточна большой, а для других не превышала 5%. Тем не менее модель показала хорошее совпадение с экспериментом

Выводы

Для моделирования газообмена в легких, была выполнена декомпозиция их структуры на проводящую зону (первые 4е поколения) и альвеолярные компоненты (8 компонент). Движение воздуха в проводящей зоне легких для каждой бронхиальной трубы описывается уравнением сохранения массы и импульса, которые дополняются "уравнением состояния". При численной реализации используется явная двухшаговая гибридная схема, соответствующая наиболее точной монотонной схеме первого порядка точности. В области стыковки трубок, имеющей дихотомическую структуру, решается система уравнений Бернулли и сохранения массы, которая дополняется условием совместности вдоль соответствующих характеристик. Движение воздуха и перенос дыхательных газов в переходной зоне описывается интегральной моделью для каждого альвеолярного объема. Численный расчет уравнений модели выполняется совместно с уравнениями проводящей зоны для конечных бронхиальных трубок с использованием условий равенства давлений и сохранения массы. 1D сетевая структура легких, используемая при расчетах в проводящей зоне, получена на основе обработки СТ-данных пациента.

Таким образом, совместная 0D-1D модель с одной стороны позволяет учесть индивидуальную специфику пациента, а с другой является экономичной с вычислительной точки зрения по сравнению, например, с подробными 3D моделями.

Выполнена проверка адекватности 0D-1D модели дыхательной системы:

- Получено хорошее совпадение альвеолярного потока и альвеолярного давления в нормальных условиях с литературными данными.

- Выполнен поиск оптимальной чистоты (обеспечивающей наилучший газообмен) ИВЛ. Полученное значение находится достаточно близко к экспериментально измеренной величине чистоты дыхания пациента в нормальном состоянии.
- Выполнено моделирование патологических рисунков дыхания: дыхание Биота и Чейна-Стокса. Сравнение с нормальным синусоидальным дыханием подтвердило, что при наличии патологии газообмен становится менее эффективным.
- Выполнено моделирование легких, умеренных и тяжелых приступов астмы. Определены параметры, соответствующие каждому типу приступа. Результаты качественно совпали с описанием из клинической литературы, к сожалению не удалось найти количественные значения, с которыми можно было бы провести сравнение.

Для расчета транспорта газов в кровеносной системе используется модель, основанная на разделении системы на пять крупных отделов, соответствующих артериям тканей, головного мозга и легких, системным и легочным венам. Модель учитывает связывание O_2 гемоглобином и механизм поддержания кислотно-щелочного баланса в крови. При физической нагрузке в модели учитываются механизмы производства и утилизации лактата (рассматривается переход от аэробного к анаэробному энергообмену), а также образование неметаболических излишков CO_2 . Регуляция сердечного выброса и перераспределения кровотока между головным мозгом и тканями описывается эмпирической зависимостью от парциального давления CO_2 в системных артериях. Модель кровеносной системы и мышечного метаболизма дополняются усредненной моделью дыхательной системы (подробная 0D-1D модель для рассматриваемых практических задач является излишней). Регуляция параметров легочной вентиляции описывается эмпирической зависимостью от парциального давления CO_2 , O_2 в системных артериях (периферический регулятор) и CO_2 в артериях головного мозга (центральный регулятор). Модель сводится к последовательному решению 4x жестких систем ОДУ, для численного расчета которых применяется

A,L – устойчивый метод третьего порядка аппроксимации из семейства схем Обрешкова, а также итерационной процедуре совместного расчета газообмена с легкими.

Данная комплексная модель описывает основные подсистемы и регуляторные механизмы, которые влияют на энергообмен во время физической нагрузки и являются критическими для достижения высокого спортивного результата. При этом, неизвестные параметры модели могут быть оценены по результатам тестов с возрастающей нагрузкой с помощью алгоритмов глобальной оптимизации.

Значение анаэробного порога (используется в модели мышечного метаболизма, а также имеет ключевое значение при оптимизации тренировочных нагрузок) определяется с помощью робастного алгоритма регрессии по нескольким физиологическим показателям. Данный алгоритм был протестирован и показал хорошее совпадение с оценками эксперта-физиолога.

Модель регуляции дыхания была протестирована на задаче моделирование минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии. Достигнута высокая степень согласованности между результатами численного моделирования и лабораторных исследований. Модель позволяет удовлетворительно воспроизвести установившееся значение минутной вентиляции.

По результатам тестов с возрастающей нагрузкой для десяти спортсменов была выполнена идентификации параметров модели мышечного метаболизма. Для части параметров дисперсия (оценена методом бутстреппинга) получилась достаточна большой, а для других не превышала 5%. Тем не менее модель показала хорошее совпадение с экспериментом.

Заключение

В рамках данной работы были разработаны вычислительные методы расчета глобального транспорта дыхательных газов для исследования состояния организма человека при наличии патологий дыхательных путей (например периодическое и кластерное дыхание, астма), изменении условий внешней среды (например гиперкапния, искусственная вентиляции легких, физическая нагрузка).

В ходе достижения поставленной цели был решён ряд задач:

- Разработан вычислительный метод и программный комплекс расчета альвеолярного газообмена с использованием 0D-1D математической модели и данных компьютерной томографии легких пациента
- Выполнен поиск оптимальных для пациента параметров искусственной вентиляции легких
- Выполнено численное исследование изменений рисунков дыхания и эффективности альвеолярного газообмена при наличии различных патологий (периодическое и кластерное дыхание, астма)
- Разработан метод и программный комплекс для определения аэробного и анаэробного порогов
- Разработана модель глобального транспорта газов в организме при физической нагрузке
- Разработан метод и программный комплекс для идентификации параметров модели по экспериментальным данным тестов с возрастающей нагрузкой.

Список литературы

1. **Golov A., Simakov S., Soe Y.N., Pryamonosov R., Mynbaev O., Kholodov A.** Multiscale CT-Based Computational Modeling of Alveolar Gas Exchange during Artificial Lung Ventilation, Cluster (Biot) and Periodic (Cheyne-Stokes) Breathings and Bronchial Asthma Attack // MDPI Computation. —2017; —Vol. 5(1), 11. —P.1-18 (индексируется в Web of Science)
2. **Голов А.В., Симаков С.С.** Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии // Компьютерные исследования и моделирование. —2017; —Vol. 2(9). —C.297–310 (в списке ВАК, индексируется в Web of Science)
3. **Голов А.В., Тимме Е.А., Козлов А.В.** Алгоритм автоматизированной оценки параметров работоспособности человека при выполнении нагрузочных тестов // Информационные технологии —2017; —Vol. 4(23). —C.309–314 (в списке ВАК)
4. **Голов А.В., Тимме Е. А., Симаков С. С., Холодов А. С.** Математическое моделирование альвеолярного газообмена при проведении нагрузочных тестов // материалы 3-ей научно-практическая конференции «Инновационные технологии в подготовке спортсменов» —2015; —Vol. 1. —C.25–28
5. **Голов А.В., Тимме Е.А., Козлов А.В.** Автоматизированная оценка аэробного и анаэробного порогов по результатам нагрузочного тестирования // материалы 4-ой научно-практической конференция «Инновационные технологии в подготовке спортсменов» —2016; —Vol. 1. —C.415-417
6. **Тимме Е.А., Голов А.В.** Математическая модель, алгоритм и программный модуль оценки параметров кинетики потребления кислорода при ступен-

чатореактивном тесте // материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции «Актуальные проблемы биохимии и биоэнергетики спорта 21 века» —2016; —Vol. 1. —C.102-106

7. *Golov A.V., Simakov S.S., Timme E.A.* Mathematical modeling of alveolar ventilation and gas exchange during treadmill stress tests // материалы российской конференции с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина» —2016; —Vol. 1. —C.32
8. *Simakov S.S., Golov A.V., Soe Y.N.* Mathematical modeling of alveolar ventilation and gas exchange during treadmill stress tests // Mathematical modeling of cardiovascular and respiratory systems of human organism —2015; —Vol. 2. —P.42
9. *Бреслав И. С., Волков Н. И., Тамбовцева Р. В.* Дыхание и мышечная активность в спорте. —М: Советский спорт, 2013.
10. *Дьяченко А. И., Шабельников В. Г. и др.* Математические модели действия гравитации на функции легких. —М: Наука, 1985.
11. *Дьяченко А. И., Исследование однокомпонентной модели механики легких.* // Медицинская биомеханика.—Рига, 1986.—Т.1.—С.147-152.
12. *Матюшев Т. В., Дворников М. В., Богомолов А. В., Кукушкин Ю. А., Поляков А. В.*, Математическое моделирование динамики показателей газообмена человека в условиях гипоксии // Математическое моделирование.—2014.—Т.26.—N4.—C.51-64.
13. *Симаков С. С., Холодов А. С.*, Численный анализ воздействия акустических возмущений на функцию легких и гемодинамику малого круга кровообращения // В сб. Медицина в зеркале информатики, М.: Наука, 2008, С.124-170.
14. *Холодов А. С.* Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ. // в сб. Компьютерные модели и прогресс медицины —М: Наука, 2001, С. 127-163.

15. Ben-Tal A., Tawhai M. H. Integrative approaches for modeling regulation and function of the respiratory system. //WIREs system biology and medicine. — 2013. —Vol. 5. — P. 687-699.
16. Cheng L., Albanese A., Ursino M., Nicolas W. C. An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model validation under hypercapnia and hypoxia. //American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology. —2016. —Vol. 310. — PP. 922-937.
17. Duffin L., Mohan R. M., Vasiliou P., Stephenson R., Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. //Respiration physiology. —2000. —Vol. 120. — P. 13-26.
18. Gibson Q. H. The reaction of oxygen with hemoglobin and the kinetic basis of the effect of salt on binding of oxygen. //The Journal of Biological Chemistry. — 1970. —Vol. 245. — P. 3285-3288.
19. Guyton A. C., Hall J. E. Textbook of Medical Physiology, 10 ed., —Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000
20. Lu K., Clark Jr., W., Ghorbel F. H., Ware D. L., Zwischenbrger J. B., Bidani A. Whole-body gas exchange in human predicted by a cardiopulmonary model. //Cardiovascular Engineering: An International Journal. —2002. —Vol. 3, No. 1. — P. 1-19.
21. Mynbaev O. A., Molinas C. R., Adamyan L. V., Bernard V., Koninckx Ph. R. Pathogenesis CO₂ pneumoperitoneum-induced metabolic hypoxemia in a rabbit model. // The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. —2002. —Vol. 9, No. 3. — P. 306-314.
22. Reynolds W. J., Milhorn H. T., Holloman G. H. Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man. //Journal of applied physiology. —1972. —Vol. 33, No. 1. — P. 47-54.

23. *Reynolds W. J., Milhorn H. T., Holloman G. H.* Transient ventilatory response to hypoxia with and without controlled alveolar PCO_2 . //Journal of applied physiology. —1973. —Vol. 35, No. 2. —P. 187-196.
24. *Schmidt R. F., Thews G*, Human Physiology, 2nd ed., —Berlin: Springer-Verlag, 1989
25. *Simakov S. S., Kholodov A. S.*, Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances // Mathematical models and computer simulations. —2008. —Vol. 1, No. 2. —P.283-295.
26. *Simakov S. S., Roubliova X. I., Ivanov A. A., Kaptaeva A. K., Mazhitova M. I., Mynbaev O. A.*, Respiratory acidosis in obese gynecological patients undergoing laparoscopic surgery independently of the type of ventilation. // Acta Anaesthesiologica Taiwanica. —2016.
27. *Topor Z. L., Pawlicki M., Remmers J. E.* A computational model of the human respiratory control system: Responses to hypoxia and hypercapnia. //Annals of Biomedical Engineering. —2004. —Vol. 32, No. 11. — P. 1530-1545.
28. *Wolf M. B., Garner R. P.* A mathematical model of human respiration at altitude // Annals of Biomedical Engineering. —2007. —Vol. 35, No. 11. — P. 2003-2022.
29. *di Prampero P E., Ferretti G.* The energetics of anaerobic muscle metabolism: a reappraisal of older and recent concepts. //Respiratory Physiology. —1999. Vol 118. —P. 103-115.
30. *di Prampero P* Energetics of muscular exercise. //Rev Physiol Biochem Pharmacol. —1981. Vol 89. —P. 144-222.
31. *Dukes H. H.* Dukes' Physiology of domestic animals, 13 ed., —Oxford: Wiley Blackwell, 2015
32. *Maughan R., Gleeson M., Greenhaff P. L.* Biochemistry of exercise and training, 1 ed., —Oxford: Oxford University Press, 1997

33. *Fakuba Y., Walsh M. L., Cameron R. H., Morton R. H., Kenny C. T., Banister E. W.* Lactate modeling and its application to endurance training // *J. therm. Biol.* —1993. —Vol. 18., No. 5/6. —P.617-622.
34. *Thomas C., Bernard O., Enea C., Jalab C., Hanon C.* Metabolic and respiratory adaptations during intense exercise following long-sprint training of short duration // *Eur J Appl Physiol.* —2012. —Vol. 112. —P.667–675.
35. *Freund H., Oyono-Enguelle S., Heitz A., Ott C., Marbach J., Gartner M., Pape A.* Comparative Lactate Kinetics Alter Short and Prolonged Submaximal Exercise // *Int. J. Sports Med* —1990. —Vol. 11. —P.284–288.
36. *Francaux M. A., Jacqmin P. A., Sturbois X. G.,* Simple kinetic model for the study of lactate metabolic adaptation to exercise in sportsmen routine evaluation // *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie* —1989. —Vol. 97. —P.235–245.
37. *Beneke R., Hutler M., Jung M., Leithauser R. M.* Modeling the blood lactate kinetics at maximal short-term exercise conditions in children, adolescents and adults // *J Appl Physiol* —2005. —Vol. 99. —P.499-504.
38. *Pedley T, Schroter R, Sudlow M.* The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways // *Respiration Physiology* —1970; —Vol. 9. —P.387–405.
39. *Reynolds D, Lee J.* Modeling study of the pressure-flow relationship of the bronchial tree // *Federation Proceedings* —1979; —Vol. 38. —P.1444.
40. *Lambert R, Wilson T, Hyatt R, Rodarte J.* A computational model for expiratory flow // *Journal of Applied Physiology* —1982; —Vol. 52. —P.44-56.
41. *van Ertbruggen C, Hirsch C, Paiva M.* Anatomically based three-dimensional model of airways to simulate flow and particle transport using computational fluid dynamics // *Journal of Applied Physiology* —2005; —Vol. 98(3). —P.970-980.

42. *Bates J.* Lung Mechanics: An Inverse Modeling Approach, —New York: Cambridge University Press, 2009
43. *Suki B, Habib RH, Jackson AC.* Wave propagation, input impedance, and wall mechanics of the calf trachea from 16 to 1,600 hz // American Journal of Physiology —1993; —Vol. 275. —P.2755–2766.
44. *Lutchen KR, Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Suki B.* Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction // American Journal of Physiology —1996; —Vol. 280. —P.1841–1849.
45. *Gillis HL, Lutchen KR.* How heterogeneous bronchoconstriction affects ventilation distribution in human lungs: a morphometric model // Annals of Biomedical Engineering —1999; —Vol. 27. —P.14–22.
46. *Nucci G, Tessarin S, Cobelli C.* A morphometric model of lung mechanics for time-domain analyses of alveolar pressures during mechanical ventilation // Annals of Biomedical Engineering —2002; —Vol. 30. —P.537–545.
47. *Horsfield K, Dart G, Olson D, Filley G, Cumming G.* Models of the human bronchial tree // Journal of Applied Physiology —1971; —Vol. 31(2). —P.207.
48. *Weibel ER* Morphometry of the Human Lung, —Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer, 1963 Physiology —1971; —Vol. 31(2). —P.207.
49. *Tawhai MH, Pullan AH, Hunter PJ.* Generation of an anatomically based three-dimensional model of the conducting airways // Annals of Biomedical Engineering —2000; —Vol. 28. —P.93–802.
50. *Tawhai M, Lin C.* Image-based modeling of lung structure and function // Journal of Magnetic Resonance Imaging —2010; —Vol. 32(6). —P.1421–1431.
51. *Tawhai M, Nash M, Hoffman E.* An imaging-based computational approach to model ventilation distribution and soft-tissue deformation in the ovine lung // Academic Radiology —2006; —Vol. 13(1). —P.113.

52. *Lin C, Tawhai M, McLennan G, Hoffman E.* Computational fluid dynamics: multiscale simulation of gas flow in subject-specific models of the human lung // IEEE Engineering in Medicine and Biology —2009; —Vol. 28(3). —P.25-33.
53. *Denny E, Schroter RC.* Viscoelastic behavior of a lung alveolar duct model // Journal of Biomechanical Engineering —2000; —Vol. 112. —P.143–151.
54. *Zhang Z, Kleinstreuer C.* Transient airflow structures and particle transport in a sequentially branching lung airway model // Physics of Fluids —2002; —Vol. 14(2). —P.862–880.
55. *Liu Y, So RMC, Zhang CH.* Modeling the bifurcating flow in a human lung airway // Journal of Biomechanics —2002; —Vol. 35. —P.465–473.
56. *Green AS.* Modelling of peak-flow wall shear stress in major airways of the lung // Journal of Biomechanics —2004; —Vol. 37(5). —P.661–667.
57. *Zhang Z, Kleinstreuer C.* Airflow structures and nano-particle deposition in a human upper airway model // Journal of Computational Physics —2004; —Vol. 198. —P.178-210.
58. *Lin CL, Tawhai MH, McLennan G, Hoffman EA.* Characteristics of the turbulent laryngeal jet and its effect on airflow in the human intra-thoracic airways // Respiratory Physiology & Neurobiology —2007; —Vol. 157. —P.295–309.
59. *LDe Backer J, Vos W, Gorle C, Germonpré P, Partoens B, Wuyts F, Parizel P, De Backer W.* Flow analyses in the lower airways: patient-specific model and boundary conditions // Medical Engineering & Physics —2008; —Vol. 30(7). —P.872.
60. *Wall WA, Rabczuk T.* Fluid structure interaction in lower airways of CT-based lung geometries // International Journal for Numerical Methods in Fluids —2008; —Vol. 57. —P.653–675.

61. *Ma B, Lutchen KR* An anatomically based hybrid computational model of the human lung and its application to low frequency oscillatory mechanics // Annals of Biomedical Engineering —2006; —Vol. 14. —P.1691–1704.
62. *Comerford A, Förster C, Wall WA* Structured tree impedance outflow boundary conditions for 3D lung simulations// Journal of Biomechanical Engineering —2010; —Vol. 132(8). —P.1–10.
63. *Yoshihara L, Ismail M, Wall W.* Bridging Scales in Respiratory Mechanics in: Computer Models in Biomechanics, —Berlin: Springer, 2013; —P.395–407.
64. *Yin Y, Choi J, Hoffman E, Tawhai M, Lin C.* Simulation of pulmonary air flow with a subject-specific boundary condition// Journal of Biomechanics —2010; —Vol. 43(11). —P.2159–2163.
65. *Quarteroni A, Veneziani A.* Analysis of a geometrical multiscale model based on the coupling of ODE and PDE for blood flow simulations// Multiscale Modeling and Simulation —2003; —Vol. 1(2). —P.173–195.
66. *Formaggia L, Gerbeau JF, Nobile F, Quarteroni A.* On the coupling of 3D and 1D Navier-Stokes equation for flow problems in compliant vessels.// Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering —2000; —Vol. 191. —P.561–582.
67. *Fernandez MA, Milsic V, Quarteroni A.* Analysis of a geometrical multiscale blood flow model based on the coupling of ODEs and hyperbolic PDEs// Multiscale Modeling and Simulation —2005; —Vol. 4. —P.215–236.
68. *Vito R. P., Dixon S. A.* Blood vessel constitutive models-1995-2002 // Annual Review of Biomedical Engineering —2003; —Vol. 5(1). —P.413–439.
69. *Humphrey J.D.* Continuum biomechanics of soft biological tissues // Proceedings of the Royal Society if Lonon Series A- Mathematical Physical and Engineering Sciences. —2003; —Vol. 459(2029). —P.3-46.

70. *Chen H., Luo T., Zhao X., Lu X., Huo Y., Kassab G. S.* Microstructural constitutive model of active coronary media // Biomaterials —2013; — Vol. 34(31). —P.7575–7583.
71. *Christensen TG, Draeby C.* Modelling the respiratory systems. Master's Thesis, 1996. (Available from: <http://milne.ruc.dk/ImfufaTekster/pdf/318.pdf>), IMFUFA tekster 318 [Accessed on 12/12/2012]).
72. *Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Gthgen I, Siggaard-Andersen M.* A mathematical model of the hemoglobinoxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature // Clinical Chemistry —1984; —Vol. 30(10). —P.1646–1651.
73. *Christensen TG, Draeby C.* Respiration. In Applied Mathematical Models in Human Physiology., —Philadelphia: SIAM, 2004; —P.149–150.
74. *Chiari L, Avanzolini G, Grandi F, Gnudi G.* A simple model of the chemical regulation of acid-base balance in blood. // Engineering in Medicine and Biology Society. Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers. Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE —1994; — Vol. 2. —P.1025–1026.
75. *Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ.* Circulation: overall regulation // Annual Review of Physiology —1972; —Vol. 34. —P.13–44.
76. *Grodins FS, Buell J, Bart AJ* Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system // Journal of Applied Physiology —1967; — Vol. 22(2). —P.260-276.
77. *Gray JS.* The multiple factor theory of the control of respiratory ventilation // Science —1946; —Vol. 103(2687). —PP.739–744.
78. *de los Reyes V AA, Jung E, Kappel F.* Stabilizing control for a pulsatile cardiovascular mathematical model // Bulletin of Mathematica Biology —2014; — Vol. 76. —P.1306–1332.

79. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology —1998; —Vol. 275(5). —P.1733–1747.
80. Ursino M, Antonucci M, Belardinelli E. Role of active changes in venous capacity by the carotid baroreflex: analysis with a mathematical model // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology —1994; —Vol. 267(6). —P.2531–2546.
81. Batzel JJ, Kappel F, Schneditz D, Tran HT Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control., —Philadelphia: SIAM, 2007.
82. Ottesen JT, Danielsen M. A cardiovascular model. In Applied Mathematical Models in Human Physiology, —Philadelphia: SIAM, 2004., PP.149-150
83. Chiari L, Avanzolini G, Ursino M. A comprehensive simulator of the human respiratory system: validation with experimental and simulated data // Annals of Biomedical Engineering —1997; —Vol. 25. —P.985–999.
84. Magosso E, Ursino M. A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology —2001; —Vol. 281(5). —P.2036–2052.
85. Olufsen MS, Ottesen JT A practical approach to parameter estimation applied to model predicting heart rate regulation // Journal of Mathematical Biology —2013; —Vol. 67. —P.39-68.
86. Batzel J, Bachar M. Modeling the cardiovascular-respiratory control system: data, model analysis, and parameter estimation // Acta Biotheoretica —2010; —Vol. 58. —P.369–380.
87. Fink M, Batzel J, Tran H. A respiratory system model: parameter estimation and sensitivity analysis // Cardiovascular Engineering —2008; —Vol. 8(2). —P.120–134.

88. *Kappel F, Batzel J.* Sensitivity analysis of a model of the cardiovascular system // Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE —2006; —Vol. 1. —P.359–362.
89. *Batzel J, Ellwein L, Olufsen M* Modeling cardio-respiratory system response to inhaled CO₂ in patients with congestive heart failure. // Proceedings of the 33rd Annual International Conference of the IEEE —2011; —Vol. 58. —P.2418–2421.
90. *Khoo M.* Modeling of autonomic control in sleep-disordered breathing // Cardiovascular Engineering —2008; —Vol. 8(1). —P.30–41.
91. *Ottesen JT, Mehlsen J, Olufsen MS.* Structural correlation method for model reduction and practical estimation of patient specific parameters illustrated on heart rate regulation // Mathematical Biosciences —2014; —Vol. 257. —P.50–59.
92. *Ellwein L, Pope S, Xie A, Batzel J, Kelley C, Olufsen M.* Patient-specific modeling of cardiovascular and respiratory dynamics during hypercapnia // Mathematical Biosciences —2013; —Vol. 241. —P.256–274.
93. *Williams MD, Wind-Willassen O, Wright A, Mehlsen J, Ottesen J, Olufsen M.* Patient-specific modelling of head-up tilt // Mathematical Medicine and Biology —2013; —Vol. 31(4). —P.365–392.
94. *Ursino M, Magosso E, Avanzolini G.* An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypercapnia // Clinical Physiology —2001; —Vol. 21(4). —P.447–464.
95. *Hardy H, Collins R, Calvert R.* A digital computer model of the human circulatory system // Medical and Biological Engineering and Computing —1982; —Vol. 20(5). —PP.550–564.
96. *Lu K, Clark JW, Ghorbel FH, Ware DL, Bidani A.* A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the valsalva maneuver // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology —2001; —Vol. 281(6). —P.2661–2679.

97. *Hemalatha K, Suganthy L, Manivannan M.* Hybrid cardiopulmonary model for analysis of valsalva maneuver with radial artery pulse // Annals of Biomedical Engineering —2010; —Vol. 38(10). —P.3151–3161.
98. *Trenhago P.R. ,Fernandes L.G. Müller L.O., Blanco P.J., Feijóo R.A.* An integrated mathematical model of the cardiovascular and respiratory systems // Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng —2016; —Vol. 1. —P.1–25.
99. *Simakov S.S.; Kholodov A.S.* Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances // Mathematical models and computer simulations —2009; —Vol. 1. —P.283-295.
100. *Kholodov A.S., Simakov S.S. et.al* Computational models on graphs for nonlinear hyperbolic and parabolic system of equations // Proceedings of III European Conference on Computational Mechanics —2006; —Vol. 1. —P.43.
101. *Vassilevski Y.; Simakov S.; Dobroserdova T.; Salamatova V.* Numerical issues of modelling blood flow in networks of vessels with pathologies. Russ. // J Numer Anal Math Mod —2011; —Vol. 26. —PP.605-622.
102. *Bessonov N.; Sequeira A.; Simakov S.; Vassilevski Y.; Volpert V.* Methods of Blood Flow Modelling. // Math Mod Nat Phenom. —2016; —Vol. 11. —P.1-25.
103. *Sherwin S.J., Formaggia L., Peiro J.* MComputational modelling of 1D blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system // Int J Numer Meth Fl. —2003; —Vol. 43(6). —P.673–700.
104. *Xiao N., Humphrey J.D., Figueiredo C.A.* Multi-scale computational model of three-dimensional hemodynamic within a deformable full-body arterial network // J. Comput. Phys. —2013; —Vol. 244. —P.22-40.
105. *Yakhot A., Grinberg L., Nikitin N.* Modeling rough stenosis by an immersed boundary method // Journal of Biomechanics. —2005; —Vol. 38. —P.1115– 1127.

106. *Crosetto P., Reymond P., Deparis S. et al.* Fluid-structure interaction simulation of aortic blood flow // Computers and Fluids. —2011; —Vol. 43(1). —P.46–57
107. *Barker A.T., Cai X.C.* Scalable parallel methods for monolithic coupling in fluid-structure interaction with application to blood flow modeling // Journal of Computational Physics. —2010; —Vol. 229(3). —P.642–659
108. *Hassani K., Navidbakhsh M., Rostami M.* Simulation of the cardiovascular system using equivalent electronic system // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. —2006; —Vol. 150(1). —P.105–112
109. *Mynard J.P., Davidson M.R., Penny D.J., Smolich J.J.* A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. —2012; —Vol. 28(6). —P.626–641
110. *A. Carlo Di, P. Nardinocchi, G. Pontrelli, L. Teresi* A heterogeneous approach for modelling blood flow in an arterial segment // Simulation in Biomedicine. —2003; —Vol. 5. —P.69–78
111. *Hill, A. V.* The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves // J. Physiol. —1910;
112. *Adair G. S.* The hemoglobin system. VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin // J. Biol. Chem. —1925; —Vol. 63. —P.529–545
113. *Winslow R.M., Samaja N. J, Rossi- Bernardi L., Shrager R. I.* Simulation of continuous blood O₂ equilibrium over physiological pH, DPG, and PCO₂ range // J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. —1983; —Vol. 54. —P.524–529
114. *Kelman G. R.* Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation // J. Appl. Physiol. —1966; —Vol. 21. —P.1375–1376

115. *Huang N. S., Hellums J. D.* A theoretical model for gas transport and acid/base regulation by blood flowing in microvessels // *Microvasc. Res.* —1994; —Vol. 48. —P.364–388
116. *Dash R., Bassingthwaigte J. B.* Erratum to: Blood HbO₂ and HbCO₂ dissociation curves at varied O₂, CO₂, pH, 2,3- DPG and temperature levels // *Annals of Biomedical Engineering.* —2010; —Vol. 38(4). —P.1683–1701
117. *Magomedov K.M., Kholodov A.S.* Grid-characteristic numerical methods, — Moscow: Nauka, 1988.
118. *Danilov A., Ivanov Y., Pryamonosov R., Vassilevski Y.* Methods of graph network reconstruction in personalized medicine // *Int J Num Meth Biomed Eng.* —2016; —Vol. 32. —P.1–20
119. *Pudney C.* Distance-ordered homotopic thinning: a skeletonization algorithm for 3D digital images // *Comput. Vis. Image Underst.* —1998; —Vol. 72. —P.404–413
120. *Mead J.* Mechanical properties of lungs —1961; —Vol. 41. —P.281-330
121. *Белоцерковский З.Б.* Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов, —Москва: Советский спорт, 2005
122. *Burnley M., Doust J.H., Ball D., Jones A.M.* Effects of prior heavy exercise on VCO₂ kinetics during heavy exercise are related to changes in muscle activity // *Journal of Applied Physiology.* —2002; —Vol. 93(1). —P.167-174
123. *Хьюбер П.* Робастность в статистике, —Москва: Мир, 1984
124. *Boggs P.T., Spiegelman C.H., Donaldson J.R.* A Computational Examination of Orthogonal Distance Regression // *Journal of Econometrics.* —1988; —Vol. 38(1-2). —P.169-201
125. *Эфрон Б.* Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа, —Москва: Финансы и статистика, 1988

126. *Wales D.J., Doye J.P.K.* Global Optimization by Basin-Hopping and the Lowest Energy Structures of Lennard-Jones Clusters Containing up to 110 Atoms // Journal of Physical Chemistry. —1997; —Vol. 101. —P.5111
127. *Storn R., Price K.* Differential Evolution - a Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces // Journal of Global Optimization. —1997; —Vol. 11. —P.341 - 359
128. *Wijdicks E.F.* Biot's breathing // J Neurol Neurosurg Psychiatry. —2007; —Vol. 78(5). —P.512-513
129. *Pearce J.M.S.* Cheyne-Stokes respiration // J Neurol Neurosurg Psychiatry. —2002; —Vol. 72. —P.595
130. *Colice G.L.* Categorizing Asthma Severity: An Overview of National Guidelines // Clinical Medicine & Research. —2004; —Vol. 2(3). —P.155-164
131. *Defares J. G.* Principles of feedback control and their application to the respiratory control system in Handbook of Physiology, —Washington, D.C: Am. Physiol. Soc., 1964
132. *Khoo M.C., Kronauer R.E., Strohl K.P., Slutsky A.S.* Factors inducing periodic breathing in humans: A general model // Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology. —1982; —Vol. 53(3). —P.644-659
133. *Cabrera M.E., Saidel G.M., Kalhan S.C.* Lactate metabolism during exercise: analysis by an integrative systems model // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. —1999; —Vol. 277. —P.R1522-R1536
134. *Maciejewski H., Bourdin M., Lacour J. R., Denis C., Moyen B. and Messonnier L.* Lactate accumulation in response to supramaximal exercise in rowers // Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. —2013; —Vol. 23(5). —P.585-592

135. *Hubbard J.L.* The effect of exercise on lactate metabolism // The journal of physiology. —1973; —Vol. 231(1). —P.1-18
136. *Lai N., Zhou H., Saidel G.M., Wolf M., McCully K., Gladden L.B., Cabrera M.E.* Modeling oxygenation in venous blood and skeletal muscle in response to exercise using near-infrared spectroscopy // J Appl Physiol. —2009; —Vol. 106. — P.1858–1874
137. *Хайрер Э. Ваннер Г.* Решение обыкновенных дифференциальных уравнений: жесткие и дифференциально-алгебраические задачи, —Москва: Мир, 1999

Список рисунков

1.1 а) R-модель, б) RC - модель, в) RLC - модель, г) вязко-эластичная-RLC модель	16
1.2 Четырехэлементная модель Максвелла	17
1.3 Модель легких на основе CFD подхода	18
1.4 Гибридная 3D-1D модель	19
1.5 Детальная 3D-модель аорты, электромеханическая модель оставшейся подсистемы	20
 2.1 3D сегментация индивидуальных СТ-данных трахейно-бронхиальной трубы и 1D сетевая структура на основе 3D сегментации	29
2.2 Наклоны характеристик в узлах сеточного шаблона, соответствующим концам бронхиальной трубы	44
2.3 Общая структура программного комплекса	47
2.4 Общая структура решателя	48
2.5 Общая структура библиотеки SystemModels.lib	49
2.6 Общая структура библиотеки MiptNet1D.Model.lib	50
 3.1 Общая схема модели	54
3.2 Алгоритм расчета параметров робастной кусочно-линейной регрессии	78
3.3 Общая структура программного комплекса	81
3.4 Пользовательский интерфейс программного комплекса для определения аэробного и анаэробного порогов	82

4.1 Сравнение расчетных и экспериментальных данных по альвеолярной вентиляции (лит/сек): сплошная линия — данные из [24], точки — численный расчет.	86
4.2 Сравнение расчетных и экспериментальных данных по альвеолярному давлению (кПа): — данные из [24], точки — численный расчет	86
4.3 Альвеолярная концентрация CO_2	87
4.4 Альвеолярная концентрация CO_2 : 1) Дыхание Биота, 2) дыхание Чайна-Стокса, 3) нормальное дыхание.	90
4.5 Альвеолярная концентрация O_2 : 1) Дыхание Биота, 2) дыхание Чайна-Стокса, 3) нормальное дыхание.	91
4.6 1) Дыхательный объем; 2) Альвеолярная концентрация O_2 ; 3) Альвеолярная концентрация CO_2	93
4.7 Сравнение изменения минутной вентиляции легких в условиях гиперкапнии при лабораторных исследованиях (приведенные в [22] данные обозначены точками) и численном моделировании (данные расчетов обозначены сплошными линиями). 1 — 7% CO_2 , 2 — 6% CO_2 , 3 — 3% CO_2	94
4.8 $ExcCO_2$ (дополнительное выделение CO_2), ПАНО: [160-169] уд/мин.	95
4.9 V_E (вентиляция), АэП: [143-146] уд/мин, ПАНО: [174-178] уд/мин	95
4.10 V_{CO_2} (выделение CO_2), АэП: [144-146] уд/мин, ПАНО: [178-181] уд/мин	96
4.11 RER (дыхательный эквивалент), АэП: [148-150] уд/мин, ПАНО: [180-182] уд/мин	96
4.12 Проведение нагрузочного тестирования на беговой дорожке	98
 С.1 Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	136
С.2 Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	136
С.3 Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	137

C.4 Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	137
C.5 Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	137
C.6 Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	137
C.7 Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	138
C.8 Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	138
C.9 Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	138
C.10 Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	138
C.11 Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	139
C.12 Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	139
C.13 Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	139
C.14 Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	139
C.15 Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	140
C.16 Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	140
C.17 Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	140
C.18 Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	140

C.19 Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	141
C.20 Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	141
C.21 Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	141
C.22 Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	141
C.23 Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	142
C.24 Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	142
C.25 Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	142
C.26 Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	142
C.27 Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	143
C.28 Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	143
C.29 Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	143
C.30 Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	143
C.31 Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	144
C.32 Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	144
C.33 Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	144

C.34 Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	144
C.35 Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	145
C.36 Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	145
C.37 Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода	145
C.38 Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа	145
C.39 Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких	146
C.40 Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата	146

Список таблиц

3.1 Характерная зависимость количества расчетов целевого функционала до достижения сходимости от выбора схемы алгоритма дифференциальной эволюции	75
4.1 Определение АэП и ПАНО по различным критериям	97
4.2 Определение АэП и ПАНО по различным критериям	97
4.3 Определение АэП и ПАНО по совокупности критериев	97
4.4 Антропометрические данные спортсменов	98
4.5 Объем крови в подотделах	99
4.6 Среднеквадратичные ошибки модели	100
4.7 Относительные ошибки модели	100
4.8 Параметры модели мышечного метаболизма	101
4.9 КПД выполнения упражнения	102
A.1 Константы модели дыхательной системы	132
A.2 Параметры 1D структуры трахейно-бронхиального дерева	133
A.3 Константы модели регуляции дыхания.	134
B.1 Параметры модели баланса газов в крови	135

Список сокращений и терминов

СТ — компьютерная томография

CFD — вычислительная гидродинамика

FSI — fluid-structure interaction

DPG — дифосфонооксипропановая кислота

LA — лактат

АэП — аэробный порог. Это уровень нагрузки, при которой образование лактата в скелетной мышце превышает его распад, поэтому лактат начинает постепенно накапливаться в общей системе циркуляции.

ПАНО — порог анаэробного обмена. Нагрузка, при которой лактат начинает накапливаться с очень большой скоростью.

ДИ — доверительный интервал

VCO₂ — выделение углекислого газа

RER — отношение потребления кислорода к выделению углекислого газа

VE — минутная вентиляция легких

ExsCO₂ — дополнительное выделение углекислого газа по сравнению с состоянием покоя

КТЭ — кумулятивный тренировочный эффект

Метода бутстреппинга — практический компьютерный метод исследования распределения статистик вероятностных распределений, основанный на многократной генерации выборок методом Монте-Карло на базе имеющейся выборки. Позволяет просто и быстро оценивать самые разные статистики (доверительные интервалы, дисперсию, корреляцию и так далее) для сложных моделей.

Приложение А

Параметры дыхательной системы

Символ	Значение	Размерность
ρ	1.23e-6	kg/cm^3
η	1.8e-3	$kg/(cm\ s)$
θ_{O_2}	0.17	cm^2/s
θ_{CO_2}	0.16	cm^2/s
D_{O_2}	1.2e-3	l/s
D_{CO_2}	6.7e-2	l/s
E_a	0.5	kPa/l
ν	0.16	Hz
$V_{a,0}$	0.625	l
p_g	1.3	kPa
p_{atm}	101.3	kPa
V_{blood}	4	l
V_{minute}	5	l
$Q_{O_2}^b$	0.25	l/min
$Q_{CO_2}^b$	0.2	l/min
$C_{O_2}^{atm}$	0.209	
$C_{CO_2}^{atm}$	2.8e-4	
T_{pt}	1	min

Таблица A.1: Константы модели дыхательной системы

Таблица А.2: Параметры 1D структуры трахейно-бронхиального дерева

Индекс	Длина, см	Диаметр, см	$c_0, \text{см}/\text{s}$
1	12.49	1.38	7700
2	5.41	0.87	7382
3	2.86	1.11	7382
4	1.25	0.68	7064
5	1.63	0.66	7064
6	2.45	0.84	7064
7	1.82	0.53	7064
8	2.32	0.25	6747
9	1.5	0.47	6747
10	3.86	0.26	6747
11	1.02	0.43	6747
12	2.1	0.44	6747
13	0.6	0.64	6747
14	0.54	0.4	6747
15	1,29	0.27	6747

Таблица А.3: Константы модели регуляции дыхания.

Символ	Значение	Размерность
V_{SS}	5	л/мин
K_{cCO_2}	0.4	л/(мин*мм рт. ст.)
T_{cCO_2}	48.4	мм рт. ст.
K_{pCO_2}	0.25	л/(мин*мм рт. ст.)
T_{pCO_2}	38.7	мм рт. ст.
α	0.152	
β	0.683	
$V_{E,T}$	15	л/мин
τ	250	сек

Приложение В

Параметры кровеносной системы

Таблица В.1: Параметры модели баланса газов в крови

Символ	Значение	Размерность
t	3.6	
T_{Hb}	2.66e-3	МОЛЬ/л
σ_{O_2}	1.18e-6	МОЛЬ/(л*ММ рт. ст.)
V_b	6	л
K_{O_2}	2.1e-6	л/МОЛЬ
\dot{V}_{O_2}	0.28	л/мин
K_{CO_2}	7.425e-7	
M	2.04e-2	МОЛЬ/л

Приложение С

Графики моделирования тестов с возрастающей нагрузкой

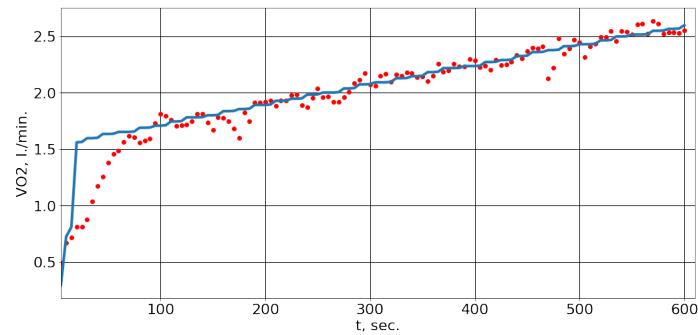


Рисунок С.1: Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

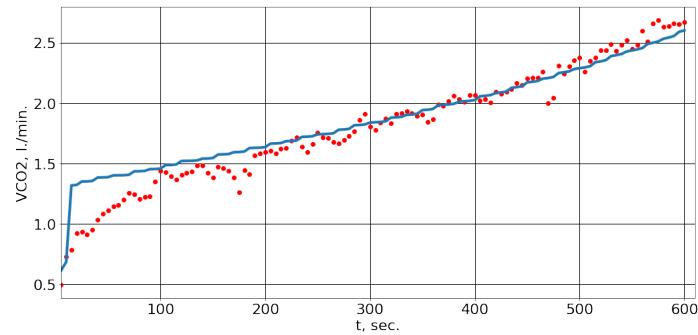


Рисунок С.2: Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

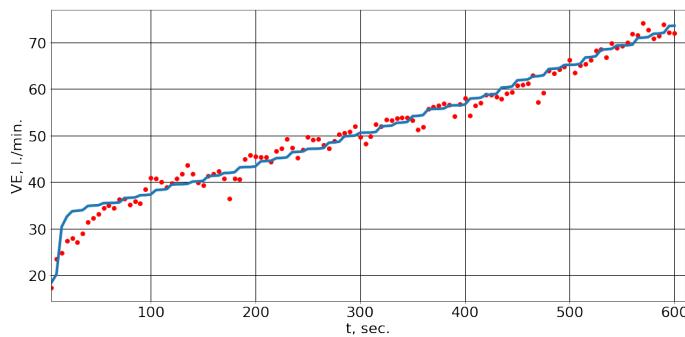


Рисунок С.3: Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

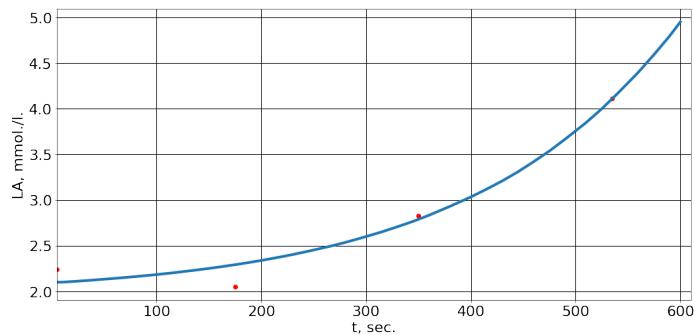


Рисунок С.4: Спортсмен S1. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

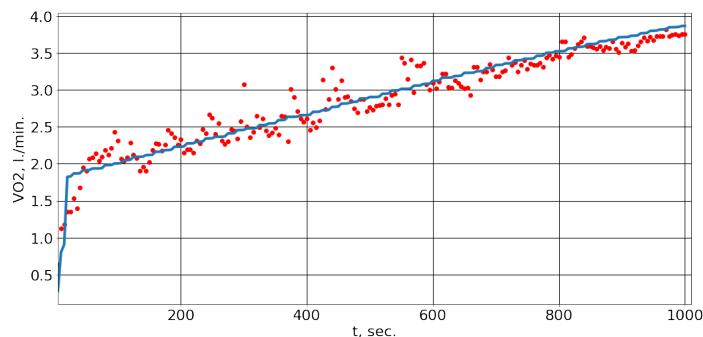


Рисунок С.5: Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

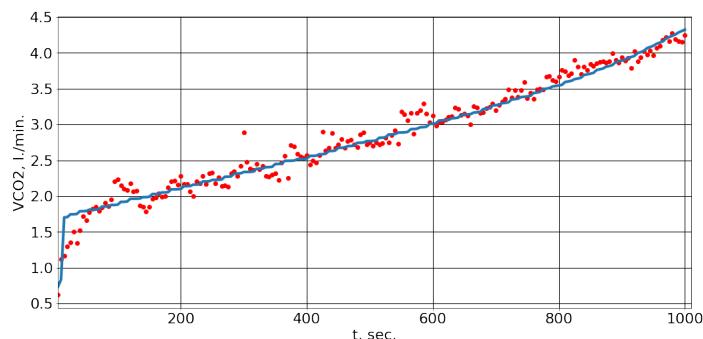


Рисунок С.6: Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

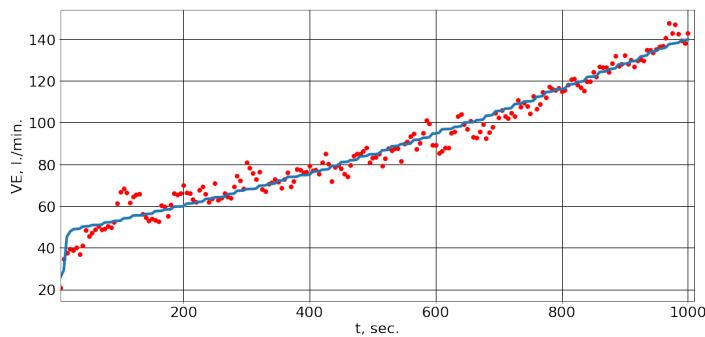


Рисунок С.7: Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

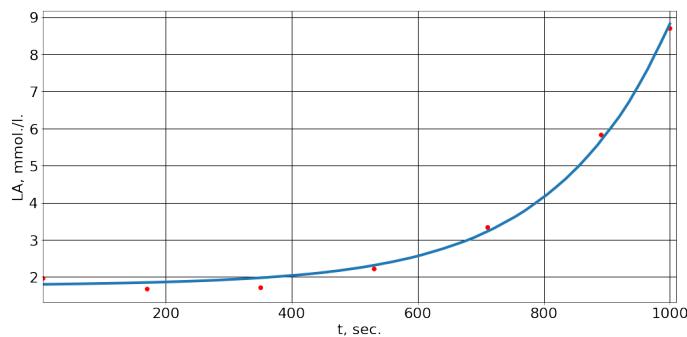


Рисунок С.8: Спортсмен S2. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

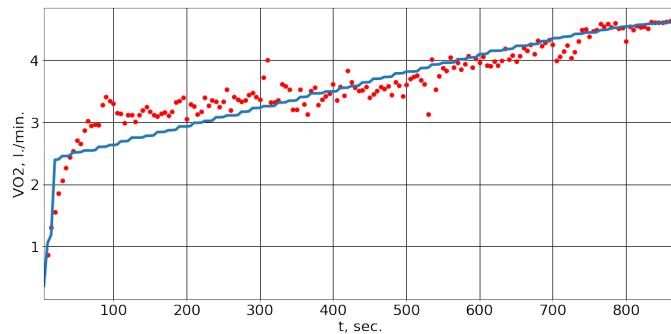


Рисунок С.9: Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

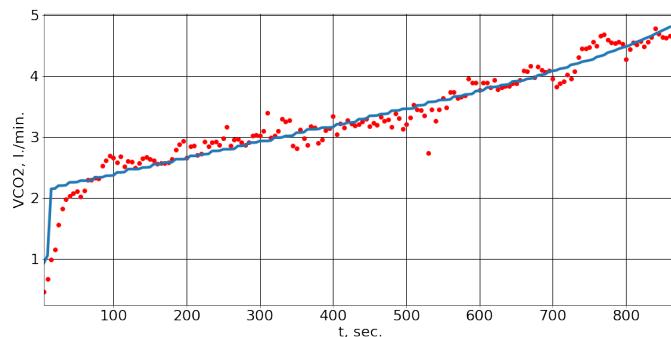


Рисунок С.10: Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

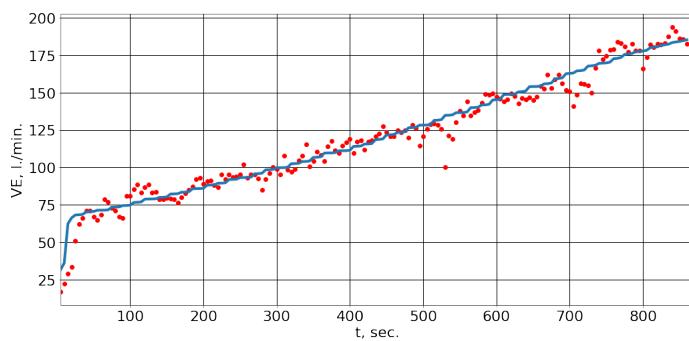


Рисунок С.11: Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

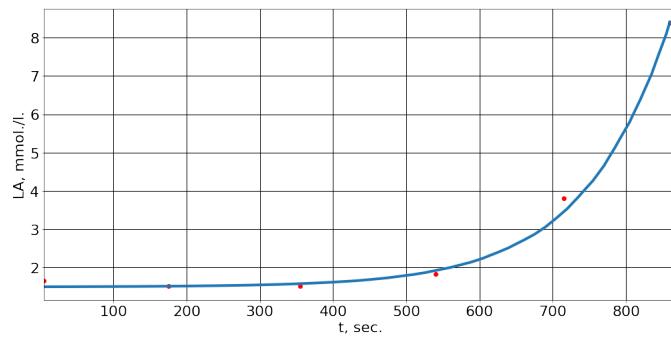


Рисунок С.12: Спортсмен S3. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

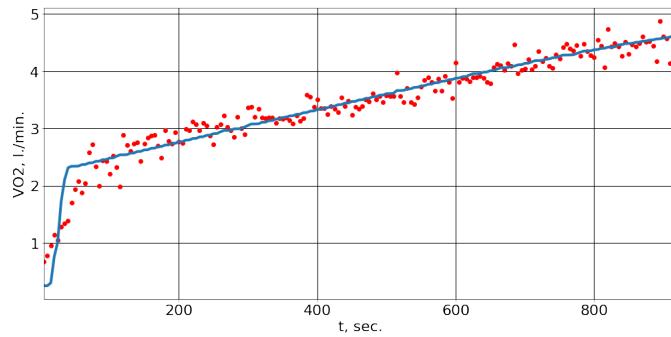


Рисунок С.13: Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

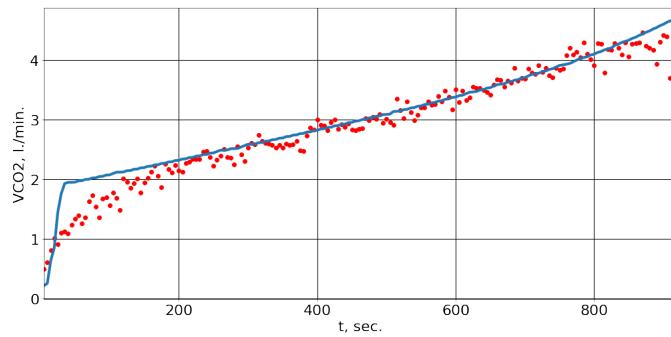


Рисунок С.14: Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

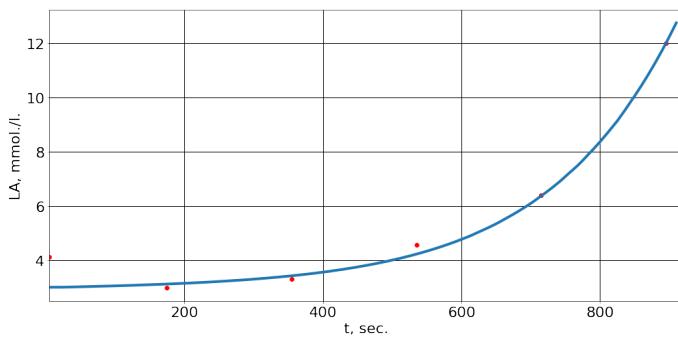


Рисунок С.15: Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

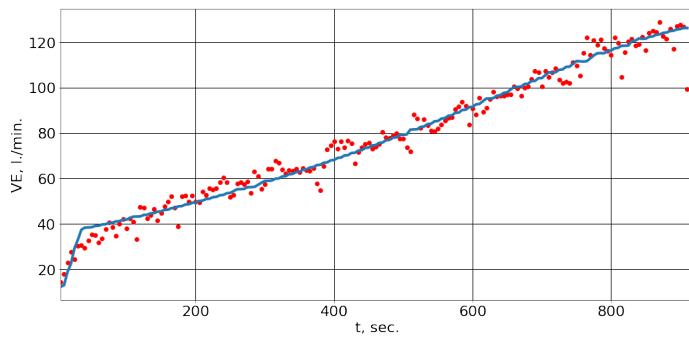


Рисунок С.16: Спортсмен S4. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

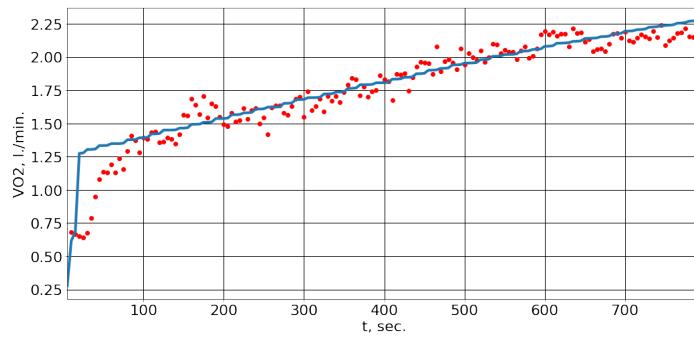


Рисунок С.17: Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

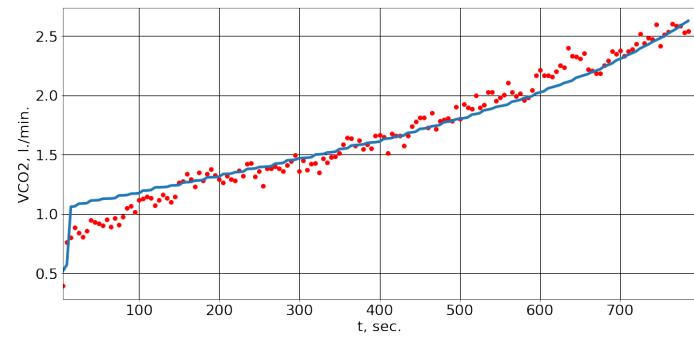


Рисунок С.18: Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

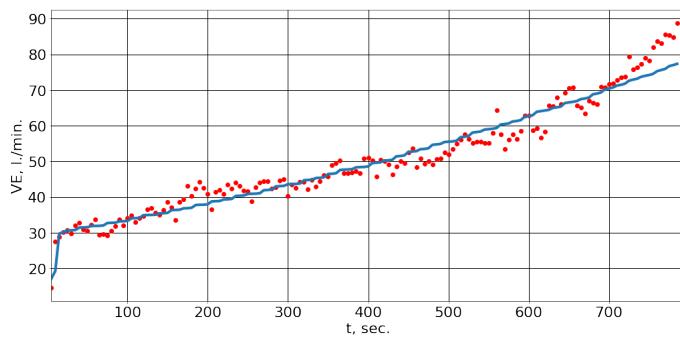


Рисунок С.19: Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

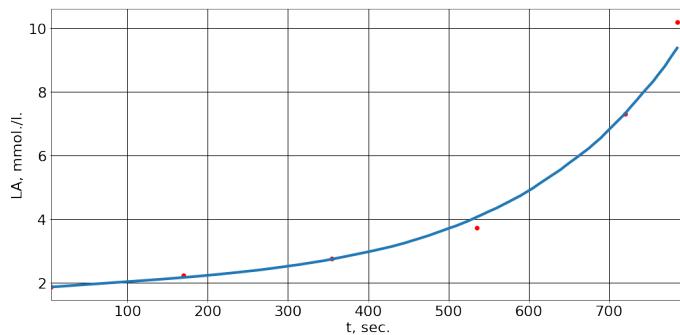


Рисунок С.20: Спортсмен S5. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

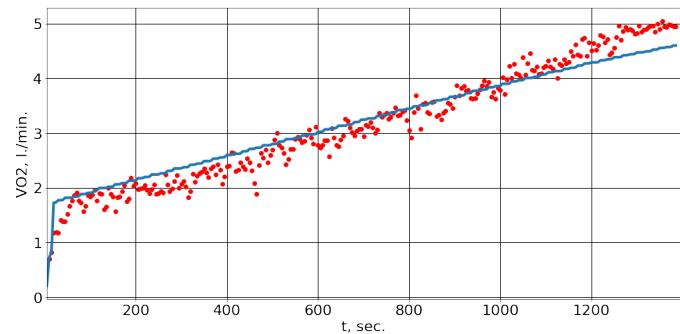


Рисунок С.21: Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

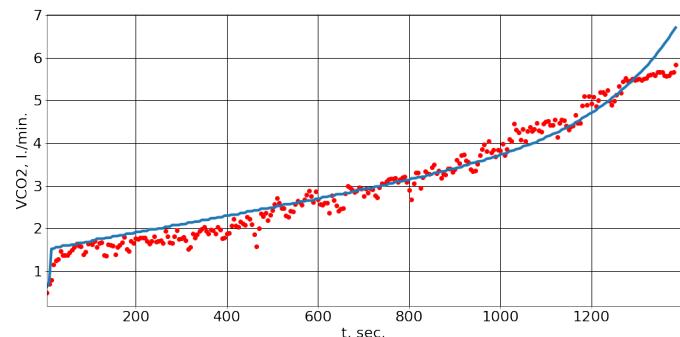


Рисунок С.22: Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

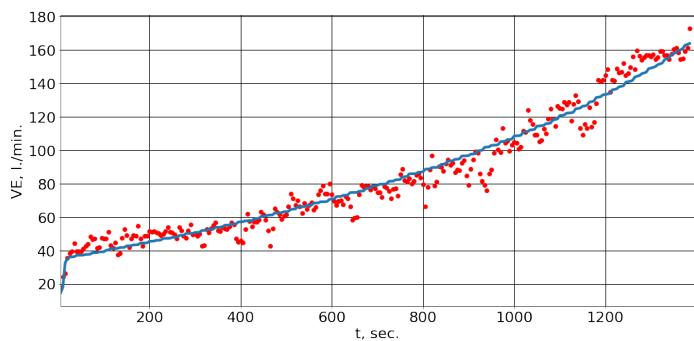


Рисунок С.23: Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

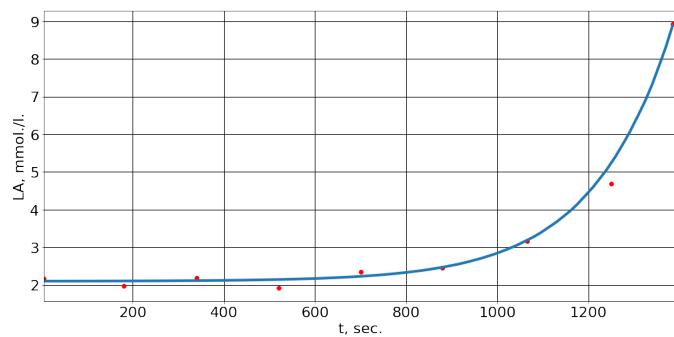


Рисунок С.24: Спортсмен S6. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

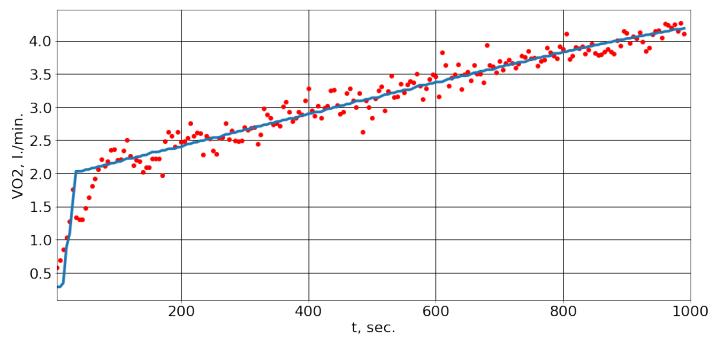


Рисунок С.25: Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

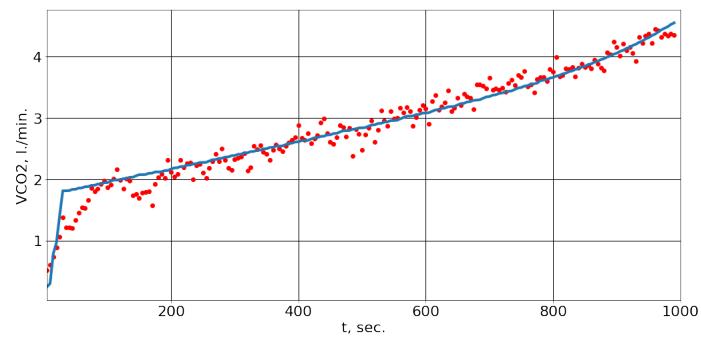


Рисунок С.26: Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

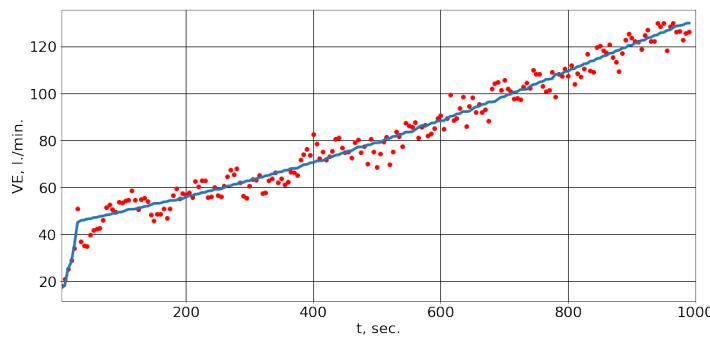


Рисунок С.27: Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

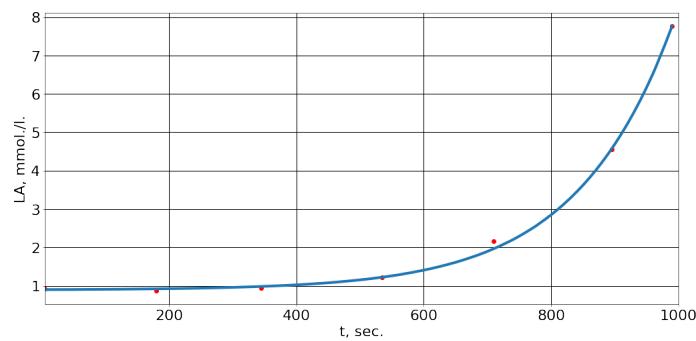


Рисунок С.28: Спортсмен S7. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

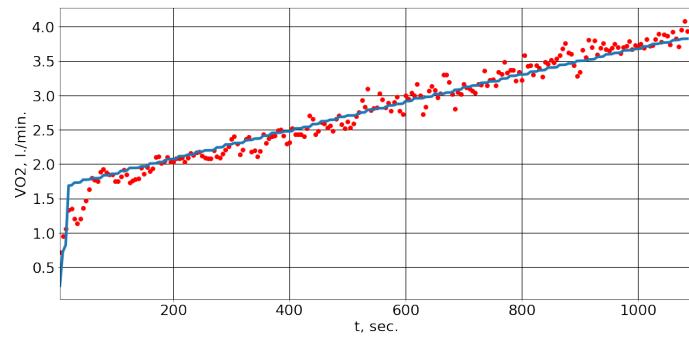


Рисунок С.29: Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

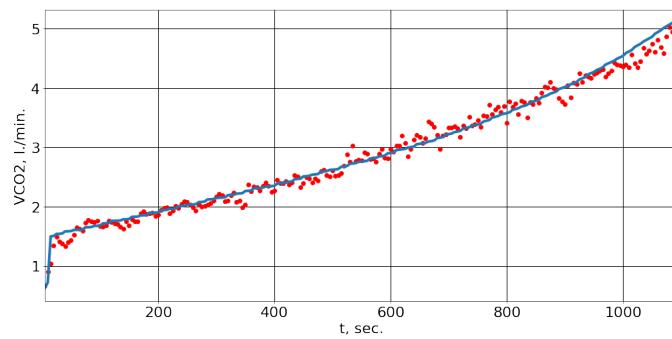


Рисунок С.30: Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

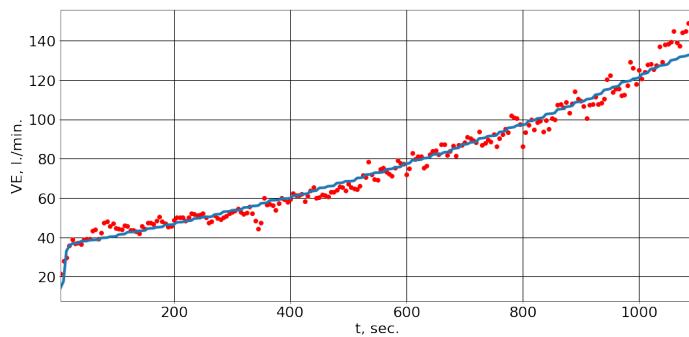


Рисунок С.31: Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

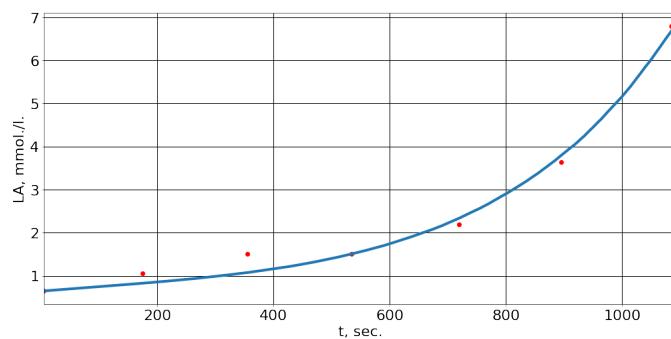


Рисунок С.32: Спортсмен S8. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

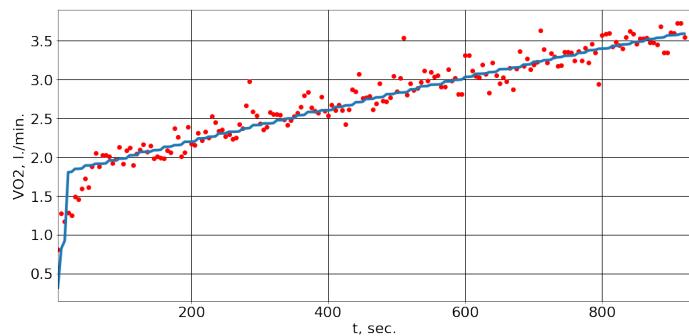


Рисунок С.33: Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

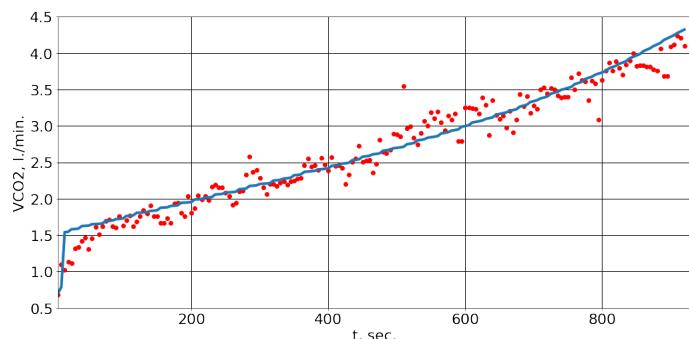


Рисунок С.34: Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

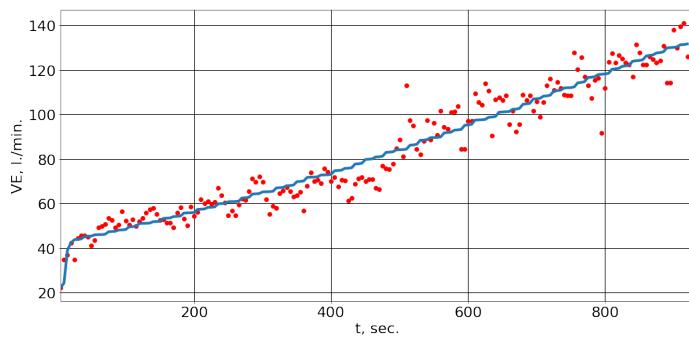


Рисунок С.35: Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

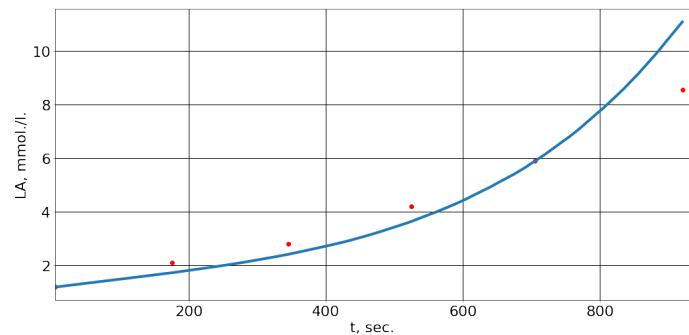


Рисунок С.36: Спортсмен S9. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата

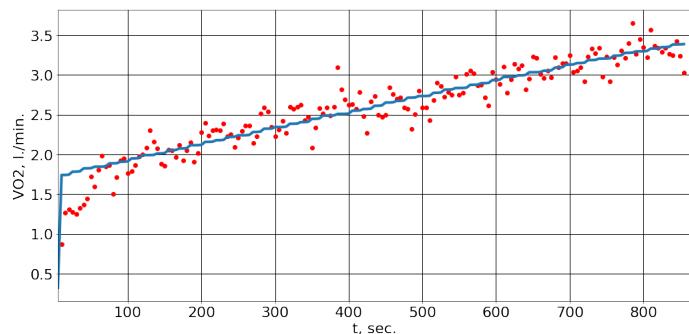


Рисунок С.37: Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей потребления кислорода

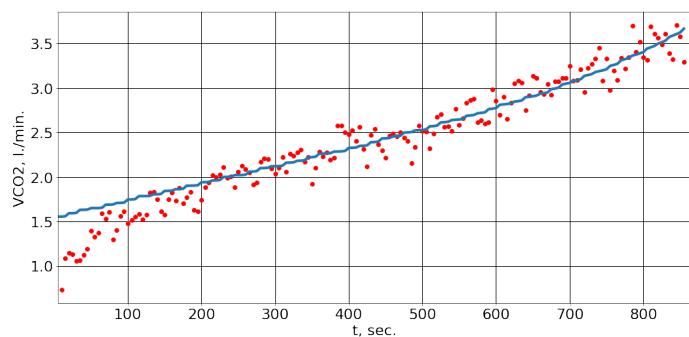


Рисунок С.38: Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей выделения углекислого газа

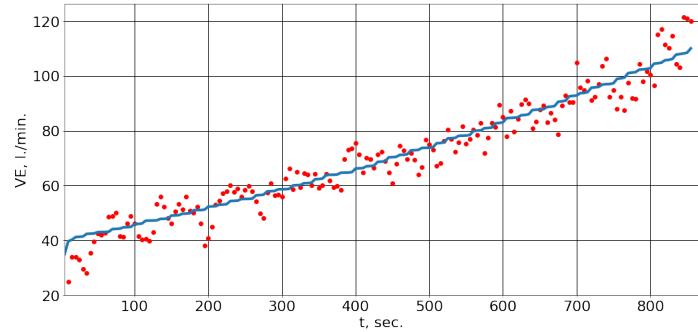


Рисунок С.39: Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей минутной вентиляции легких

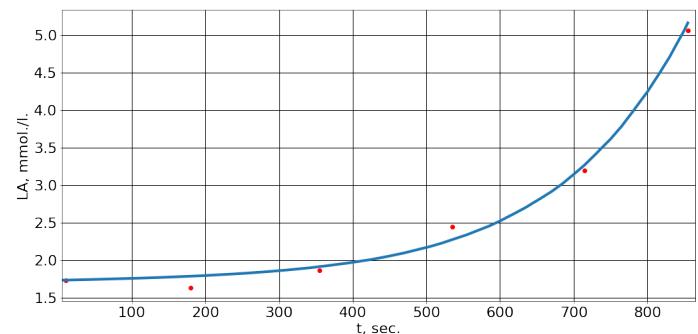


Рисунок С.40: Спортсмен S10. Сравнение экспериментальных и расчетных показателей концентрации лактата