

УДК 612.22/28:518.12

Анализ респираторных реакций человека в условиях измененной газовой среды на математической модели

Т. В. Матюшев, М. В. Дворников

Научно-исследовательский испытательный центр
(авиационно-космической медицины и военной эргономики)
Центрального научно-исследовательского института Военно-воздушных сил МО РФ,
Россия, 127083, г. Москва, Петровско-Разумовская ал., д. 12а

E-mail: mtv4465@yandex.ru

Получено 24.11.2016, после доработки — 21.01.2017.

Принято к публикации 03.03.2017.

Цель работы — обоснование и разработка методики прогноза динамики респираторных реакций человека на основе математического моделирования. Для достижения этой цели были поставлены и решены следующие задачи: разработаны и обоснованы общая структура и формализованное описание модели респираторной системы; построен и программно реализован алгоритм модели газообмена организма; проведены вычислительный эксперимент и проверка модели на адекватность на основе литературных данных и собственных экспериментальных исследований.

В данном варианте в комплексную модель вошел новый модифицированный вариант частной модели физико-химических свойств крови и кислотно-щелочного баланса. При разработке модели в основу формализованного описания была положена концепция разделения физиологической системы регуляции на активные и пассивные подсистемы регуляции. Разработка модели проводилась поэтапно. Комплексная модель газообмена состояла из следующих частных моделей: базовой биофизической модели системы газообмена; модели физико-химических свойств крови и кислотно-щелочного баланса; модели пассивных механизмов газообмена, разработанной на основе уравнений материального баланса Гродинца Ф.; модели химической регуляции, разработанной на основе многофакторной модели Грея Д.

При программной реализации модели расчеты выполнялись в среде программирования MatLab. Для решения уравнений использовался метод Рунге–Кутты–Фехлберга. При этом предполагается, что модель будет представлена в виде компьютерной исследовательской программы, позволяющей реализовать различные гипотезы о механизме наблюдаемых процессов. Рассчитаны предполагаемые величины основных показателей газообмена в условиях гиперкапнии и гипоксии. Результаты расчетов, как по характеру, так и количественно, достаточно хорошо согласуются с данными, полученными в исследованиях на испытуемых. Проведенная проверка на адекватность подтвердила, что погрешность вычислений находится в пределах погрешности данных медико-биологических экспериментов. Модель можно использовать при теоретическом прогнозировании динамики респираторных реакций организма человека в условиях измененной газовой среды.

Ключевые слова: математическая модель, минутный объем дыхания, имитация, регуляция, дыхание, респираторная система, гипоксия, гиперкапния

UDC: 612.22/.28:518.12

The analysis of respiratory reactions of the person in the conditions of the changed gas environment on mathematical model

T. V. Matjushev, M. V. Dvornikov

Scientific Research and Testing Center of Aerospace medicine and military ergonomics,
Central Scientific Research Institute of Military Air Forces, MD RF,
12a Petrovsko-Razumovsky alley, Moscow, 127083, Russia

E-mail: mtv4465@yandex.ru

Received 24.11.2016, after completion — 21.01.2017.

Accepted for publication 03.03.2017.

The aim of the work was to study and develop methods of forecasting the dynamics of the human respiratory reactions, based on mathematical modeling. To achieve this goal have been set and solved the following tasks: developed and justified the overall structure and formalized description of the model Respiro-reflex system; built and implemented the algorithm in software models of gas exchange of the body; computational experiments and checking the adequacy of the model-based literature data and our own experimental studies.

In this embodiment, a new comprehensive model entered partial model modified version of physicochemical properties and blood acid-base balance. In developing the model as the basis of a formalized description was based on the concept of separation of physiologically-fit system of regulation on active and passive subsystems regulation. Development of the model was carried out in stages. Integrated model of gas exchange consisted of the following special models: basic biophysical models of gas exchange system; model physicochemical properties and blood acid-base balance; passive mechanisms of gas exchange model developed on the basis of mass balance equations Grodinza F.; chemical regulation model developed on the basis of a multifactor model D. Gray.

For a software implementation of the model, calculations were made in MatLab programming environment. To solve the equations of the method of Runge–Kutta–Fehlberga. It is assumed that the model will be presented in the form of a computer research program, which allows implements various hypotheses about the mechanism of the observed processes. Calculate the expected value of the basic indicators of gas exchange under giperkap Britain and hypoxia. The results of calculations as the nature of, and quantity is good enough co-agree with the data obtained in the studies on the testers. The audit on Adek-vatnost confirmed that the error calculation is within error of copper-to-biological experiments. The model can be used in the theoretical prediction of the dynamics of the respiratory reactions of the human body in a changed atmosphere.

Keywords: mathematical model, minute volume of breath, imitation, regulation, breath, respiratory system, hypoxia, hypercapnia

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 281–296 (Russian).

1. Введение

Для нормальной жизнедеятельности клеток необходимо поддержание на определенном уровне давления O_2 в тканях организма. Отклонение от этой величины в экстремальных условиях приводит к существенному нарушению жизнедеятельности, обусловленному действием как внешних, так и внутренних факторов. Как при снижении концентрации O_2 , так и при уменьшении барометрического давления в соответствии с законом Дальтона напряжение O_2 во вдыхаемом воздухе уменьшается, что в конечном счете приводит к снижению поступления O_2 к тканям, т. е. к развитию гипоксии. При этом в первую очередь страдают ткани, максимально удаленные от капилляров, диффузия O_2 к которым оказывается наиболее сниженной. По мере нарастания гипоксии объем тканей, испытывающих истинное кислородное голодание, непрерывно нарастает, что имеет определенное значение и для проявления различных симптомов гипоксии.

Патогенез развития кислородной недостаточности связан как с прямым влиянием гипоксии на процессы метаболизма в клетке, так и с действием эмоционального напряжения и других неблагоприятных факторов. При этом могут возникать острые и хронические состояния, получившие название «гипервентиляционный синдром» (ГВС). Суть ГВС сводится к тому, что в результате воздействия в основном отрицательных эмоций, а также деятельности в экстремальных условиях у человека возникает стресс, проявлением которого является гипокапния и алкалоз, т. е. нарушение гомеостаза. В тяжелых случаях ГВС приводит к судорогам и даже к потере сознания. Поэтому прогноз состояния организма человека в экстремальных условиях изменений газовой среды является актуальной проблемой. Основой разработки такого прогноза является текущая оценка состояния оператора, для расчета которой необходима математическая модель динамики состояния человека в условиях гипоксической гипоксии и гиперкапнии, связывающая физиологические характеристики состояния с параметрами внешней среды.

В этом случае эффективным методом прогнозирования основных показателей газообмена является достаточно сложное математическое выражение, связывающее традиционные физиологические характеристики с возмущающими воздействиями, т. е. соответствующая математическая модель, а ее структура на настоящее время не выработана. Очевидно, что подобную задачу можно решить чисто экспериментальным путем, используя, например, теорию оптимального планирования эксперимента, но в этом случае полученные результаты нельзя будет с уверенностью распространить на другие внешние условия.

В ранее выполненных нами работах [Матюшев, Дворников, Кукушкин, Богомолов, 2014; Дворников, Кукушкин, Богомолов, Матюшев, 2014] разрабатывалась концепция построения имитационной модели респираторной системы человека. В основу этой комплексной модели была положена частная модель физико-химических свойств крови и кислотно-щелочного баланса, разработанная Амосовым М. Н. [Амосов, Палец, Агапов и др., 1977]. Но при сопряжении модели газообмена с моделями других подсистем организма, в частности водно-солевого обмена, данная частная модель физико-химических свойств крови накладывает ряд ограничений на комплексную модель, например пересчет по размерностям. Поэтому нами была разработана частная модель физико-химических свойств крови, основанная на общетеоретических предпосылках [Физиология человека, 2004]. Но для обоснования применения модифицированной модели нам необходимо было провести поэтапное обоснование и разработку нового варианта комплексной модели респираторной системы.

Поэтому цель наших исследований — обоснование и разработка методики прогноза динамики респираторных реакций человека на основе математического моделирования.

Для достижения поставленной цели нам необходимо было поставить и решить следующие задачи:

1) разработать и обосновать общую структуру и формализованное описание модели респираторной системы, включающее

- описание внешнего дыхания, отражающего физические и физиологические особенности неоднородности вентиляционно-перфузионных отношений в легких,

- описание внутреннего газообмена организма с учетом общих закономерностей, определяющих газовый состав и кислотно-щелочное состояние крови;
- 2) построить и программно реализовать алгоритм модели газообмена человека;
- 3) провести вычислительный эксперимент и проверку модели на адекватность на основе литературных данных и собственных экспериментальных исследований.

Следует подчеркнуть, что эти задачи оказались взаимосвязанными и взаимозависимыми, что потребовало их совместного решения.

2. Разработка математической модели респираторной системы

Респираторной системе организма присущи черты любой сложной динамической системы. Вместе с тем ее отличает ряд особенностей. Решение задачи построения биофизической модели физиологической системы в общих чертах заключалось в последовательном выявлении структуры модели и вида уравнений, описывающих систему, по имеющейся информации о статических, динамических, вероятностных характеристиках элементов системы и связях между ними. При построении модели мы исходили из того, что исследуемая система организма является непрерывной, нелинейной и нестационарной и представляет наиболее сложный вариант динамической системы, комбинацию многочисленных областей сложной конфигурации, в которых движутся потоки массы и энергии. Построение адекватной натурным условиям модели газообмена требует учета сложного строения, функциональной неоднородности легких и динамики протекающих в них процессов массопереноса, а также процессов газообмена, протекающих в тканях и органах. Реализация такой полной модели затруднительна, поскольку число элементов нижнего уровня иерархии составляет несколько тысяч. Возникающие ограничения связаны как с проблемой выбора метода решения и объемами требуемых затрат времени, так и с систематизацией исходной информации, входящей в данную модель. Очевидно, что большое количество кровеносных сосудов в организме делает невозможным конструирование общей модели по принципу «сборки» частных моделей для каждого сегмента в отдельности. Реален иной путь, при котором физиологическая система организма и ее параметры, с учетом моделей отдельных участков системы, описываются ограниченным набором интегральных характеристик, подобно тому, как количественное описание движения отдельных молекул жидкости заменяется их описанием «в среднем» — через температуру, давление, плотность и т. д. Поэтому разработка математической модели респираторной системы неизбежно связана с использованием большого числа идеализаций, и прежде всего с ограничением числа величин, характеризующих состояние объекта.

Основная проблема математического описания интегральных характеристик газообмена состояла в выводе системы унифицированных уравнений, описывающих объект управления. Разработка этой системы уравнений облегчалась тем, что многие причины, инициирующие реакции физиологической регуляции, и все результирующие ответы обычно имеют физическую природу. Таким образом, упрощалось включение механизмов регуляции в общее математическое описание процесса газообмена. В соответствии с изложенным была принята совокупность допущений, упрощающих описание объекта регулирования и процесс вычислений.

1. Дыхательный цикл и рефлекторный механизм вдоха и выдоха, регуляции частоты и глубины дыхания не рассматривались.

2. Транспортные задержки при переносе кровью химически активных веществ не учитывались.

3. Вид кривых семейства диссоциации оксигемоглобина и сатурации CO_2 принимался одинаковым для артериальной и венозной крови.

4. Тканевый участок представлялся однородным резервуаром, омываемым потоком крови. Не принимались во внимание распределения функциональной нагрузки по отдельным участкам гемодинамической системы.

5. Не учитывались изменения гемодинамики большого круга кровообращения, т. е. давление крови в сосудистой системе принималось постоянным.

6. Не рассматривалось распределение кровотока по различным органам и системам и изменение этого распределения, возникающее при изменении условий транспорта газов.

7. Не учитывалось изменение внутренних функциональных параметров органов, т. е. функциональное состояние сердца и легких определялось соответственно расходом крови и альвеолярной вентиляцией.

8. Диффузия газов между мертвым пространством (МП) и альвеолярным пространством (АП) принималась пренебрежимо малой, а также продольное перемешивание в МП не учитывалось.

9. Неэластическое сопротивление дыханию принималось сосредоточенным на границе АП и МП. Поэтому давление воздуха в МП принималось соответствующим атмосферному, а давление воздуха в АМ ниже атмосферного во время вдоха и выше во время выдоха.

10. Капиллярное русло и легочные ткани имели постоянный объем, который был значительно меньше общего объема альвеол.

11. Диффузионное сопротивление альвеолярно-капиллярной мембраны, слоя плазмы и эритроцитов в капилляре и альвеолярного воздуха пренебрежимо мало.

12. Реальные легкие принимались совокупностью бесконечно большого числа гомогенно функционирующих участков, в каждом из которых перфузно-вентиляционное соотношение принимало определенное значение.

13. Все участки легких непрерывно вентилируются атмосферным воздухом и омываются смешанной венозной кровью постоянного состава.

14. В каждом участке легких газообмен стационарен, т. е. локальные дыхательные коэффициенты равны.

При построении алгоритма расчета собственной модели нам представлялось целесообразным использовать накопленный опыт и результаты моделирования системы дыхания других авторов, получивших наибольшую известность за последние годы. Комплексная модель газообмена состояла из следующих частных моделей:

- базовой биофизической модели системы газообмена,
- модели физико-химических свойств крови и кислотно-щелочного баланса,
- модели пассивных механизмов газообмена, разработанной на основе уравнений материального баланса Гродинца Ф. [Гродинц, 1966],
- модели химической регуляции, разработанной на основе многофакторной модели Грея Д. [Gray, 1945].

При этом предполагалось, что модель будет представлена в виде компьютерной исследовательской программы, позволяющей реализовать различные гипотезы о механизме наблюдаемых процессов.

В основу формализованного описания модели была положена концепция разделения физиологической системы газообмена на активные и пассивные подсистемы регуляции. В соответствии с положениями этой концепции предполагалась принципиальная и реальная возможность разделить механизмы регуляции газообмена на пассивные механизмы, в которых осуществляется процесс массопереноса O_2 , CO_2 и инертных газов, водяных паров, и активные метаболические механизмы химической регуляции, в которой вырабатывают определенные управляющие воздействия, обеспечивающие нормальное течение процесса массопереноса газов.

Пассивные механизмы регуляции представляли комплекс взаимосвязанных физико-химических процессов формирования концентраций O_2 , CO_2 и рН с учетом буферной бикарбонатной системы и эффектов Холдена, Бора–Вериго и влияния CO_2 на кривую рН. Особенность биологических пассивных систем, в отличие от пассивных технических систем, состоит в том, что они являются управляемыми.

Пассивные механизмы регуляции газообмена человека включают механизмы

- внешнего или легочного дыхания, осуществляющего газообмен между наружной и внутренней средой организма (между воздухом и кровью);

- внутреннего газообмена, функцию которого выполняла гемодинамика, обеспечивающая транспорт газов к тканям и от них, а также рациональное распределение крови в организме.

Модель внутреннего газообмена включала описание процессов взаимодействия крови как специфической газотранспортной среды и внутреннего или тканевого дыхания, осуществляющего непосредственный процесс клеточного окисления. Соответственно, модель пассивных механизмов регуляции внутреннего газообмена включала модель общих закономерностей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови и модель транспорта газов.

Активные механизмы регуляции дыхания — это механизмы рецепторного типа, представляющие собой комплекс процессов, участвующих в формировании изменений легочной вентиляции в зависимости от значений парциальных давлений газов O_2 и CO_2 и pH артериальной крови.

3. Модель пассивных механизмов газообмена

При построении модели пассивных механизмов организм рассматривался как единая система: замкнутая среда переменного объема, в которой действуют процессы перемешивания и имеются источники и стоки газов, обусловленные особенностями газообмена и движением потока крови [Шабельников, 1977]. Если воспользоваться представлением о системе газообмена как о совокупности функционально независимых, последовательно соединенных участков, то построение базовой модели можно разделить на ряд этапов:

- разбиение на однородные объемы,
- описание динамики обмена газами в отдельном объеме,
- расчет предполагаемых величин основных показателей газообмена.

Разбиение на однородные объемы сводилось к определению принципов, на основе которых происходит разделение на участки, и, следовательно, механизмов, порождающих их неоднородность. На основе общих принципов системного анализа и математической теории сложных систем, рассматривающей процедуры агрегирования и декомпозиции, были выработаны принципы разделения системы на участки:

- упрощение форм реальных локальных областей организма с сохранением некоторых интегральных характеристик (площадей, объемов, определяющих размеров);
- переход от подсистем со сложной внутренней структурой, включающей органы с различными физическими свойствами, к квазиоднородным участкам с эффективными физическими свойствами;
- замена сложных пространственно-временных распределений внутренних потоков среднеинтегральными по объему параметрами.

На основании вышеизложенного и в соответствии с классификацией, рассмотренной в работе [Зильберт, 1973], модель легочного участка представляла собой систему уравнений для четырехкомпонентной системы, включающей следующие участки:

- 1) эффективный альвеолярный объем — альвеолярные ходы и альвеолы, в которых воздух, отличающийся по составу от вдыхаемого и выдыхаемого, вступает в контакт с кровью капиллярной сети, окружающей альвеолы;
- 2) альвеолярный мертвый объем — это объем альвеолярной газовой смеси, вентилирующей альвеолы, в которых нет кровотока по легочным капиллярам;
- 3) артериовенозный шунт в легких, соединяющий артериальную кровь с не обменивающейся с воздухом венозной кровью;
- 4) анатомическое мертвое пространство, внутренний объем легких, включающий воздухоносные пути от носа и рта до альвеол, в которые поступает воздух, но которые не перфузируются кровью.

Блок-схема базовой модели представлена на рис. 1. Базовая модель позволяет рассматривать легкие, кровь и ткани как своеобразные резервуары, а сам процесс обмена газами между

организмом и внешней средой — как последовательное «перетекание» газов из одного резервуара тела в другой. Таким образом, модель представляла собой девять последовательно и параллельно соединенных участков.

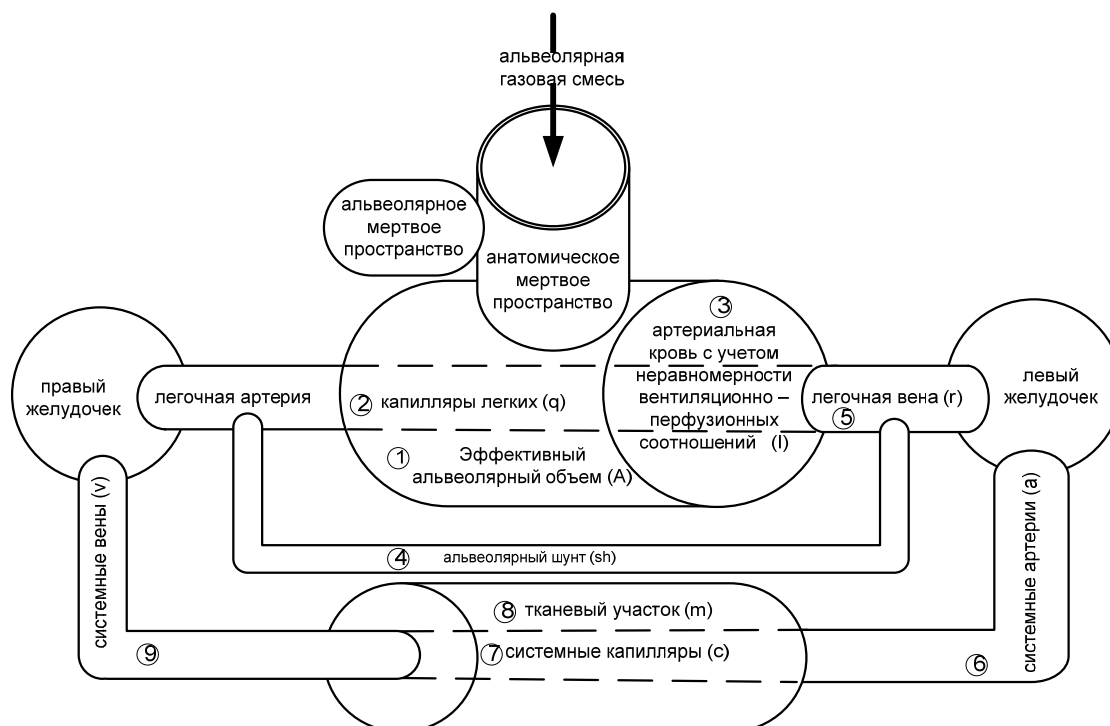


Рис. 1. Схема базовой модели системы газообмена

1. Эффективный альвеолярный объем (A) — зона альвеолярно-капиллярного участка легких, в которой устанавливается полное равновесие газового состава и крови.

2. Капиллярный участок легких (q) — зона, где происходит оксигенация крови, обеднение CO_2 , сдвиг ее кислотно-основного состояния в щелочную сторону.

3. Артериальный участок легких с учетом вентиляционно-перфузионных соотношений (I) — это область, где на артериальную кровь оказывают влияние неравномерности вентиляционно-перфузионных соотношений.

4. Легочный шунт легких (sh) — участки, по которым кровь поступает в артерии большого круга, минуя вентилируемые участки легких, т. е. не участвуя в газообмене.

5. Артериальная кровь в венах легких (r).

6. Системные артерии (a) — кровь, движущаяся благодаря сердечной деятельности от легких к сердцу, от него к тканям и несущая им O_2 , некоторое количество CO_2 и инертных газов.

7. Системные капилляры (c) — сеть капилляров в тканях, в которых совершается обмен газов между кровью капилляров и клетками.

8. Тканевый участок системы (m) — в клетках ткани происходит собственно утилизация O_2 , образование CO_2 и воды.

9. Системные вены (v) — кровь, движущаяся благодаря сердечной деятельности от тканей к сердцу, от него к легким и несущая им CO_2 и инертные газы.

Для удобства описания участкам были присвоены буквенные и цифровые индексы, начиная с эффективного альвеолярного объема и заканчивая системными венами. Буквенные индексы проставлены в скобках.

Такое четкое деление в известной мере условно. Но методологически такое деление совершенно оправданно, поскольку оно позволяет уточнить механизмы, локализацию и неравномерности, возникающие в участке. Периодический характер вентиляции делает модель систе-

мой с переменной структурой, в которой во время вдоха появляются источники, а во время выдоха — стоки газов. Поэтому структура уравнений определяется числом источников и стоков газов, а также нелинейными зависимостями физико-химических свойств крови от параметров газообмена. В пределах одного участка состав газа можно считать однородным, поэтому при анализе можно не учитывать распределение источников и стоков газов по объему и применять аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений.

Ограничиваясь при исследовании рамками динамических моделей с сосредоточенными параметрами, можно описать участок системой обыкновенных дифференциальных и алгебраических уравнений, полученных непосредственно из закона сохранения массы. Структура уравнений определяется числом источников и стоков газов, а также зависимостью от состава газовой среды. Эти зависимости, как правило, являются нелинейными.

Эффективный альвеолярный объем — самостоятельный функциональный дыхательный участок, в который вошли легочные альвеолы, участвующие в газообмене. Состав альвеолярного воздуха формируется под влиянием двух противоположно действующих процессов. С одной стороны, легкие обмениваются газами с атмосферой, а с другой — с кровью легочных капилляров. Вентиляция легких, а следовательно, и обновление альвеолярного воздуха вдыхаемым воздухом совершаются дискретным способом. В то же время поглощение O_2 из легких и выделение в них CO_2 кровью являются непрерывными процессами. Поэтому в течение дыхательного цикла концентрация O_2 и CO_2 и давление этих газов в каждом участке легких в каждой альвеоле переменные. При устойчивом состоянии обмена газами они совершают стационарные колебания относительно некоторых средних уровней. Анатомическое строение легких позволяет считать, что газообмен в эффективном альвеолярном объеме не лимитируется процессами переноса газов, т. е. имеет место полное перемешивание газов в воздушном пространстве эффективного альвеолярного объема легких. Предположение о полном перемешивании делает несущественным пространственное распределение источников и стоков газов в участке и позволяет описать газообмен с помощью модели с сосредоточенными параметрами, состояние которой (т. е. значения концентраций газов) зависит только от времени. При этом число переменных, характеризующих состояние дыхательной системы, значительно сокращается и становится равным числу имеющихся в ней газов.

Количество газа в эффективном альвеолярном объеме определяется разностью между количеством газа, поступившим при вдохе, и количеством газа, удаленным при выдохе. При анализе обмена газов в легких весьма полезным оказывается принцип, выдвинутый еще в прошлом веке И. М. Сеченовым. Он предложил рассматривать альвеолярное пространство легких как участок, заполненный однородной газовой смесью. В каждый момент времени состав этой газовой смеси совпадает с усредненным по всему альвеолярному пространству составом воздуха в реальных легких. Ограничиваясь при исследовании рамками динамических моделей с сосредоточенными параметрами, легочный участок можем описать системой обыкновенных дифференциальных и алгебраических уравнений, полученных непосредственно из закона сохранения массы. Поэтому в эффективном альвеолярном объеме скорость изменения концентраций газов равна разности между скоростями поступления и вымывания газов:

$$\begin{aligned} \frac{dF_{O_2}^A}{dt} &= \frac{v_I \cdot F_{O_2}^I - v_E \cdot F_{O_2}^E + STPD \cdot (C_{O_2}^v - C_{O_2}^a)}{V_L}, \\ \frac{dF_{CO_2}^A}{dt} &= \frac{v_I \cdot F_{CO_2}^I - v_E \cdot F_{CO_2}^E + STPD \cdot (C_{CO_2}^v - C_{CO_2}^a)}{V_L}, \end{aligned} \quad (1)$$

где $F_{CO_2}^I$, $F_{O_2}^I$ — концентрация CO_2 и O_2 в выдыхаемом воздухе (в альвеолярном пространстве), мл газа/л воздуха; $F_{CO_2}^E$, $F_{O_2}^E$ — концентрация CO_2 и O_2 в выдыхаемом воздухе, мл газа/мл воздуха; $C_{CO_2}^v$, $C_{O_2}^v$ — концентрация CO_2 и O_2 в венозной крови, мл CO_2 /мл ткани; $C_{CO_2}^a$, $C_{O_2}^a$ —

концентрация CO_2 и O_2 в артериальной крови, мл CO_2 /мл ткани; V_L — объем легких, мл; v_I, v_E — величина объемной скорости вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, мл/мин.

Поскольку величина объема газа зависит от атмосферного давления, температуры, водяного пара, то объемы газов были приведены к условиям STPD ($T = 273$ °К, $P_{\text{атм}} = 760$ мм рт. ст.,

$$p_{\text{H}_2\text{O}} = 0 \text{ мм рт. ст.}): \text{STPD} = \frac{(274 + t_{\text{H}_2\text{O}})}{273} \frac{P_B}{(P_B - p_{\text{H}_2\text{O}})}.$$

Система уравнений (1), описывающая состав альвеолярного воздуха, состоит из уравнений сохранения числа молекул, находящихся в легочной единице и перемещаемых через ее границы, для каждого из газов O_2, CO_2 . Воздух во всем объеме легких имеет постоянную температуру, равную 37° , и насыщен парами воды, давление которых равно 47 мм рт. ст. Растворимость N_2 в крови и легочных тканях пренебрежимо мала.

Напряжение O_2 и CO_2 определялось по следующим формулам, мм рт. ст.: $p_{\text{O}_2}^I = F_{\text{O}_2}^I (P_B - p_{\text{H}_2\text{O}})$ и $p_{\text{CO}_2}^I = F_{\text{CO}_2}^I (P_B - p_{\text{H}_2\text{O}})$. Вентиляция МП определялась по следующей формуле, мл/с: $v_D = v_E - v_A$. Количество воздуха, проходящее через дыхательные объемы, определяется концентрацией O_2 и CO_2 во вдыхаемом и альвеолярном воздухе. Но величины физиологического мертвого, дыхательного и альвеолярного пространств, рассчитанные по O_2 и CO_2 , различаются между собой. Особенно эти отличия проявляются при вдыхании воздуха со сниженной концентрацией O_2 , при физической нагрузке и т. д. Можно рассчитать величину альвеолярной вентиляции через вентиляцию физиологического МП по формуле Бора. Но мы, в отличие от общепринятого метода, рассчитывали эту величину в соответствии с аппроксимированной нами формулой:

$$v_A = 9.032 \cdot 10^{-5} \cdot v_E^3 - 3.777 \cdot 10^{-3} \cdot v_E^2 + 0.845 \cdot v_E - 0.793 - 0.79276.$$

После преобразований уравнения Бора концентрации газов в выдыхаемом воздухе определялись по следующей системе уравнений, мл газа/мл воздуха:

$$F_{\text{O}_2}^E = \frac{v_E - v_A}{v_E} \cdot (F_{\text{O}_2}^I - F_{\text{O}_2}^A) + F_{\text{O}_2}^A, \quad F_{\text{CO}_2}^E = \frac{v_E - v_A}{v_E} \cdot (F_{\text{CO}_2}^I - F_{\text{CO}_2}^A) + F_{\text{CO}_2}^A.$$

Напряжения газов в выдыхаемом воздухе вычислялись из следующих уравнений, мм рт. ст.: $p_{\text{O}_2}^E = F_{\text{O}_2}^E \cdot (P_B - p_{\text{H}_2\text{O}})$ и $p_{\text{CO}_2}^E = F_{\text{CO}_2}^E \cdot (P_B - p_{\text{H}_2\text{O}})$.

Концентрация и напряжение N_2 во вдыхаемом, альвеолярном и выдыхаемом воздухе, мл O_2 /мл воздуха:

$$F_{\text{N}_2}^Y = 1 - F_{\text{O}_2}^Y - F_{\text{CO}_2}^Y - F_{\text{H}_2\text{O}}^Y, \quad p_{\text{N}_2}^Y = 1 - p_{\text{O}_2}^Y - p_{\text{CO}_2}^Y - p_{\text{H}_2\text{O}}^Y,$$

где $Y = \{I, A, E\}$.

Объемная скорость O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе определялись из следующей системы уравнений, мл/с:

$$v_{\text{O}_2}^A = v_I \cdot F_{\text{O}_2}^I - v_A \cdot F_{\text{O}_2}^A, \quad v_{\text{CO}_2}^A = v_A \cdot F_{\text{CO}_2}^A - v_I \cdot F_{\text{CO}_2}^I.$$

Капиллярный участок легких. Мы приняли предположение, заключающееся в том, что напряжение в капиллярах легких равно напряжению в альвеолярной газовой смеси: $p_{\text{O}_2}^q = p_{\text{O}_2}^A$, $p_{\text{CO}_2}^q = p_{\text{CO}_2}^A$, $p_{\text{N}_2}^q = p_{\text{N}_2}^A$. Следовательно, расчетное значение давлений соответствует напряжению в начальном участке сосудов. Газообмен в капиллярном участке легких рассчитывался в соответствии с разработанным нами алгоритмом газопереноса кровью и кислотно-щелочного баланса. Модель общих закономерностей, определяющих газовый состав крови, представляла математические зависимости, описывающие изменение физико-химических свойств крови

в процессе транспорта C_{O_2} , C_{CO_2} и рН. В процессе обмена газами происходит изменение пяти взаимосвязанных переменных, характеризующих свойства крови: p_{O_2} , p_{CO_2} , C_{O_2} , C_{CO_2} и рН. Теоретически, если известны две из названных пяти переменных, могут быть вычислены значения и трех остальных. Это обстоятельство позволяет описать участие крови во внутреннем газообмене с помощью двух функций — C_{O_2} и C_{CO_2} , — которые зависят соответственно от p_{O_2} и p_{CO_2} [Дьяченко, Шабельников, 1985].

Суммарная концентрация газов является суммой физически (ф) и химически (х) связанных форм.

Концентрация физически растворенных в крови газов: $C_j^f = k_p \cdot \alpha_j \cdot p_j$, где $j = \{O_2, CO_2, N_2\}$ — вид газа, α_j — коэффициенты растворимости газов в плазме крови ($\frac{\%}{\text{атм}}$), $k_p = 0.001316$ — фактор размерности.

Степень оксигенации крови определялась по формуле

$$S_{O_2}^q = \left(1 - \frac{1}{e^{k_B^q \cdot p_{O_2}^q}} \right)^2 \cdot 100. \quad (2)$$

Коэффициент, отражающий влияние эффекта Бора на кривую оксигенации, определялся по формуле $k_B^q = 1.892 \cdot 10^{-2} \cdot p_{H^+}^q - 0.226 \cdot p_{H^+}^q + 0.685$.

Концентрации химически связанных O_2 и CO_2 рассчитывались соответственно по формулам

$$C_{O_2}^q = K_E \cdot S_{O_2}^q, \quad (3)$$

$$C_{CO_2}^q = -3.718 \cdot 10^{-8} \cdot p_{CO_2}^q + 6.959 \cdot 10^{-6} \cdot p_{CO_2}^q - 5.023 \cdot 10^{-4} \cdot p_{CO_2}^q + 2.036 \cdot 10^{-2} \cdot p_{CO_2}^q + 9.735 \cdot 10^{-2},$$

где K_E — кислородная емкость крови.

При вычислении рН нами в уравнение Гендерсона–Гассельбаха был введен коэффициент k_{pH} отражающий влияние эффекта Холдейна на сатурационную кривую CO_2 :

$$pH^q = 6.1 + \lg \frac{C_{CO_2}^q - \alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2}^q}{k_{pH}^q \cdot \alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2}^q}, \quad (4)$$

где $k_{pH}^q = -1.963 \cdot 10^{-5} \cdot p_{CO_2}^q + 2.588 \cdot 10^{-3} \cdot p_{CO_2}^q - 9.442 \cdot 10^{-2} \cdot p_{CO_2}^q + 1.772$.

Молярная концентрация бикарбонатов в крови вычислялась по формуле (ммоль/литр)

$$[HCO_3^-]^q = k_{HCO_3^-} \cdot e^{h_{pH}^q}, \quad (5)$$

где $k_{HCO_3^-} = 2.410 \cdot 10^{-8} \cdot p_{CO_2}^q - 4.711 \cdot 10^{-12}$; $h_{pH}^q = 2.3026$.

Избыток оснований в крови вычислялся по формуле (ммоль/литр)

$$BE^q = 2.786 \cdot 10^{-2} \cdot p_{CO_2}^q \cdot 10^{pH^q - 6.1} + 13.77 \cdot pH^q - 124.58. \quad (6)$$

Артериальный участок легких с учетом вентиляционно-перфузионных соотношений. Объемная скорость крови, не участвующая в газообмене, определялась по формуле

$$v_{AV} = (1 - k_{AV}^v) \cdot v_R,$$

где k_{AV}^v — коэффициент, отражающий неравномерность вентиляционно-перфузионного соотношения, v_R — объемная скорость крови, мл/с.

Концентрация C_J^l и напряжение p_J^l газов в капиллярной крови с учетом неравномерности вентиляционно-перфузионного соотношения определялись из системы уравнений

$$C_J^l = \frac{C_J^v \cdot v_{AV} + C_J^q \cdot (v_R - v_{AV})}{v_R}, \quad p_J^l = \frac{p_J^v \cdot v_{AV} + p_J^q \cdot (v_R - v_{AV})}{v_R},$$

где $J = \{O_2, CO_2, N_2\}$, C_J^v , C_J^q , p_J^v , p_J^q — концентрации и напряжения газов соответственно в венозной и капиллярной крови легких.

Легочный шунт. В легочной вене к крови, прошедшей через легочные капилляры, примешивается смешанная венозная кровь, прошедшая через легочные шунты. Поэтому концентрация газов в артериальной крови несколько изменяется по сравнению с концентрацией в концевых участках легочных капилляров. Из-за наличия шунтов в сердце величина кровотока в большом круге кровообращения несколько больше величины кровотока в малом круге кровообращения, а содержание O_2 в крови аорты большого круга меньше содержания O_2 в крови легочной вены, а CO_2 — наоборот. Объемная скорость в шунтах v_{sh} определялась по формуле (мл/с) $v_{sh} = k_{sh} \cdot v_R$, где k_{sh} — коэффициент, определяющий величину легочного шунта.

Концентрации C_j^{sh} и напряжения p_j^{sh} газов в артериальном участке сосудистого русла легких на выходе из шунта определялись по формулам

$$C_j^{sh} = C_{O_2}^v \cdot \frac{v_{sh}}{v_R}, \quad p_j^{sh} = p_{O_2}^v \cdot \frac{v_{sh}}{v_R}, \quad (7)$$

где $J = \{O_2, CO_2, N_2\}$. Концентрации и напряжения газов в артериальной крови вен легких определялись в соответствии с системой уравнений (7) по формулам

$$C_J^r = \frac{C_J^l \cdot v_L + C_J^v \cdot v_{sh}}{v_R}, \quad p_J^r = \frac{p_J^l \cdot v_L + p_J^v \cdot v_{sh}}{v_R}, \quad v_L = v_R - v_{sh}.$$

Тканевый участок. Модель транспорта газов кровью внутри организма включала системные артерии (а), системные капилляры (с), тканевый участок системы (m), системные вены (v). Концентрации газов в этих участках определялись как суммы скоростей их образования в процессе метаболического обмена, поступления и удаления с кровью:

$$\frac{dC_{O_2}^I}{dt} = \frac{-v_{O_2} + v_R \cdot (C_{O_2}^{I-1} - C_{O_2}^I)}{V_I}, \quad \frac{dC_{CO_2}^I}{dt} = \frac{v_{CO_2} + v_R \cdot (C_{CO_2}^{I-1} - C_{CO_2}^I)}{V_I}, \quad \frac{dC_{N_2}^I}{dt} = \frac{v_R \cdot (C_{N_2}^{I-1} - C_{N_2}^I)}{V_I},$$

где I — порядковый номер участка в системе от 6 до 9; $C_{O_2}^I$, $C_{CO_2}^I$, $C_{N_2}^I$ — концентрация газов в соответствующих участках, мл/мл крови, V_I — объем I -го участка, мл; v_{CO_2} , v_{O_2} — поступление и удаление соответственно CO_2 и O_2 , мл/с. Для системных сосудов v_{CO_2} , v_{O_2} равны нулю. Концентрация газов в венозной крови легочных артерий принималась равной концентраций газов в системных венах.

Остальные параметры внутреннего газообмена рассчитывались в соответствии с алгоритмом газопереноса кровью и кислотно-щелочного баланса. Суммарная концентрация газов определялась как сумма физически (ф) и химически (х) связанных форм: $C_j = C_j^{I\phi} + C_j^{Ix}$.

Концентрация физически растворенных в крови газов: $C_j^{I\phi} = k_p \cdot \alpha_j \cdot p_j^I$. Величина степени оксигенации крови определялась по формуле (2): $S_{O_2}^I = \left(1 - \frac{1}{e^{k_B^I \cdot p_{O_2}^I}}\right)^2 \cdot 100$.

Концентрация химически связанных O_2 и CO_2 определялась из системы уравнений (3):

$$C_{O_2}^{I^x} = K_E \cdot S_{O_2}^I,$$

$$C_{CO_2}^{I^x} = -3.718 \cdot 10^{-8} \cdot p_{CO_2}^{I^4} + 6.959 \cdot 10^{-6} \cdot p_{CO_2}^{I^3} - 5.023 \cdot 10^{-4} \cdot p_{CO_2}^{I^2} + 2.036 \cdot 10^{-2} \cdot p_{CO_2}^I + 9.735 \cdot 10^{-2}.$$

Величина pH определялась из уравнения Гендерсона–Гассельбаха (4):

$$pH^I = 6.1 + \lg \frac{C_{CO_2}^I - \alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2}^I}{k_{pH} \cdot \alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2}^I}.$$

Молярная концентрация бикарбонатов в крови определялась из уравнения (5) (ммоль/литр):

$$[HCO_3^-]^I = k_{HCO_3^-} \cdot e^{h_{pH} \cdot pH^I}.$$

Избыток оснований в крови определялся из уравнения (6) (ммоль/литр):

$$BE^I = 2.786 \cdot 10^{-2} \cdot p_{CO_2}^I \cdot 10^{pH^I - 6.1} + 13.77 \cdot pH^I - 124.58.$$

Величины p_{O_2} и p_{CO_2} определялись из системы уравнений

$$p_{O_2}^I = \frac{\log \left(1 - \sqrt{\frac{C_{O_2}^I - C_{O_2}^{I\phi}}{K_E}} \right)}{-k_B^I}, \quad p_{CO_2}^I = 266.716 \cdot C_{CO_2}^{I^3} - 8.368 \cdot C_{CO_2}^{I^2} + 26.631 \cdot C_{CO_2}^I - 1.556.$$

Задача моделирования регулятора дыхания заключается в описании динамики параметров системы внешнего дыхания при изменениях внешней среды и функционального состояния организма.

4. Модель химической активной регуляции

За базовую модель активных механизмов была выбрана получившая наибольшее признание многофакторная модель Грея Д., удовлетворительно описывающая статические режимы вентиляции легких при вдыхании смесей газов с различным процентным содержанием CO_2 и O_2 . Соответственно, модель активных механизмов внешнего дыхания представляла систему уравнений для определения динамики вентиляции в зависимости от $p_{O_2}^a$, $p_{CO_2}^a$ и водородного показателя крови pH^a . Текущий уровень альвеолярной вентиляции v_E определялся в соответствии с выражением $v_E = v_E^0 + v_{O_2}^E + v_{CO_2}^E + v_{pH}^E$, где $v_{CO_2}^E$, $v_{O_2}^E$, v_{pH}^E , v_E^0 — изменение легочной вентиляции соответственно в зависимости от p_{O_2} , p_{CO_2} , p_{pH} и вентиляция в покое, мл/с.

Величины изменения компонентов альвеолярной вентиляции в зависимости от изменения физико-химических свойств артериальной крови (а) определялись по формулам $v_{O_2}^E = k_{O_2}^E \cdot (p_{O_2}^a - p_{O_2}^i)$, $v_{CO_2}^E = k_{CO_2}^E \cdot (p_{CO_2}^a - p_{CO_2}^i)$, $v_{pH}^E = k_{pH}^E \cdot (p_{pH}^a - p_{pH}^i)$, где $k_{O_2}^E$, $k_{CO_2}^E$, k_{pH}^E — коэффициенты аппроксимации, характеризующие соответственно инерционность действия H^+ , CO_2 и O_2 . Величина коэффициентов аппроксимации определялась в соответствии с видом теоретических кривых:

$$k_{O_2}^E = \frac{6.78 \cdot 10^{-4} \cdot p_{O_2}^{a^2} - 9.647 \cdot 10^{-2} \cdot p_{O_2}^a + 3.777}{0.03 \cdot p_{O_2}^a},$$

$$k_{CO_2}^E = \frac{3.582 \cdot 10^{-2} \cdot p_{CO_2}^{a^2} - 3.852 \cdot p_{CO_2}^a + 55.639}{0.03 \cdot p_{O_2}^a},$$

$$k_{pH}^E = \frac{6105.651 \cdot pH^2 - 90604.107 \cdot pH + 336309.826}{0.3 \cdot pH}.$$

5. Вычислительный эксперимент и проверка модели на адекватность

При проведении вычислительного эксперимента расчеты выполнялись в среде программирования MatLab. Для решения уравнений использовался метод Рунге–Кутты–Фехлберга. Вычислительный эксперимент в данном исследовании характеризовался двумя особенностями, которые необходимо было учитывать при создании адекватного ему программного обеспечения. Это, во-первых, поливариантность расчетов в рамках фиксированной математической модели и, во-вторых, полимодельность. Необходимо было так разработать компьютерную программу, чтобы иметь возможность коммутировать модели с различным числом параллельных ветвей и последовательно соединенных участков для определения параметров газообмена в локальных участках тела и сопряжения с моделями других физиологических систем организма.

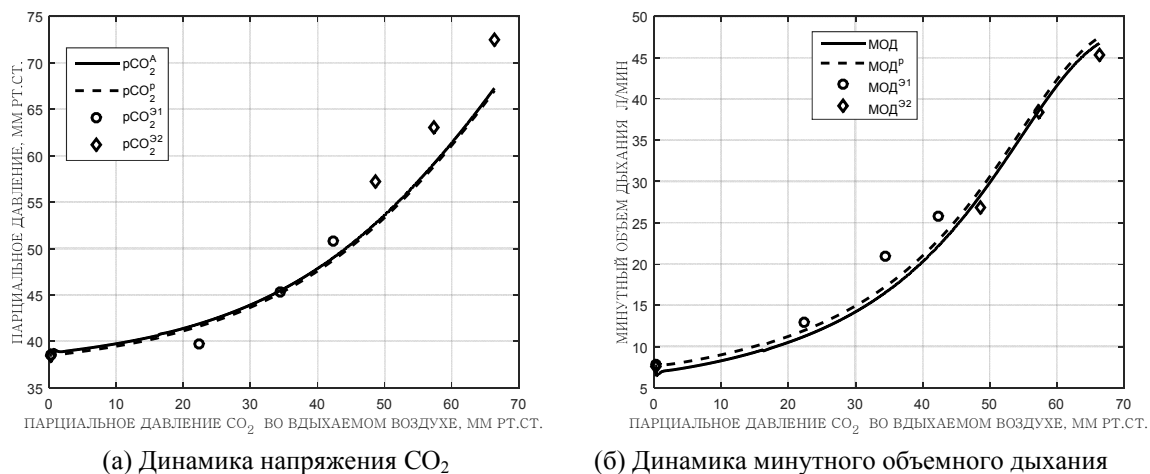
В соответствии с принципом индивидуального физиологического статуса организма в качестве исходных значений входных переменных были приняты численные оценки параметров системы, соответствующие показателям газообмена практически здорового мужчины нормостенического типа. Определение численных значений коэффициентов и параметров является наиболее трудным этапом моделирования. Основное ограничение заключается в том, что приходится сводить в систему разрозненные данные различных авторов. Кроме того, многие величины рассчитываются косвенно, так как прямое измерение на испытуемых затруднено. Поэтому часть характеристик модели выбирались из экспериментального материала, а часть — модельной идентификацией, так как их нельзя получить прямым измерением на испытуемых. Начальные данные модели, соответствующие параметрам дыхательных газов в воздухе и в крови у здоровых людей в покое, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Начальные данные

Параметры газов	F		P, мм рт. ст.			
	O ₂	CO ₂	O ₂		CO ₂	
Среда						
Вдыхаемый воздух	0.209	0.0003	149.01		0.21	
Альвеолярная смесь	0.14	0.056	99.82		39.92	
Выдыхаемая смесь	0.16	0.04	114.08		28.52	
Параметры газов	P _{O₂} , мм рт. ст.	S _{O₂} , %	C _{O₂} , л O ₂ / л крови	P _{CO₂} , мм рт. ст.	C _{CO₂} , л O ₂ / л крови	pH
Капиллярный участок легких (q)	95			41		7.42
В венах легких (r)	95			41		7.42
Системные артерии (a)	95	97	0.20	40	0.48	7.40
Системные капилляры (c)	95			41		7.42
Тканевый участок системы (m)	40			46		7.37
Системные вены (v)	40	73	0.15	46	0.52	7.37
Артериовенозная разница			0.05			0.04
Поглощение O ₂ (STDP), л/мин	0.28					
Выделение CO ₂ (STDP), л/мин		0.23				

Результаты вычислений в сопоставлении с экспериментальными данными представлены на рисунках. Маркерами отмечены экспериментальные данные, кривыми — расчетные данные. На графике представлены две кривые, так как мы вводили поправочный коэффициент — разницу между исходными данными и фоновыми значениями. На рис. 2 представлена имитация нарастающей гиперкапнии по данным Степанова В. К. Имитация гиперкапнии приводила к увеличению P_{CO_2} в альвеолярной газовой смеси (рис. 2, а). При этом увеличивался минутный объем дыхания (МОД) (рис. 2, б). Рост P_{CO_2} в крови вызывал увеличение C_{CO_2} в межтканевой жидкости и тканях. Это процесс приводил к нарушению кислотно-щелочного баланса и вызывал развитие ацидоза.

Имитация подъема на высоту, по данным Буттоби В. М. [Конэччи, 1960], представлена на рис. 3–5. Имитация подъема приводила к уменьшению P_{O_2} в альвеолярной газовой смеси — гипоксии (рис. 3, а). Уменьшение P_{O_2} в крови приводило к падению C_{O_2} в межтканевой жидкости и тканях. Это процесс вызывал нарушение кислотно-щелочного баланса и приводил к развитию дыхательного алкалоза, приводящего к нарушению метаболизма. По мере уменьшения концентрации O_2 происходило увеличение pH, что, в свою очередь, вызывало гипервентиляцию.

(а) Динамика напряжения CO₂

(б) Динамика минутного объемного дыхания

Рис. 2. Динамика показателей функции внешнего дыхания в зависимости от парциального давления CO₂. Обозначения: МОД — минутный объем дыхания, pCO₂ — напряжения CO₂. Индексы: А — альвеолярная газовая смесь, р — поправочный коэффициент, Э1, Э2 — экспериментальные данные

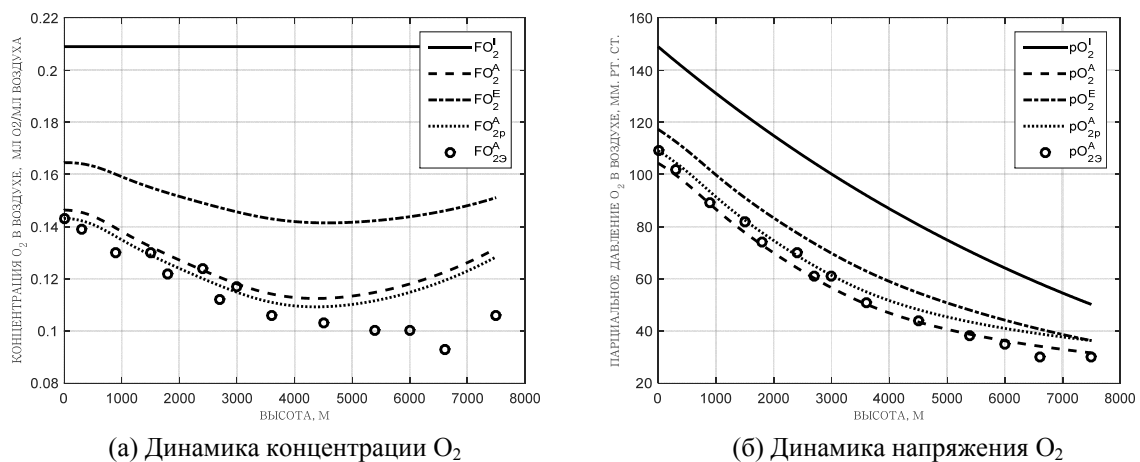
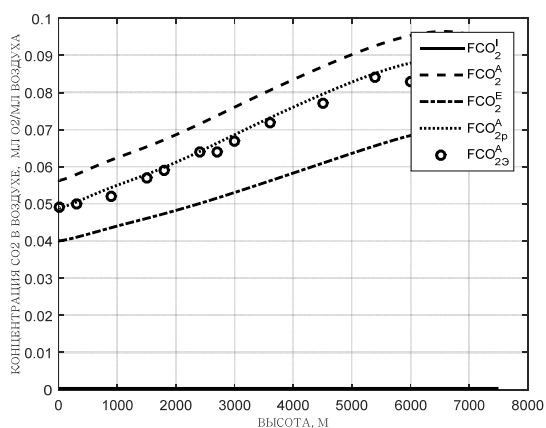
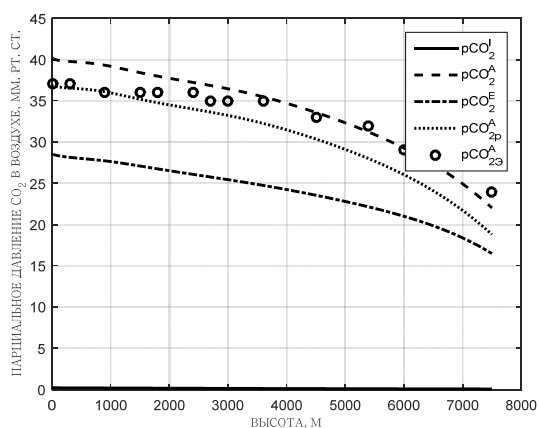
(а) Динамика концентрации O₂(б) Динамика напряжения O₂

Рис. 3 Динамика O₂ в воздушных смесях в зависимости от высоты. Обозначения: FO₂ — концентрации O₂, pO₂ — напряжения O₂. Индексы: I — входящий воздух, E — выходящий воздух, A — альвеолярный воздух, р — значение с поправочным коэффициентом, Э — экспериментальные данные

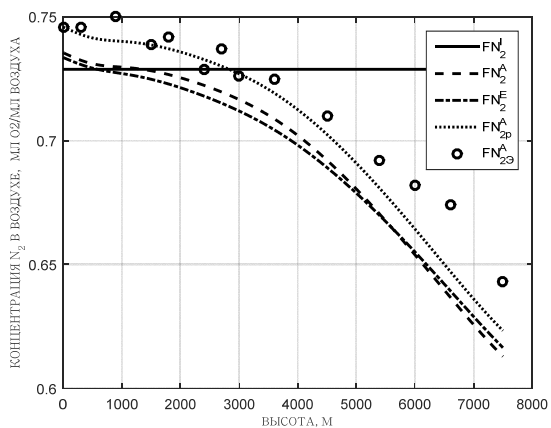


(а) Динамика концентрации CO₂

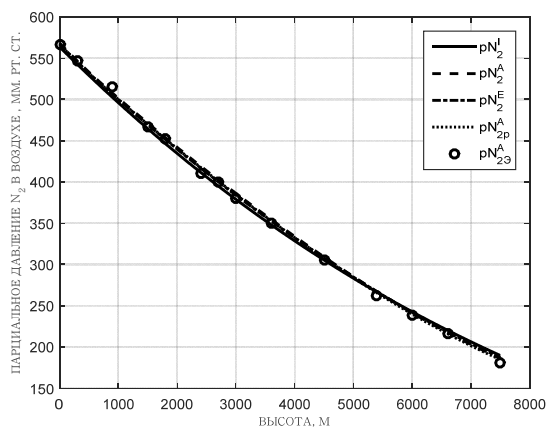


(б) Динамика напряжений CO₂

Рис. 4. Динамика CO₂ в воздушных смесях в зависимости от высоты. Обозначения: FCO₂ — концентрации CO₂, pCO₂ — напряжения CO₂. Индексы соответствуют обозначениям на рис. 3



(а) Динамика концентрации N₂



(б) Динамика напряжений N₂

Рис. 5. Динамика N₂ в воздушных смесях в зависимости от высоты. Обозначения: FN₂ — концентрации N₂, pN₂ — напряжения N₂. Индексы соответствуют обозначениям на рис. 3

Сопоставление результатов вычислительного эксперимента с экспериментальными данными показало, что относительная погрешность между расчетными и экспериментальными данными составляет меньше 10 %. Различия объясняются типологическими особенностями, отражающимися на индивидуальных реакциях газообмена. Учитывая методическую погрешность экспериментальных данных, можно утверждать, что расчетные величины показателей газообмена совпадают с экспериментальными данными в пределах допустимой для модели погрешности.

6. Заключение

Проведенные на модели вычислительные эксперименты показали ее адекватность данным физиологических исследований, пригодность для анализа достаточно сложных процессов регуляции газообмена человека, как в условиях гиперкапнии, так и в условиях гипоксии. Результаты расчетов, как по характеру, так и количественно, достаточно хорошо согласуются с данными, полученными в исследованиях на испытуемых. Модель можно использовать при теоретическом прогнозировании динамики респираторных реакций организма человека в условиях измененной газовой среды.

Список литературы (References)

- Амосов Н. М., Палец Б. Л., Агапов Б. Т. и др.* Теоретические исследования физиологических систем. — Киев: Наукова думка, 1977. — 361 с.
Amosov N. M., Palec B. L., Agapov B. T. etc. Teoreticheskie issledovaniya fiziologicheskix system [Theoretical researches of physiological systems]. — Kiev: Naukova dumka, 1977. — 361 p. (in Russian).
- Гродинз Ф.* Теория регулирования и биологические системы. — М.: Мир, 1966. — 315 с.
Grodinz F. Control theory and biological system. — Columbia University Press New York and London, 1963. — 315 p. (Russ. ed.: *Grodinz F.* Teorija regulatsionnykh i biologicheskikh sistem. — Moscow: Mir, 1966. — 315 p.)
- Дворников М. В., Кукушкин Ю. А., Богомолов А. В., Матюшев Т. В.* Технология синтеза законов управления человеко-машинными системами, эксплуатируемыми в условиях высокого риска гипоксических состояний человека // Двойные технологии. — 2014. — Т. 66, № 1. — С. 8–11.
Dvornikov M. V., Kukushkin Yu. A., Bogomolov A. V., Matjushev T. V. Tehnologija sinteza zakonov unravleniya cheloveko-mashinnymi sistemami, ekspluatiruemyimi v usloviyah vysokogo riska gipoksicheskix sostoyanij cheloveka [Technology of synthesis of laws of management of the cheloveko-machine systems maintained in the conditions of high risk hypoxia of conditions of the person] // Dvoynye tehnologii. — 2014. — Vol. 66, no. 1. — P. 8–11 (in Russian).
- Дьяченко А. Н., Шабельников В. Г.* Математические модели действия гравитации на функции легких // Проблемы космической биологии. — Т. 51. — М.: Наука, 1985. — 273 с.
Dyachenko A. N., Shabelnikov B. G. Matematicheskie modeli dejstviya gravitacii na funkcii legkih [Mathematical models of action of gravitation on function of lungs] // Problemy kosmicheskoy biologii [Problems of space biology]. — Vol. 51. — Moscow: Nauka, 1985. — 273 p. (in Russian).
- Зильберт А. П.* Регионарные функции легких. — Петрозавод: ПГУ, 1973. — 280 с.
Silbert A. P. Regional lung function. — Petrozavod: PGU, 1973. — 280 p. (in Russian).
- Конэччи Е. Б.* Декомпрессионные явления на искусственных спутниках с живыми существами на борту // Человек в условиях высотного и космического полета. Пер. с англ. / Под ред. В. И. Иванова. — М.: Изд. иностранной литературы, 1960. — С. 349–417.
Konechchi E. B. Dekompressionnye yavleniya na iskusstvennyh sputnikah s zhivymi suchestvami na bortu [Dekompressionnye of the phenomenon on artificial companions with live beings onboard] // Chelovek v usloviyah vysotnogo i kosmicheskogo poleta [Person in the conditions of high-rise and space flight]. — Moscow: Ins. Lit., 1960. — P. 349–417 (in Russian).
- 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, № 4. — С. 51–64.
Matyushev T. V., Dvornikov M. V., Bogomolov A. V., Kukushkin Yu. A., Polyakov A. V. Matematicheskoye modelirovaniye dinamiki pokazatelej gazoobmena cheloveka v usloviyah gipoksii [Mathematical modeling of dynamics of indicators of gas exchange of the person in conditions gipoxia] // Matematicheskoye modelirovaniye. — 2014. — Vol. 26, no. 4. — P. 51–64 (in Russian).
- Матюшев Т. В., Дворников М. В., Кукушкин Ю. А., Богомолов А. В.* Управление длительностью десатурации членов экипажа пилотируемых космических объектов с использованием математического моделирования // Мехатроника, автоматизация, управление. — 2014. — № 2. — С. 45–52.
Matyushev T. V., Dvornikov M. V., Kukushkin Yu. A., Bogomolov A. V. Upravleniye dlitelnost'yu desaturacii chlenov ekipazha pilotiruyemykh kosmicheskikh ob'yektov s ispol'zovaniyem matematicheskogo modelirovaniya [Management of duration desaturation crewmen of piloted space objects with use mathematical modeling] // Mehatronika, avtomatizatsiya, upravleniye. — 2014. — No. 2. — P. 45–52 (in Russian).
- Физиология человека. В 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. — 3-е изд. — М.: Мир, 2004.
Human Physiology / Edited by R. F. Schmidt and G. Thews // Completely Revised Edition. Translated by Marguerite A. Biederman-Thorson, by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1983, 1989.
- Шабельников В. Г.* Периодические режимы газообмена в искусственной экологической системе: Дис. ... канд. физ.-мат. наук. — Красноярск: ИФАН СССР, 1977. — 130 с.
Shabelnikov B. G. Periodicheskiye rezhimy gazoobmena v iskusstvennoj ekologicheskoy sisteme [Periodic modes of gas exchange in artificial ecological system]: The dissertation on competition of degree of the candidate fiz.-mat. sciences. — Krasnoyarsk: IFAN USSR, 1977. — 130 p. (in Russian).
- Gray J. S.* The multiple factor theory of respiratory regulation // Army Air Force School of Aviation Medicine Proj Rent. — 1945. — 386 p.