

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХЕМОРЕЦЕПТОРНОГО МЕХАНИЗМА СРЫВА ЗАДЕРЖКИ ДЫХАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОДЕЛИ

© 2017 г. А.О. Гончаров\*, А.И. Дьяченко\* \*\* \*\*\* \*\*\*\*, Ю.А. Шулагин\*, Е.С. Ермолаев\*

\*ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76а

\*\*Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., 5

\*\*\*Московский физико-технический институт (Государственный университет), 141701, Долгопрудный Московской области, Институтский пер., 9

\*\*\*\*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 38

E-mail: shurik.goncharov@mail.ru

Поступила в редакцию 21.12.16 г.

После доработки 04.02.17 г.

С помощью математического моделирования процессов генерации дыхательного ритма и срыва задержки дыхания исследована зависимость динамики газообмена и продолжительности произвольной задержки дыхания от хеморецепторной регуляции системы дыхания. На основании экспериментального исследования с участием десяти добровольцев, которые выполняли задержки дыхания после максимального вдоха и после выдоха до остаточного объема легких, было показано, что экспериментально полученные величины продолжительности задержки дыхания после выдоха составляют около 70% от предсказанных моделью. В этом смысле продолжительность задержки дыхания на 70% определяется хеморецепторной регуляцией системы дыхания. Удовлетворительное соответствие модели эксперименту подтверждает ключевую роль хеморецепторного механизма в срыве задержки дыхания.

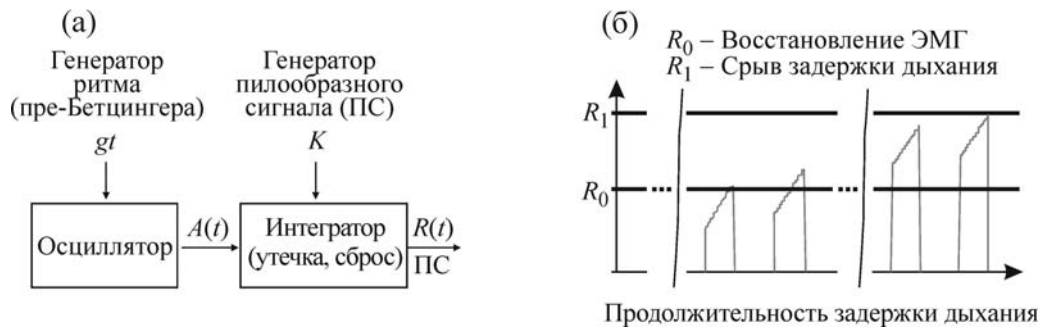
*Ключевые слова:* произвольная задержка дыхания; срыв задержки дыхания; хемочувствительность; комплекс пре-Бетцингера; центральный дыхательный регулятор; имитационная модель.

Произвольная задержка дыхания представляет собой маневр, началом которого является сознательное прекращение дыхательных движений. В определенный момент этого маневра наступает рефлекторный вдох, или так называемый срыв задержки дыхания, предотвращающий негативное влияние длительного отсутствия вентиляции легких. В текущем понимании произвольной задержки дыхания остаются вопросы, что вызывает затруднения и в объяснении механизмов ее срыва. Вопрос о механизмах срыва задержки дыхания осложняется большим разбросом продолжительности задержки дыхания у людей и даже у одного и того же испытуемого. Есть гипотезы механизма срыва задержки дыхания, основанные на предположении о вкладе афферентации с артериальных хеморецепторов и механорецепторов легких и грудной клетки, но сложность учета нескольких переменных в гипотезах делает их трудными для экспериментальной проверки [1,2].

Одним из механизмов срыва задержки дыхания является сильное возбуждение хеморе-

цепторов в ответ на рост парциального давления углекислого газа  $P_{CO_2}$  и снижение парциального давления кислорода  $P_{O_2}$  в артериальной крови [2]. Однако это не единственный фактор. К ним также можно отнести возбуждение механорецепторов легких и дыхательных мышц. Также следует учитывать, что дыхание человека имеет особенность – значительную роль играют кортикальные влияния, скрывающие описанные выше механизмы. Продолжительность задержки дыхания может быть увеличена на 13–19% при отвлечениях на моторные задачи или при счете в уме и на 37% при повторных задержках дыхания. Это происходит, даже если объем вдоха одинаков [1].

Таким образом, в явлении произвольной задержки дыхания и ее срыва участвуют такие компоненты системы дыхания, как центральный дыхательный механизм (генератор центрального дыхательного ритма), хеморецепторы и механорецепторы системы дыхания, дыхательные мышцы, легкие, система кровообращения и



**Рис. 1.** Упрощенная модель нейронного контроля дыхания (по работе [7], с изменениями). (а) – Переход от активности нейронов комплекса пре-Бетцингера  $A(t)$  к стимулу  $R(t)$ , возбуждающему диафрагму и отвечающему за дыхательный поток.  $K$  и  $gt$  – управляющие параметры модели, отвечающие за частоту и амплитуду. (б) – модельная интерпретация срыва задержки дыхания: пилообразный сигнал – стимул  $R(t)$ , поступающий от инспираторных нейронов на диафрагму;  $R_0$  – порог, при превышении которого стимулом  $R(t)$  происходит восстановление электромиографической активности дыхательных мышц;  $R_1$  – порог, при превышении которого происходит срыв задержки дыхания.

кровь, как переносчик дыхательных газов, а также кора головного мозга, тормозящая дыхательные движения. Произвольная задержка дыхания может выполняться лишь человеком, а изучение тонких нейрофизиологических процессов проводится в экспериментах только с участием животных. Мы полагаем, что одним из эффективных способов исследования возможных механизмов срыва произвольной задержки дыхания у человека является математическое моделирование.

Математическое моделирование регуляции дыхания и легочного газообмена развивается давно и успешно. Начиная с работ Гродинца середины XX века, были разработаны как более сложные, так и упрощенные модели, представляющие легкие в виде емкости постоянного объема с непрерывным однонаправленным потоком воздуха [3], и более детальные, «дышащие» модели, в которых двунаправленный дыхательный поток подстраивается под парциальные давления кислорода и углекислого газа в крови [4]. В наиболее сложные модели центральной инспираторной активности включено описание биофизических свойств взаимодействующих популяций нейронов в распределенных сетях [5,6]. Используемая нами подмодель центрального регулятора дыхания содержит упрощенное описание генератора дыхательного ритма, основанное на активности нейронов комплекса пре-Бетцингера, участвующих в регуляции амплитуды и частоты дыхания [7].

Полная модель задержки дыхания должна быть комплексной, описывающей функционирование основных указанных структур и включающей следующие части: подмодель центрального регулятора дыхания с хеморецепторами и механорецепторами, а также подмодель биоме-

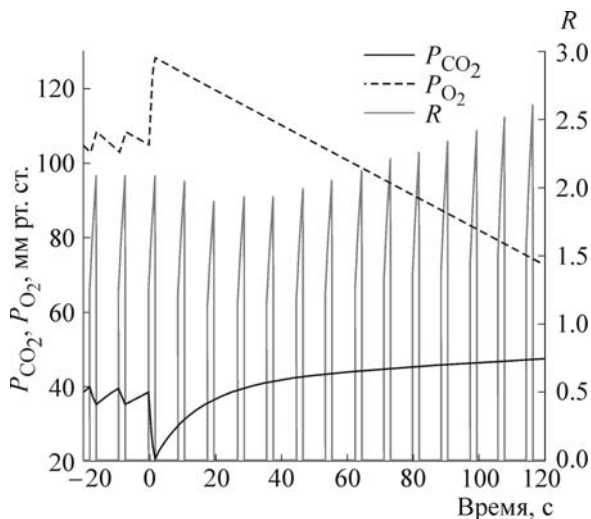
ханики и газообмена. Среди ранее разработанных математических моделей таким требованиям удовлетворяют модели, описанные в работах [7] и [8]. Таким образом, поскольку основной целью настоящей работы было исследование хеморецепторного механизма срыва задержки дыхания, то наша модель не включает некоторые из особенностей механорецепторной регуляции дыхания, учтенных в других работах [5].

Целью настоящей работы является проверка соответствия представления о роли хеморецепторного механизма ограничения продолжительности задержки дыхания экспериментальным данным.

Современные физиологические представления о роли хеморецепции в регуляции дыхания сформулированы в виде математической модели. Результаты моделирования задержки дыхания сравниваются с результатами проведенных нами экспериментов по влиянию объема легких на ее продолжительность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Моделирование задержки дыхания.** Математическое моделирование проводили с использованием программного обеспечения Matlab Simulink. Модель включает в себя две составные части: подмодель центрального регулятора дыхания и подмодель газообмена. Для описания центрального дыхательного регулятора использовали следующие соображения: основой для формирования паттерна дыхания является зависящая от времени  $t$  активность нейронов комплекса пре-Бетцингера  $A(t)$ , а формой выражения паттерна – пилообразный стимул  $R(t)$ , поступающий на диафрагму (рис. 1). Частота и



**Рис. 2.** Зависимость альвеолярных  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$ , а также пилообразного сигнала  $R$  от времени. Моделируется маневр задержки дыхания после вдоха (начало задержки в 0 с).

амплитуда этого стимула посредством отрицательной обратной связи корректируются с учетом текущих концентраций кислорода и углекислого газа в артериальной крови. Сокращение диафрагмы изменяет плевральное давление, формируя дыхательный поток. Переход от дыхательного потока к парциальным давлениям газов в крови осуществляется другой подмоделью, отвечающей за газообмен в легких и транспорт газов к тканям (в частности, тканям мозга). Эти составные части модели подробнее описаны в работах [7] и [9]. Исходные параметры подбирались по различным физиологическим источникам таким образом, чтобы модель описывала дыхание человека в состоянии покоя. В начале каждой расчетной сессии выделялось порядка часа модельного времени, в течение которого дыхательные колебания основных параметров (парциальных давлений  $O_2$  и  $CO_2$  в легких и крови, дыхательного потока и объема легких) становились стационарными и находились в физиологическом диапазоне.

**Маневры задержки дыхания.** Задержку дыхания моделировали и проводили в экспериментальных тестах по следующим схемам.

*Задержка дыхания после вдоха.* От уровня спокойного дыхания (функциональной остаточной емкости легких) делается максимальный выдох до остаточного объема, затем максимальный вдох, и в этом состоянии начинается задержка дыхания.

*Задержка дыхания после выдоха.* От уровня спокойного дыхания делается максимальный выдох до остаточного объема, максимальный

вдох и снова максимальный выдох, переходящий в задержку дыхания.

При моделировании нас интересовало изменение поступающего на диафрагму пилообразного сигнала и парциальных давлений углекислого газа и кислорода в альвеолярном воздухе. На рис. 2 представлены расчетные временные зависимости для задержки дыхания после вдоха. Начало задержки дыхания соответствует нулевой отметке по шкале времени.

**Концепция порога задержки дыхания в рамках модели.** В начале произвольной задержки дыхания тормозные влияния, исходящие из коры головного мозга, подавляют эфферентную активность дыхательного центра, прекращая тем самым сокращения дыхательной мускулатуры. Из-за отсутствия вентиляции легких увеличивается альвеолярное  $P_{CO_2}$ . Достигнув определенной величины, гиперкапническая стимуляция хеморецепторов выводит активность дыхательных нейронов на уровень, позволяющий преодолеть произвольное торможение, т.е. возникают непроизвольные сокращения дыхательных мышц, совпадающие с появлением у испытуемого первых позывов к возобновлению дыхательных движений и появлением электромиографической активности диафрагмы. Соответствующий уровень стимула  $R$  обозначаем как  $R_0$  и называем физиологическим порогом.

После начала непроизвольных сокращений дыхательной мускулатуры человек может продолжать задерживать дыхание волевым усилием, активируя некоторые группы мышц. Это приводит к несоответствию между напряжением и длиной мышечных волокон. В результате возникает афферентная сигнализация из мышечных рецепторов, воспринимаемая как неприятное ощущение, заставляющее в конце концов прекратить задержку дыхания [2]. В интерпретации нашей модели это означает, что, достигнув определенного максимального значения  $R_1$ , стимул вызывает срыв задержки дыхания. Этот порог назовем волевым (рис. 1).

Таким образом, мы выделяем два порога для величины стимула, поступающего на диафрагму. Оба этих порога для одного испытуемого будем считать постоянными в ходе эксперимента. Но не исключено, что влияние тренировок или хроническая гипоксия/гиперкапния могут в долгосрочной перспективе изменять индивидуальные пороги.

Модельные различия маневров задержки дыхания после вдоха и после выдоха в большей мере связаны с объемом легких, в котором происходит газообмен, хотя есть и незначитель-

ные отличия в составе альвеолярного воздуха на момент начала задержки дыхания.

**Эксперимент.** При участии 10 испытуемых нами были проведены три серии тестов, в ходе которых выполнялись маневры задержки дыхания после вдоха и после выдоха. Результаты этого исследования были обработаны с помощью описанной в статье математической модели.

В экспериментальной части исследования участвовала группа здоровых добровольцев-мужчин, возраст  $26 \pm 5$  лет (среднее значение  $\pm SD$ ), вес  $73 \pm 6$  кг, рост  $178 \pm 4$  см. Исследование было одобрено биоэтической комиссией ГНЦ РФ – ИМБП РАН, протокол № 395 от 27.06.2015 г. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в экспериментальном исследовании.

Каждая серия тестов включала в себя одну задержку дыхания после выдоха и одну после вдоха, перерыв между маневрами составлял около 10 мин. Во время исследования измеряли парциальные давления кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе (капнограф производства ООО «Тритон-ЭлектроникС», Россия), насыщение крови кислородом и скорость изменения длины измерительного пояса (прибор SOMNOwatch, Германия), дыхательный поток (флоуметр МГГУ, Россия). Измерительный пояс располагали на уровне мечевидного отростка.

Были проведены три серии тестов с задержкой дыхания. Две из них выполняли с часовым интервалом в один день, в промежутке между сериями применяли методику возвратного дыхания из мешка, заполненного газовой смесью, содержащей 70% кислорода и 30% азота. Третью серию проводили спустя месяц после первой. Далее в статье рассматриваются и обсуждаются результаты первой и третьей серий тестов, так как во второй серии на продолжительность задержки дыхания влияло последствие возвратного дыхания (а также повышенный уровень кислорода в тканях).

Временные показатели задержки дыхания определяли тремя способами:

1. Начало задержки дыхания и момент срыва – по объемной скорости воздушного потока.
2. Начало задержки дыхания и появление произвольных дыхательных движений – по скорости изменения периметра брюшной полости
3. Появление субъективной потребности закончить задержку дыхания – по условному знаку испытуемого (только в третьей серии тестов).

Средние величины легочных объемов ( $n = 10$ )

Параметр	Среднее $\pm SD$ , л
Остаточный объем	$1,65 \pm 0,22$
Общий объем легких	$7,31 \pm 0,52$
Резервный объем выдоха	$1,66 \pm 0,48$
Резервный объем вдоха	$3,09 \pm 0,48$
Дыхательный объем перед тестом	$0,91 \pm 0,14$
Функциональная остаточная емкость	$3,31 \pm 0,63$

В первом и втором способе началом задержки дыхания считали момент достижения экстремума соответствующих скоростей. Точкой срыва считали момент возникновения воздушного потока после задержки дыхания. Моментом появления произвольных дыхательных движений считали начало колебаний скорости изменений периметра с возрастающей амплитудой, заканчивающееся срывом задержки дыхания.

Точность определения показателей задержки дыхания оценивали следующим образом: начало и конец задержки дыхания по скорости воздушного потока определяли с точностью 0,2 с, за счет ширины пика скорости в начале задержки и медленного роста потока в момент срыва; начало и конец задержки дыхания по скорости изменения периметра брюшной полости определяли с точностью 0,7 с по причинам, указанным для воздушного потока; в третьем способе начало задержки дыхания и условный знак испытуемого регистрировали исследователи, точность регистрации определялась реакцией исследователей и составляла около 2 с.

Различия между длительностью задержки дыхания, определяемой по дыхательному потоку и по сигналу измерительного пояса, составили  $1,6 \pm 1,3$  с. При этом определяемая по поясу длительность задержки дыхания была больше, чем определяемая по потоку.

После обработки экспериментальных данных мы получили альвеолярные значения  $P_{CO_2}$  и  $P_{O_2}$ , а также насыщение крови кислородом в конце задержки дыхания. По кривым с датчика потока была определена продолжительность задержки дыхания, которую считали соответствующей порогу  $R_1$ , а по данным с пояса – момент активации дыхательных мышц, который считали соответствующим порогу  $R_0$ .

У испытуемых в положении сидя с помощью прибора Master Screen Body Diffusion (Viasys Healthcare, Германия) были измерены объемы легких (таблица). Средние величины по группе были использованы в математической модели.

### СОПОСТАВЛЕНИЕ МОДЕЛИ И ЭКСПЕРИМЕНТА

**Динамика газового состава альвеолярного воздуха и артериальной крови.** По результатам моделирования были построены зависимости парциальных давлений углекислого газа и кислорода в альвеолярном пространстве и насыщение крови кислородом от времени при задержке дыхания. Сравнение расчетных и экспериментальных данных показывает качественную адекватность математического моделирования газообмена в легких (рис. 3). Подчеркнем, что различия динамики парциальных давлений газов и насыщения крови кислородом, в соответствии с моделью, вызваны различиями альвеолярного объема легких: при задержке дыхания после вдоха альвеолярный объем больше (7 л), чем после выдоха (2 л) (см. таблицу).

Возможны несколько причин расхождения динамики содержания кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе в процессе задержки дыхания в модели и в эксперименте: в модели используются средние параметры по группе; отсутствие в модели изменения кровотока (уменьшение кровотока сдвигает модельную зависимость для  $P_{CO_2}$  вверх, оставляя практически без изменений  $P_{O_2}$ ); при величине дыхательного коэффициента, отличном от единицы, объем альвеолярного газа в ходе задержки дыхания уменьшается, что увеличивает изменение парциальных давлений углекислого газа и кислорода в легких [1].

**Продолжительность задержки дыхания.** На рис. 4 представлены расчетные и экспериментальные зависимости продолжительности задержки дыхания от величины порога  $R$ . Вверху располагается сплошная светлая кривая для маневра задержки дыхания после вдоха, внизу темная – для маневра после выдоха, обе кривых являются модельными. Если наше предположение о неизменности порога  $R_1$  при задержке дыхания после вдоха и после выдоха верно, то для каждой серии экспериментальные данные должны располагаться на одной вертикальной линии вблизи модельных кривых. Для нахождения индивидуальных порогов на плоскости «Продолжительность задержки дыхания –  $R$ » (рис. 4) поступали следующим образом: по экспериментальной продолжительности задержки

дыхания после вдоха определяли, какой величине  $R$  на модельной кривой оно соответствует. Затем при той же величине  $R$  располагали экспериментальное значение для продолжительности задержки дыхания после выдоха. Соединив две полученные точки вертикальной линией, получали графическое отображение индивидуального порога. Таким же образом нашли индивидуальные пороги  $R_1$  для всех проведенных серий тестов по всем испытуемым.

По данным с измерительного пояса SOMNOWatch аналогичная процедура была проделана для определения порогов  $R_0$ .

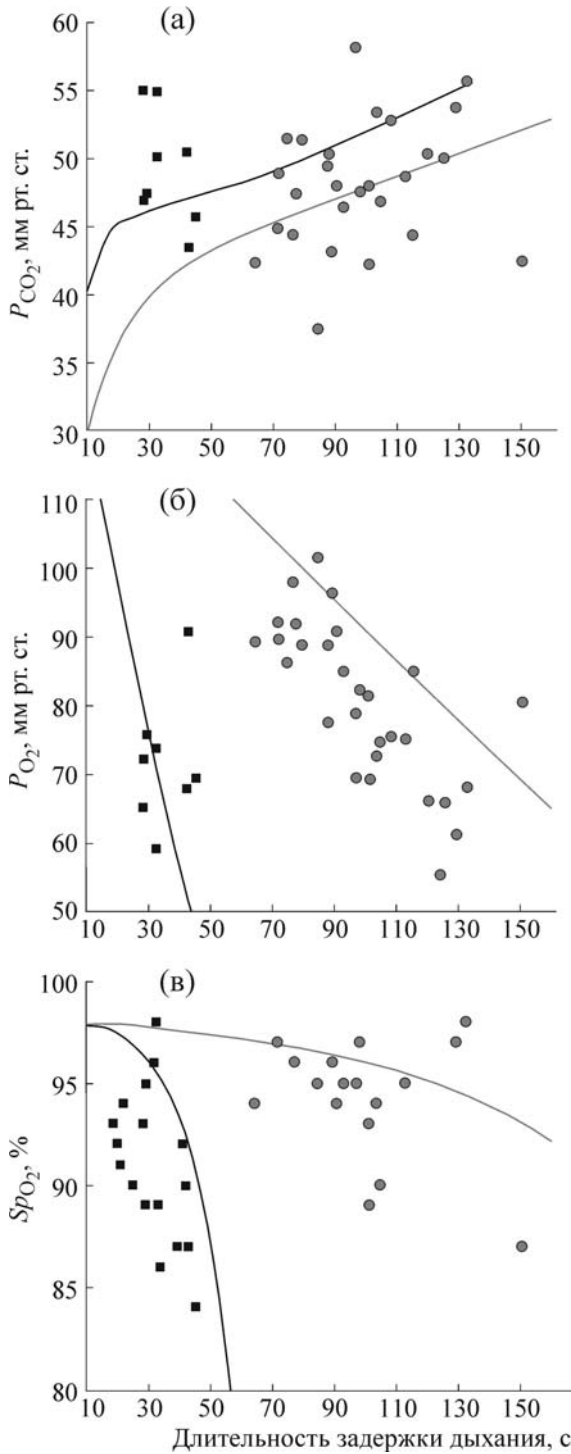
Как видно, в большинстве случаев вертикальные отрезки либо хорошо ложатся на модельные кривые, либо пересекают кривую задержки дыхания после выдоха. В качестве критерия соответствия модели эксперименту использовано отношение:

$$E = \frac{\Delta T}{\Sigma T}, \quad (1)$$

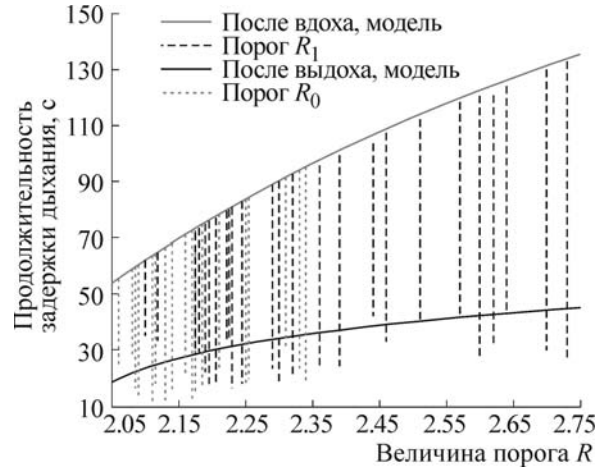
где  $\Delta T$  – абсолютная величина разности между расчетной величиной продолжительности задержки дыхания после выдоха при данной величине порога  $R$  и экспериментальным значением в конкретном тесте,  $T$  – экспериментальное значение продолжительности задержки дыхания после выдоха. По всей группе испытуемых для двух серий тестов задержек дыхания применительно к  $R_1$  получено  $E = 26\%$ , а применительно к  $R_0$  –  $E = 49\%$ .

При этом для порога  $R_1$  получили  $\Delta T = 8,7 \pm 5,4$  с ( $8,6 \pm 5,5$  с), или в относительных величинах –  $\Delta T/T = 35,5 \pm 26,1\%$  ( $44,8 \pm 35,3\%$ ). Для порога  $R_0$  получили  $\Delta T = 9,4 \pm 4,6$  с ( $9,1 \pm 5,3$  с), или  $\Delta T/T = 55,2 \pm 36,0\%$  ( $42,6 \pm 39,0\%$ ). В скобках указаны величины, полученные после группового усреднения величин  $\Delta T$ , рассчитанных по индивидуальным моделям испытуемых с использованием индивидуальных дыхательных объемов.

На рис. 4 изображены результаты всех серий тестов задержки дыхания. На рис. 5 изображены средние величины порогов  $R_0$  и  $R_1$ , полученные в двух сериях тестов для каждого из испытуемых. Сплошной линией отмечена расчетная зависимость продолжительности задержки дыхания от порога  $R$  (зависимость «задержка дыхания –  $R$ ») для задержки после выдоха. Точки соответствуют величинам, полученным после усреднения экспериментальных данных. Т.е. значение абсциссы получено как средняя величина для  $R$ , а ординаты – как среднее по продолжительности задержки дыхания после



**Рис. 3.** Зависимости альвеолярных  $P_{CO_2}$  (а),  $P_{O_2}$  (б), насыщения крови кислородом (в) в конце задержки дыхания при двух маневрах от времени. Сопоставление модели (темная кривая – задержка дыхания после выдоха, светлая кривая – после вдоха) с экспериментом (темные квадраты и светлые кружки соответственно).



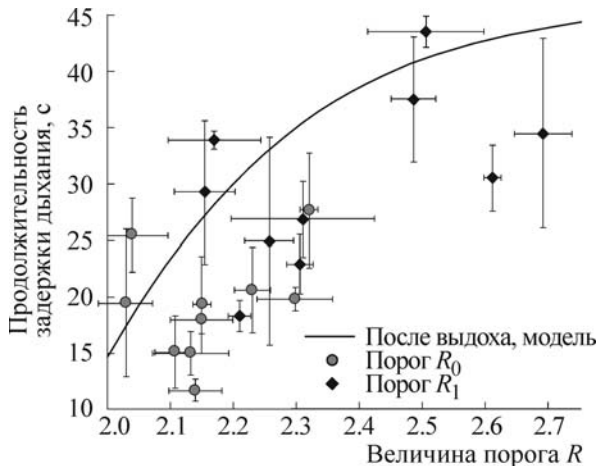
**Рис. 4.** Зависимость времени задержки дыхания от величины стимула  $R$ . Сопоставление модели (две кривые: нижняя сплошная темная – задержка дыхания после выдоха, верхняя сплошная светлая – после вдоха) с экспериментом (вертикальные отрезки). Темные прерывистые вертикальные линии соответствуют порогу  $R_1$ , светлые – порогу  $R_0$ .

ной зависимости «задержка дыхания –  $R$ » для задержки после выдоха. Принимая во внимание величины  $E$  и  $\Delta T/T$  для порога  $R_1$ , можно сделать вывод, что экспериментально полученные величины продолжительности задержки дыхания после выдоха составляют около 70% от расчетных. Это может быть связано с наличием механизмов, не относящихся к хеморецепции, которые сокращают продолжительность задержки дыхания после выдоха на 30%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

1. Возможны различные способы сопоставления эксперимента и математической модели, т.е. способы привязки экспериментальных величин продолжительности задержки дыхания к модельным зависимостям продолжительности задержки дыхания от порогового стимула  $R_1$  или  $R_0$ . В статье предлагается определять величину порога по зависимости «задержка дыхания –  $R$ » для задержки после вдоха. Это сделано из следующих соображений: больший наклон зависимости «задержка дыхания –  $R$ » для задержки после вдоха обеспечивает меньший разброс значений порога при вариациях времен задержки дыхания в эксперименте; тот факт, что экспериментальная точка для задержки после выдоха чаще оказывается ниже, чем модельная кривая для данного маневра, можно объяснить либо неточностью в определении момента начала позывов на вдох, либо тем, что испытуемый прекратил задержку дыхания рань-

выдоха в двух сериях тестов. Большинство экспериментальных точек находится ниже модель-



**Рис. 5.** Зависимость времени задержки дыхания после выдоха от величины стимула  $R$ . Сопоставление модели (сплошная линия) с экспериментом. Светлые кружки соответствуют порогу  $R_0$ , темные ромбы — порогу  $R_1$ . Приведены средние величины для каждого испытуемого, полученные по двум сериям исследований, и  $SD$  для продолжительности задержки дыхания после выдоха и величины порога.

ше времени (также возможно, что модель не учитывает дополнительный фактор, вызывающий более ранний срыв задержки дыхания).

Если изначально привязываться к модельной зависимости «задержка дыхания —  $R$ » для задержки после выдоха, то для многих тестов мы будем получать превышение времени срыва при задержке после вдоха над модельным значением для данной величины порога, что сложно объяснить недостатком модели или человеческим фактором. С другой стороны, такой подход логичнее использовать при определении порога  $R_0$ , когда позывы на вдох более выражены, чем при задержке дыхания после вдоха.

При таком способе определения порогов мы получили следующие величины: для порога  $R_0$  расхождение эксперимента с предсказанной моделью продолжительностью задержки дыхания после вдоха  $\Delta T = 19,6 \pm 9,1$  с ( $17,4 \pm 9,5$  с), или в относительных величинах —  $\Delta T/T = 27,0 \pm 9,7\%$  ( $24,7 \pm 11,6\%$ ). Применительно к порогу  $R_1$ :  $\Delta T = 48,2 \pm 16,0$  с и  $\Delta T/T = 50,4 \pm 15,2\%$ .

Можно располагать экспериментальные данные так, что разница между расчетными и экспериментальными величинами продолжительности задержки дыхания для задержки после вдоха и после выдоха будет одинаковой по модулю, но разной по знаку. В сравнении с привязкой к модельной зависимости «задержка дыхания —  $R$ » для задержки после вдоха пороги будут сдвигаться в сторону меньших величин и для некоторых порогов  $R_0$  величина

становится меньше, чем значение  $R$  во время спокойного дыхания (так называемый базовый уровень).

2. При проведении третьей серии тестов испытуемых просили подавать условный знак в момент появления позывов к возобновлению дыхания. В среднем по группе отличия во времени появления позывов, полученные с измерительного пояса и по сигналу испытуемого, составляют 11%. При этом при задержке после выдоха испытуемые чаще подавали знак раньше, чем появлялся сигнал на поясе, а при задержке после вдоха — позже.

3. Применение математических моделей, включающих в себя генерацию дыхательного ритма, к изучению механизмов срыва задержки дыхания ранее не проводилось. В работе [2] использован феноменологический подход к определению причин срыва задержки дыхания и сделано заключение, что хеморецептивная стимуляция, вызывающая возобновление произвольной активности дыхательных мышц, является основной причиной срыва.

## ВЫВОДЫ

1. Математическая модель генерации дыхательного ритма и срыва задержки дыхания удовлетворительно соответствует экспериментальным данным о динамике газообмена.

2. Экспериментально полученные величины продолжительности задержки дыхания после выдоха составляют около 70% от предсказываемых моделью. Это можно интерпретировать как наличие механизмов, не связанных с хеморецепцией, которые сокращают продолжительность задержки дыхания на 30%. Таким образом, хеморецепторный механизм играет основную роль в срыве задержки дыхания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН IV.7.1. «Интеграция регуляторных влияний в обеспечении функций организма».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. J. Parkes, *Exp. Physiol.* **91**, 1 (2006).
2. И. С. Бреслав, Я. А. Бедров и А. М. Шмелева, *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова* **7**, 997 (1976).
3. Z. L. Topor, M. Pawlicki, and J. E. Remmers, *Ann. Biomed. Eng.* **32**, 153 (2004).
4. K. Lu, J. W. Clark, Jr, F. H. Ghorbel, et al., *Cardiovasc. Engineer.* **3**, 1 (2003).
5. I. A. Rybak, N. A. Shevtsova, J. F. R. Paton, et al., *Resp. Physiol. Neurobiol.* **143**, 321 (2004).

6. J. C. Smith, A. P. L. Abdala, H. Koizumi, et al., *J. Neurophysiol.* **98**, 3370 (2007).  
7. A. Ben-Tala and J. C. Smith, *J. Theor. Biol.* **251**, 480 (2008).  
8. Y. I. Molkov, N. A. Shevtsova, C. Park, et al., *PLoS One* **9** (10), e109894 (2014).  
9. L. Cheng, O. Ivanova, H. Fan, et al., *Resp. Physiol. Neurobiol.* **174**, 4 (2010).

## Mathematical Modeling of a Chemoreceptor Mechanism in Breakpoint of Breath Holding and Experimental Evaluation of a Model

A.O. Goncharov\*, A.I. Dyachenko\* \*\* \*\*\* \*\*\*\*, Y.A. Shulagin\*, and E.S. Ermolaev\* \*\*

\**State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007 Russia*

\*\**Bauman Moscow State Technical University, ul. 2-ya Baumanskaya 5, Moscow, 105005 Russia*

\*\*\**Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Institutskii per. 9, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701 Russia*

\*\*\*\**Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 38/5, Moscow, 119991 Russia*

With the use of mathematical modeling of respiratory rhythm generation and breakpoint of breath holding the dependence of gas exchange dynamics and duration of voluntary breath holding on chemoreceptor regulation of the respiratory system was studied. With data obtained from the experiments on 10 volunteers who had performed maximal breath holding after maximum inspiration and after maximum expiration it was shown that experimentally obtained values of the duration of breath holding after expiration were about 70% of the predicted by the model. This is an estimation of the contribution of the chemoreceptor control in breath holding. Results support a concept of the key role of chemoreceptors in breakpoint of breath holding.

*Keywords: voluntary breath holding; breakpoint of breath holding; chemosensitivity; pre-Bötzinger complex; central breathing inlet; simulation model*