

УДК 531/534: [57+61]

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКИ, СТРУКТУРА МОДЕЛИ

П.В. Трусов^{1, 2}, Н.В. Зайцева¹, М.Р. Камалтдинов^{1, 2}

¹ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614000, Пермь, ул. Монастырская, 82, e-mail: kmr@fcrisk

² Кафедра математического моделирования систем и процессов Пермского национального исследовательского политехнического университета, Россия, 614000, Пермь, Комсомольский проспект, 29

Аннотация. Посвящено разработке математической модели пищеварительной системы с учетом функциональных нарушений органов и систем человеческого организма. Выполнена концептуальная постановка задачи, учитывающая современные знания о пищеварительных процессах в различных отделах тракта. Приведены основные соотношения для описания процессов в различных отделах пищеварительного тракта, краткое изложение структуры предлагаемой математической модели. На настоящий момент детально не рассматриваются физиология и подходы к моделированию нервных и гуморальных механизмов, частично учитывается функциональное состояние системы управления и ее элементов: центральной нервной системы, энтерической нервной системы и структур, секретирующих гормоны. Представлены результаты по распределению частиц пищи в процессе дробления в ротовой полости, полученные на основе модификации уравнения Розин–Раммлера с учетом функциональных нарушений зубочелюстной системы. По результатам проведенных ультразвуковых исследований выполнена оценка размеров желудка и реконструирована двумерная форма антрального отдела. Проведен расчет течения пищеварительной смеси в желудке с учетом распространения волн сокращения в антральном отделе и функциональных нарушений моторики желудка. Дальнейшее развитие модели включает в себя усложнение в сторону создания реальной трехмерной геометрии желудочно-кишечного тракта, добавление в модель процессов кишечного пищеварения.

Ключевые слова: математическое моделирование, система пищеварения, волны антрального сокращения, функциональные нарушения, течение в желудке.

ВВЕДЕНИЕ

На человеческий организм постоянно оказывают негативное воздействие разнообразные химические, физические, социальные и другие факторы среды обитания, что приводит к ухудшению состояния здоровья на индивидуальном уровне и увеличению количества случаев заболеваемости, инвалидности и смертности –

© Трусов П.В., Зайцева Н.В., Камалтдинов М.Р., 2013

Трусов Петр Валентинович, д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой математического моделирования систем и процессов, главный научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов, Пермь

Зайцева Нина Владимировна, академик РАМН, д.м.н., профессор, директор, Пермь

Камалтдинов Марат Решидович, аспирант кафедры математического моделирования систем и процессов, младший научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов, Пермь

на популяционном уровне. Методы современной медицины позволяют с удовлетворительной точностью оценивать состояние здоровья и делать некоторые прогнозы относительно характера течения заболевания у отдельно взятого пациента. Для решения задач комплексного прогнозирования развития функциональных нарушений в человеческом организме и оценки вкладов факторов среды обитания в нарушение здоровья разрабатывается многоуровневая математическая модель [1, 5]. Верхний уровень (макроуровень) модели накопления функциональных нарушений в организме человека, связанных с факторами среды обитания, – организм в целом, второй уровень (мезоуровень) – отдельные органы и системы. Данная статья посвящена разработке модели мезоуровня функционирования системы пищеварения. В дальнейшем может возникнуть потребность в создании моделей микроуровня, описывающих процессы обмена веществ через клеточные мембраны и учитывающих функциональное состояние клеточных структур.

Пищеварительная система имеет тесные взаимосвязи с другими органами и системами, в первую очередь – с кровеносной, нервной и эндокринной. Поступающие через желудочно-кишечный тракт вещества в процессе всасывания оказываются в кровеносной системе и распространяются по всему организму. В свою очередь, из кровеносной системы к органам пищеварения поступают вещества, необходимые для питания и секреции. Управление пищеварительными процессами осуществляется через нервные и гуморальные механизмы, деятельность которых также зависит от параметров смеси в желудочно-кишечном тракте (обратные связи). При разработке модели мезоуровня пищеварительной системы необходимо учитывать отмеченные взаимосвязи, а также функциональное состояние указанных органов и систем.

Физиология пищеварения традиционно основывалась на экспериментальных подходах, однако в последние 5–10 лет начали появляться математические модели пищеварительной системы, разрабатываемые в рамках проекта *Physiome* [15, 17]. Исследовательскими группами проекта в основном предлагаются математические модели, описывающие электрическую активность и механические свойства тканей пищеварительной системы; описанию механического движения пищеварительной смеси и секреторной деятельности пищеварительных желез в рамках проекта уделяется недостаточное внимание [28]. Следует отметить, что в силу новизны применения междисциплинарных подходов при описании пищеварительных процессов до сих пор очень малое количество работ посвящено моделированию системы в целом; при моделировании конкретных органов чаще всего рассматриваются только некоторые частные аспекты [23, 28, 41, 49].

При моделировании пищеварения в ротовой полости основными используемыми параметрами являются количество жевательных циклов от приема пищи до глотания и размер частиц пищеварительного комка [49]. Первый параметр обнаруживает широкий диапазон индивидуальной вариабельности – у здоровых индивидов одного возраста и схожей морфологии зубочелюстной системы количество жевательных циклов может различаться в три раза [25], при этом межиндивидуальных различий в распределении размеров частиц пищи в конце жевательного процесса не обнаруживается [38]. Результаты исследований показывают, что у стоматологически здоровых людей с возрастом количество жевательных циклов увеличивается примерно на 0,3 цикла в год [37], что приводит к формированию пищеварительного комка с более мелкими частицами [32, 49]. Причины данного явления до сих пор до конца не изучены; интересной представляется гипотеза о влиянии секреторной функции на количество жевательных циклов: как известно, с возрастом секреторная активность уменьшается [3], следовательно, необходимо большее время для формирования пищеварительного комка. Размер частиц также зависит от степени нарушения зубов,

у индивидов с полным зубным протезом размер частиц при глотании намного больше, чем у здоровых людей, несмотря на большее количество жевательных циклов [14, 32, 49]. Дополнительно следует отметить, что количество жевательных циклов возрастает при увеличении твердости пищи [37].

Для определения распределения размеров частиц в процессе жевания часто используется функция Розин–Рамллера [16, 20, 33, 45, 46], не подходящая для адекватного описания при малом количестве жевательных циклов (менее 5–10), поэтому для определения распределения размеров частиц пищи после одного жевательного цикла применяют функции двойного распределения Вейбулла или двойного распределения Кумарасвами [21].

В модели образования пищеварительного комка в ротовой полости в процессе жевания [30, 39] учитывается не только измельчение пищи, но и смачивание частиц выделяемыми секретами. Предполагается, что оптимальным для глотания пищи является момент, когда сила сцепления между частицами пищи максимальна. В модели использован ряд существенных упрощений: сферическая форма частиц, параметры модели постоянны в течение всего жевательного процесса. Процесс дробления частиц описывается с помощью функций селекции и дробления [30, 39, 45, 46]. Первая функция определяет шанс дробления частицы пищи в жевательном цикле, вторая – распределение размеров фрагментов частицы после дробления. Иногда в экспериментах используется иное определение функции дробления: $(A_1/V)^{0,5} - (A_0/V)^{0,5}$, где A_0 , A_1 – площадь поверхности частиц до жевания и после одного жевательного цикла соответственно; V – объем частиц. Для большинства продуктов показано, что определенная таким образом функция дробления частиц обратно пропорциональна индексу $(R/E)^{0,5}$, где E – модуль упругости пищи, Па; R – параметр прочности пищи, Дж/м², определяющий энергию, необходимую для образования и распространения трещины единичной площади в частице пищи [7, 30]. Указанные величины экспериментально определены для многих типов пищи, параметр прочности пищи варьируется от 56,97 до 4355,45 Дж/м², модуль упругости – от 0,07 до 346 МПа [48].

При рассмотрении моторной функции пищевода часто используются теории перистальтического транспорта [8, 26, 27, 35, 44]. Большинство работ направлены на изучение механических аспектов течения жидкости в бесконечных трубах заданной формы в двумерной или осесимметричной постановке и не рассматривают более реалистичные модели течения в трубах конечной длины, которые можно применить для описания физиологических процессов [29]. В работах последних лет исследователи обращают внимание на свойства стенки перистальтического сосуда, в частности, в модели включаются элементы, учитывающие мышечные сокращения в ответ на электрические сигналы нервной системы [12].

С развитием методов ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, позволяющих получать экспериментальные данные для человеческого организма *in vivo*, значительное развитие получили модели движения пищеварительной смеси в желудке и двенадцатиперстной кишке [41]. Значительная часть моделей посвящена исследованию движения пищи с учетом волн сокращения в антральном отделе желудка, что обусловлено их ключевой ролью в процессе желудочного пищеварения [23]. Первая компьютерная модель желудка [36] разработана с использованием численного метода решеточных уравнений Больцмана. В данном методе вместо решения уравнений Навье–Стокса моделируется поток ньютоновской жидкости с помощью дискретного кинетического уравнения Больцмана [9]. Результаты моделирования показывают наличие течения жидкости со скоростями до 7,5 мм/с в наиболее узкой области, обратного к направлению распространения волн,

а также циркулирующих потоков между пиками соседних волн; оба этих фактора способствуют перемешиванию пищи. Кроме того, волны сокращения в антральном отделе желудка способствуют образованию «желудочной дороги» (*Magenstrasse*) – кратчайшего пути эвакуации жидкого содержимого из фундальной части к выходу из желудка в течение 10 мин [34].

Результаты численного моделирования показывают, что несимметричность формы и сокращение пилорического отверстия, так же как и сократительная деятельность антрального отдела желудка, приводят к образованию циркулирующих потоков в кишечнике, способствующих перемешиванию пищеварительной смеси [11]. При моделировании процесса течения в антральном отделе желудка в двумерной постановке [24] с учетом переноса фермента (пепсина) обнаружено, что пепсин достаточно быстро (порядка 1 мин) распространяется по антральному отделу желудка, перемешиваясь с его содержимым.

Наибольший интерес представляют трехмерные модели движения жидкости различной вязкости в желудке в процессе пищеварения [13, 42]. На основе синусоидального закона сокращения стенок желудка разработан алгоритм, определяющий изменение конфигурации сетки, аппроксимирующей внутреннюю поверхность желудка, при распространении волн сокращения в антральном отделе. В сравнении с результатами двумерной модели [36] полученные значения величин скорости, завихренности и перепада давления в данной трехмерной модели больше на один порядок, тем не менее характер течения мало различается. Добавление в модель второй фазы (твердых частиц) существенно изменяет характер течения пищеварительной смеси в желудке [50]. При моделировании сделан ряд серьезных допущений, большая часть которых связана с отсутствием информации для верификации более сложных моделей. Предполагается, что жидкость является ньютоновской, хотя многие данные свидетельствуют о том, что содержимое желудка следует считать неньютоновской жидкостью. Кроме того, в модели не рассматривается процесс эвакуации жидкости в кишечник и изменение параметров волн в разные фазы пищеварительного цикла.

Несмотря на то что в последнее десятилетие модели движения пищеварительной смеси в желудке активно развиваются, до сих пор сравнительно немного работ посвящены трехмерному моделированию. Работы в данном направлении требуют дальнейшего развития, при этом особое внимание необходимо уделять развитию моделей однофазных (нелинейно вязких жидкостей с изменяющимися в ходе происходящих биохимических процессов параметрами смеси) и многофазных сред (жидкостей с частицами пищи и токсическими веществами). Актуальной проблемой является моделирование течения в желудке с учетом обратных связей – зависимости сократительной деятельности стенок желудка от параметров пищеварительной смеси.

Одна из первых математических моделей секреции соляной кислоты в желудке была разработана около 20 лет назад американскими исследователями [10]. Модель объединяла существующие на тот момент знания о секреции кислоты и включала в себя моделирование защиты стенок желудка посредством микроциркулирующего щелочного потока (конкретно – ионами бикарбоната HCO_3^- , секретлируемыми эпителиальными клетками желудка). Современные модели желудочной секреции учитывают нейрогуморальные механизмы [19, 31] и наличие в желудке бактерий *Helicobacter Pylori* [18, 22] – одного из основных механизмов формирования поврежденности стенок желудка.

Для описания движения пищеварительной смеси в кишечнике используются теории перистальтического течения [40], метод решеточных уравнений Больцмана [47]. Комплексные модели учитывают не только движение пищеварительной смеси

в кишечнике, но и процессы растворения, разложения пищи под действием ферментов, всасывания питательных веществ в кровь [43].

Математическую модель регуляции системы пищеварения, построенную на базе экспериментальных данных и анализа статистических закономерностей, создали ученые Института физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук (Санкт-Петербург) [4]. Многочисленные параметры и взаимосвязи модели, описывающие регуляцию пищеварительного процесса у собак, требуют дальнейшей идентификации и корректировки для переноса на человеческий организм.

В большинстве работ не рассматриваются комплексные подходы к моделированию пищеварительной системы в целом, не учитываются взаимосвязи с другими системами и функциональные нарушения организма. В этой связи актуальной является проблема построения математической модели, позволяющей оценивать и прогнозировать функциональные нарушения пищеварительной системы под воздействием факторов среды обитания, а также влияние этих нарушений на функционирование других органов и систем. Модель должна определять физико-химические параметры пищеварительной смеси в различных отделах желудочно-кишечного тракта в динамике с учетом химических реакций, процессов всасывания веществ в кровеносную систему, регуляции нервной и эндокринной системами, функциональных нарушений других органов и систем, взаимодействующих с пищеварительной системой.

На данном этапе разработана концептуальная постановка модели мезоуровня пищеварительной системы. Приведены математические соотношения для пищеварительных процессов в ротовой полости и желудке с учетом функциональных нарушений этих органов. Результаты по распределению частиц пищи в процессе дробления в ротовой полости получены на основе модификации уравнения Розин–Раммлера с учетом функциональных нарушений зубочелюстной системы, проведен расчет течения пищеварительной смеси в желудке с учетом распространения волн сокращения в антральном отделе. Дальнейшее развитие модели включает в себя усложнение в сторону создания реальной трехмерной геометрии желудочно-кишечного тракта, учет в модели процессов кишечного пищеварения. В рамках предлагаемой модели мезоуровня пищеварительной системы на настоящий момент детально не рассматриваются физиология и подходы к моделированию нервных и гуморальных механизмов, но в некоторых конкретных случаях (например, в процессах желудочной секреции) учитывается функциональное состояние системы управления и ее элементов, в частности центральной нервной системы, энтерической нервной системы и структур, секретирующих гормоны.

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ПОСТАНОВКА

В рамках модели макроуровня [5] нарушение функциональных способностей j -го органа (системы) характеризуется параметром поврежденности $D_j(t)$, зависящим от времени (возраста) t , $D_j(t) \in [0, 1]$; значению $D_j = 0$ соответствует нормальное (идеальное) функционирование, $D_j = 1$ – невозможность органа (системы) выполнять свои функции. Организм как биологическая система имеет свойство со временем накапливать функциональные нарушения, которые проявляются в виде заболеваний. Изменение поврежденности органов и систем человека обусловлено действием механизмов нескольких типов, наиболее важными из которых приняты: естественное старение, самовосстановление органов, накопление повреждений из-за ненормативного воздействия факторов среды обитания и восстановление функций за счет лечения.

Полагается, что скорость изменения поврежденности $D_j(t)$ j -го органа (системы) определяется суммой скоростей поврежденности по указанным механизмам.

Модель мезоуровня пищеварения в полости желудочно-кишечного тракта объединяет современные концепции описания пищеварительных процессов в различных отделах тракта с добавлением функциональности органов и систем человеческого организма и учетом факторов воздействия (рис. 1). Пищеварительная система состоит из желудочно-кишечного тракта (ротовой полости, пищевода, желудка, кишечника), поджелудочной железы и печени. Реализация пищеварительного процесса обеспечивается выполнением трех физиологических функций – секреторной, моторной и всасывательной, которые необходимы для преобразования сложных питательных веществ в более простые, способные усваиваться человеческим организмом [2]. Секреция представляет собой процесс образования из веществ, поступивших из крови в секреторные клетки, жидкости с биологически активными веществами с последующим выделением их в полость желудочно-кишечного тракта. Моторная функция, благодаря которой осуществляется перемешивание и продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту, обеспечивается сократительной деятельностью стенок пищеварительного тракта, вызванной передачей нервных импульсов [28]. Процесс всасывания представляет собой транспорт компонентов пищи из полости пищеварительного тракта в кровеносную систему человеческого организма [6]. Управление пищеварительными процессами осуществляется через нервную и эндокринную системы. В зависимости от рассматриваемого отдела желудочно-кишечного тракта общая схема конкретизируется, уточняется, детализируется дополнительными структурными элементами, параметрами и связями.

Все взаимодействия между органами и внешней средой осуществляются посредством потоков веществ и энергии [5]. Поврежденность пищеварительной системы, как и любого другого органа человеческого организма, возрастает из-за ненормативного негативного воздействия потоков веществ, находящихся в крови. Кроме того, потоки вещества, находящиеся в полости желудочно-кишечного тракта, могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие на стенку тракта. Вещества, поступившие в кровеносную систему в процессе всасывания через стенку желудочно-кишечного тракта, распространяются по организму и могут оказывать повреждающее воздействие на другие органы и системы. В модели макроуровня [5] приведено соотношение для веществ, оказывающих воздействие через кровь.

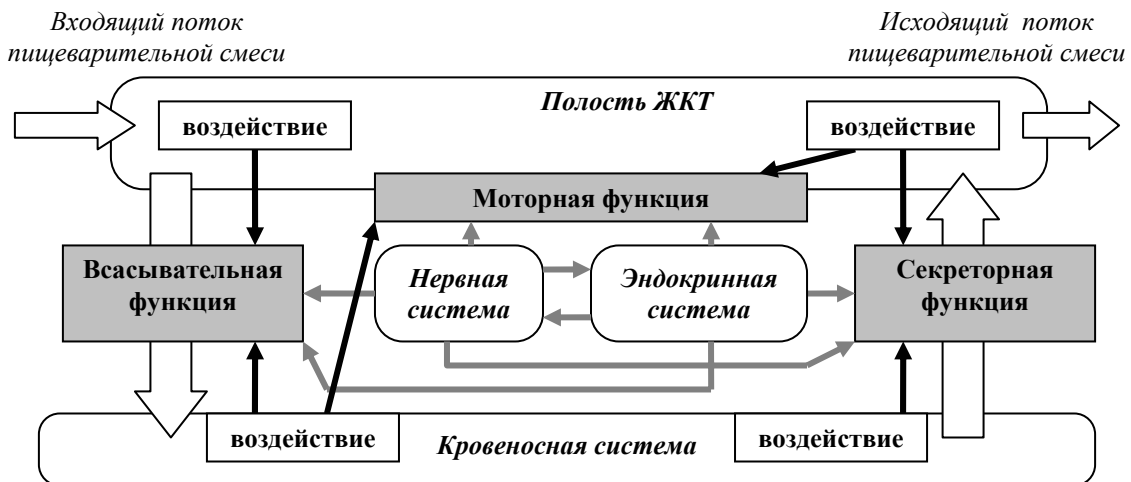


Рис. 1. Функции пищеварительной системы

Для веществ, оказывающих воздействие при поступлении в организм с пищей, может быть записано уравнение, связывающее поток и концентрацию в желудочно-кишечном тракте:

$$p_{ji}(t) = \bar{\gamma}_{ji} \bar{C}_i(t), \quad (1)$$

где $p_{ji}(t)$ – поток i -го вещества в j -й орган, кг/с; $\bar{\gamma}_{ji} \geq 0$ – коэффициент пропорциональности, характеризующий скорость поступления i -го вещества в j -й орган, м³/с; $\bar{C}_i(t)$ – концентрация i -го вещества в пристеночном слое полости желудочно-кишечного тракта, кг/м³.

По уровню поврежденности может быть определена связанная с ней функциональность органа (системы) $F_j(t)$, под которой будет пониматься способность j -го органа выполнять свои функции, применительно к системе пищеварения – моторную, секреторную и всасывательную. Связь функциональности и поврежденности может быть представлена, например, в виде $F_j(t) = (1 - D_j(t))^{n_j}$, $n_j \in R \geq 1$.

В модели мезоуровня рассматривается движение многофазной смеси (суспензии) в канале сложной формы с подвижными границами; в первом приближении можно рассмотреть двухфазную систему. Первая фаза – жидкость с растворенными на молекулярном уровне химическими веществами, вторая фаза – твердые частицы пищи. На данном этапе моделирования более подробно рассматриваются пищеварительные процессы на начальной стадии – в полости рта и желудка. Размер частиц второй фазы в начале пищеварительного процесса определяется из уравнения Розин–Раммлера [33] и зависит от функционального состояния зубочелюстной системы и количества жевательных циклов. Построение двумерной модели желудка с подвижными границами проводится с учетом параметров волн сокращения в антральном отделе, полученных из результатов ультразвукового исследования, выполненного высококвалифицированным специалистом¹. При моделировании процесса секреции кислоты через стенку желудочно-кишечного тракта используются элементы модели нейроэндокринной регуляции [19, 31]. Процесс всасывания химических веществ через стенку желудка описывается уравнением диффузии (основного механизма всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте).

Предполагается, что уменьшение секреторной функциональности выражается в снижении скорости выделения железами секретов, например выработки кислоты в желудке, слюны в ротовой полости. Спад моторной функциональности в общем случае можно представить через изменение характеристик перистальтических волн, распространяющихся по пищеварительному тракту, например через уменьшение их амплитуды. Снижение функциональности всасывания можно описать через уменьшение коэффициента диффузии в уравнении транспорта веществ из желудочно-кишечного тракта в кровеносную систему. Нарушение функциональности управляющих систем учитывается в соотношениях, описывающих регуляцию секреции кислоты в желудке, в общем случае – в членах, отвечающих за скорость выработки нейрогуморальных элементов.

¹ Ивашова Юлия Анатольевна, заведующая отделением функциональной и лучевой диагностики Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения.

ПИЩЕВАРИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

В процессе жевания пища подвергается измельчению, что приводит к увеличению площади поверхности, доступной для дальнейшего пищеварения. Благодаря перемешиванию измельченной пищи с выделяемой слюнными железами секретцией в ротовой полости образуется пищеварительный комок, не повреждающий стенок желудочно-кишечного тракта при последующем транспорте пищи от пищевода к желудку в процессе глотания. Кроме того, образование цельного пищеварительного комка препятствует случайному вдыханию частиц пищи.

Распределение частиц по размеру после дробления описывается уравнением Розин–Раммлера [33]

$$Q(r) = 100 \cdot \{1 - \exp[-(r/r_{50})^b \cdot \ln 2]\}, \quad (2)$$

где $Q(r)$ – относительная масса частиц с диаметром меньшим r ; медиана r_{50} – размер квадратной ячейки теоретического сита, через которое пройдет 50% массы частиц; b – параметр, характеризующий ширину распределения, $b > 0$. Увеличение параметра b приводит к возрастанию наклона кривой и уменьшению ширины распределения.

Экспериментальные данные показывают, что зависимость r_{50} от количества жевательных циклов N может быть описана соотношением [20]

$$r_{50}(N) = (R - K) \cdot e^{-aN} + K, \quad (3)$$

где R – медиана распределения частиц по размерам до начала жевания; a , K – параметры, описывающие скорость уменьшения медианы r_{50} .

Поврежденность зубочелюстной системы определяется исходя из количества здоровых и протезированных зубов:

$$D_1 = 1 - M_z / M_{\max} - \eta M_{zp} / M_{\max}, \quad (4)$$

где M_z – количество здоровых зубов у рассматриваемого индивида; M_{\max} – нормальное количество зубов здорового человека (28–32 зуба); η – коэффициент, определяющий соотношение вкладов M_z , M_{zp} в поврежденность; M_{zp} – количество протезированных зубов у рассматриваемого индивида. Поскольку у людей с полным зубным протезом средний размер частиц после жевания в 1,7 раза больше, чем размер частиц у людей без нарушений зубочелюстной системы [32], то коэффициент η принимается равным 0,59.

Предлагается усложнить соотношение (2), добавив функциональность зубочелюстной системы $F_1 = 1 - D_1$ в показатель экспоненты:

$$Q(r) = 100 \cdot \{1 - \exp[-(r / ((R - K) \cdot e^{-aNF_1} + K))^b \cdot \ln 2]\}. \quad (5)$$

Результаты расчетов по уравнению (5) при двадцати жевательных циклах показывают значительное различие в размерах частиц пищи в зависимости от функциональности зубочелюстной системы (см. рис. 2). При идеальном функционировании $F_1 = 1$ уравнение (4) сводится к (1), при $F_1 = 0$ частицы не подвергаются дроблению (рис. 2) – график соответствует исходному распределению частиц по размерам. При нарушенной функциональности $F_1 < 1$ требуется большее количество жевательных циклов для достижения такого же распределения размера частиц, как при идеальном функционировании $F_1 = 1$.

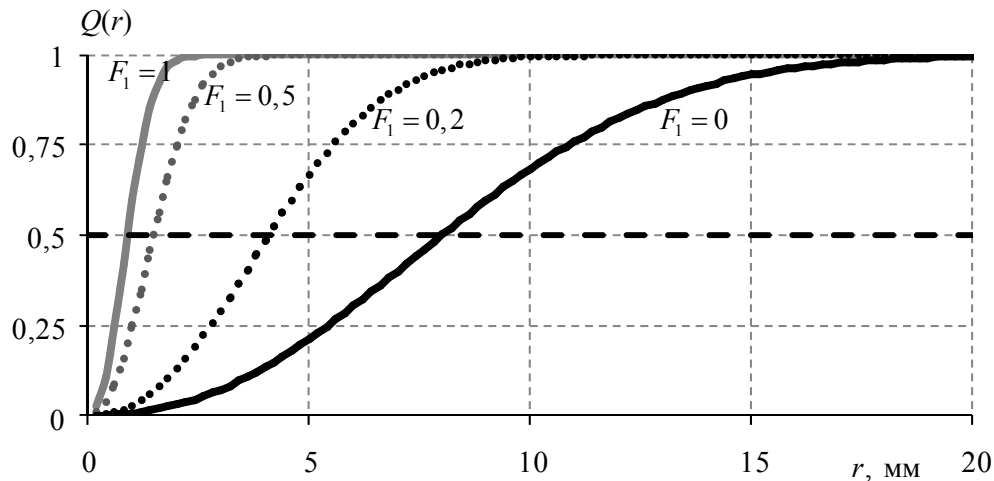


Рис. 2. Распределение размеров частиц при различной функциональности ($N = 20$)

Диапазоны возможного варьирования параметров $b = 1,90 \dots 2,65$, $a = 0,112 \dots 0,277$, $K = 0,43 \dots 1,05$ мм известны из результатов экспериментальных исследований [20, 33, 45, 46]. Для построения графиков (см. рис. 2) использованы средние значения параметров из указанных диапазонов, параметр $b = 2,27$ предполагается не зависящим от количества жевательных циклов N , $\alpha = 0,194$, $K = 0,74$ мм – параметры, описывающие скорость уменьшения медианы, $R = 8,0$ мм – медиана начального распределения.

Полученные распределения размеров частиц могут быть использованы при моделировании движения пищеварительной смеси в последующих отделах желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем предполагается учитывать секреторную функцию ротовой полости.

ПИЩЕВАРЕНИЕ В ЖЕЛУДКЕ

На данном этапе моделирования основное внимание уделено разработке модели течения среды в желудке с учетом распространения волн сокращения в антральном отделе, так как именно в этом органе желудочно-кишечного тракта наиболее ярко выражены эффекты сократительной моторной деятельности, обеспечивающие гомогенизацию и перемешивание пищеварительной смеси.

Процесс желудочного пищеварения предполагается состоящим из трех стадий: депонирование пищеварительной смеси (заполнение желудка поступающей из пищевода пищей), перемешивание смеси в желудке с помощью распространяющихся перистальтических волн, эвакуация желудочного содержимого в кишечник. Во второй стадии пищеварения (через несколько минут после приема пищи) в антральном отделе желудка начинают распространяться волны сокращения – сжатие участков (полос) циркулярного слоя мышц по всей окружности желудка. После сокращения участка циркулярных мышц происходит их расслабление, а волна сокращения переходит на другой участок. В двумерных случаях, как правило, рассматривается желудок во фронтальной плоскости XZ , которая перпендикулярна уровню земли и разделяет тело человека на переднюю и заднюю часть. Выбор плоскости XZ обусловлен тем, что во фронтальном сечении представлены все отделы желудка – от места соединения с пищеводом до выхода в тонкий кишечник. Основные параметры волн – амплитуда сокращения d_c , ширина волны λ и скорость волны v (рис. 3). В работе [36] приводятся средние значения параметров: средняя скорость

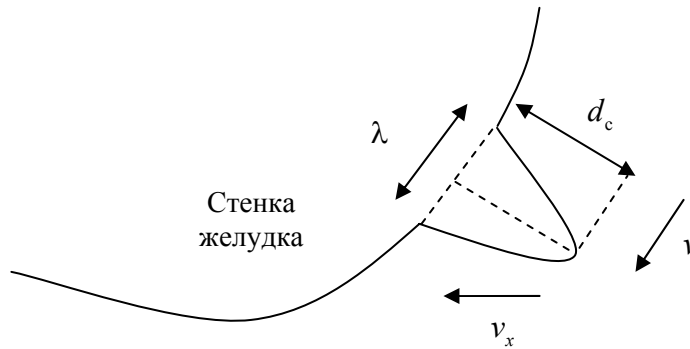


Рис. 3. Параметры волны сокращения в антральном отделе желудка

по оси $X - v_x^{\text{cp}} = -2,5 \cdot 10^{-3}$ м/с, ширина волны $\lambda = 0,018$ м, амплитуда сокращений приведена через соотношение расстояния между стенками в сокращенном и несокращенном состоянии. Это соотношение принимает значение от 1 до 0,1 по мере продвижения волны к пилорическому отверстию.

На данном этапе в желудке рассматривается течение вязкой несжимаемой жидкости, уравнение движения записывается в следующем виде:

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \nabla) \mathbf{v} = \frac{-\nabla P}{\rho} + \nu \Delta \mathbf{v}, \quad (6)$$

где \mathbf{v} – скорость; P – давление; ρ – плотность среды; ν – коэффициент кинематической вязкости.

Алгоритму оценки поврежденности желудка D_2 по маркерным показателям ph -метрии и гастроскопии будут посвящены последующие сообщения авторов. Функциональные нарушения в моторике желудка предлагается учитывать при задании параметра амплитуды волны антрального сокращения в виде $d_c \cdot F_2$, где F_2 – функциональность желудка ($F_2 = 1 - D_2$).

Дальнейшее развитие модели течения в желудке предполагает учет двух других основных функций желудка – секреторной и всасывательной. Большая часть токсикантов и питательных веществ всасывается в пищеварительном тракте путем диффузии, скорость всасывания v_a через стенку желудка с учетом функциональности может учитываться с помощью соотношения

$$v_a = F_2 \cdot S \cdot B \cdot \langle \bar{C} - hC^b \rangle, \quad (7)$$

где S – площадь поверхности всасывания, м^2 ; B – коэффициент диффузии, м/с; \bar{C} – концентрация вещества в пристеночном слое полости желудочно-кишечного тракта, $\text{кг}/\text{м}^3$; h – безразмерный коэффициент растворимости вещества в крови; C^b – концентрация вещества в крови, $\text{кг}/\text{м}^3$. Следует заметить, что в большинстве случаев обратное поступление вещества (при $C^b > \bar{C}$) из крови в полость желудочно-кишечного тракта не происходит (преобладают другие механизмы экскреции), поэтому в (7) использованы скобки МакКейли (McCauley): $\langle x \rangle = \max(0, x)$.

Секреторная функция желудка преимущественно заключается в выделении соляной кислоты. В процессе секреции кислоты участвуют четыре вида клеток: G -клетки выделяют гастрин, D -клетки выделяют соматостатин, энтерохромаффинно-подобные клетки – гистамин и париетальные клетки – кислоту [19, 31]. Кроме того, регуляция секреции кислоты осуществляется центральной нервной системой и энтерической нервной системой (рис. 4).

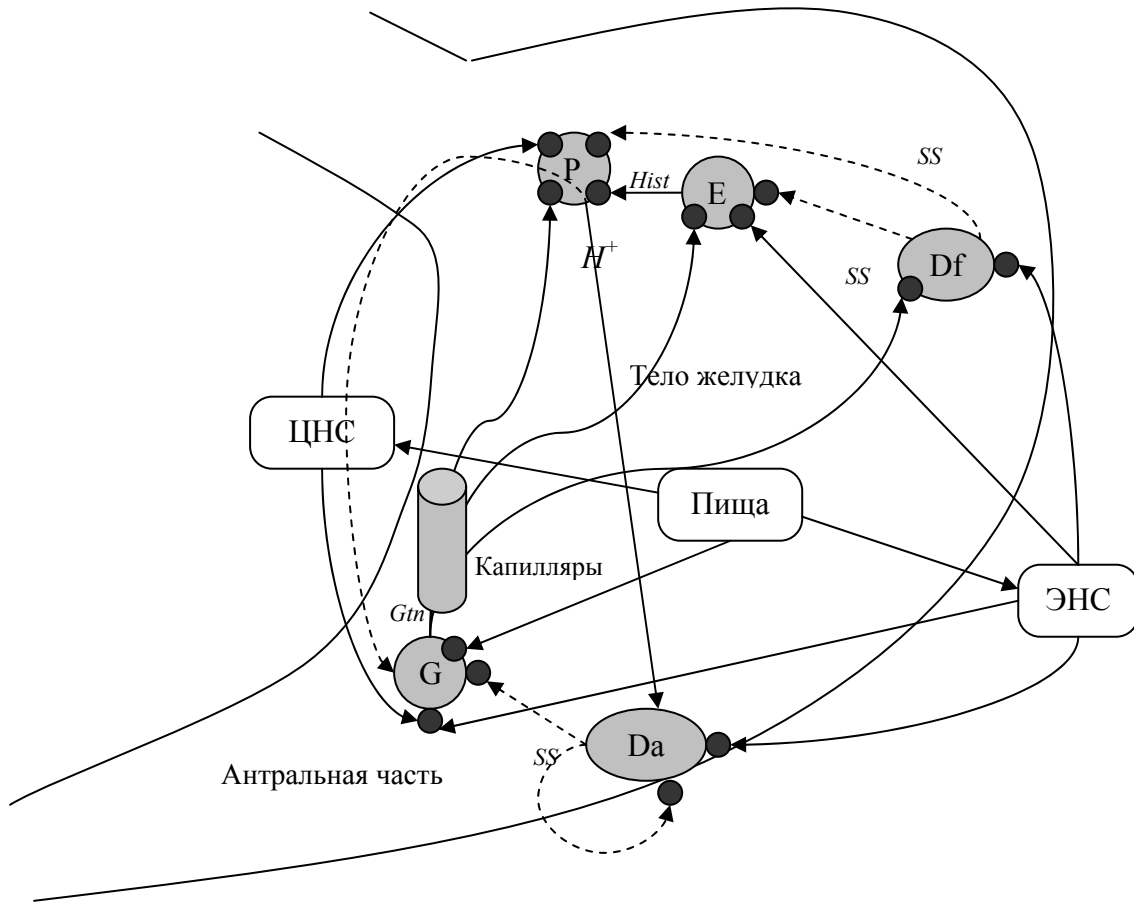


Рис. 4. Схема регуляции секреции кислоты. *G*-клетки секретируют гастрин (*Gtn*), *D*-клетки – соматостатин (*SS*), *ECL(E)*-клетки – гистамин (*Hist*), париетальные клетки *P* – ионы водорода (H^+). Мембранные рецепторы клеток отображены маленькими кружками. Сплошные стрелки – положительное влияние (увеличение секреции), штриховые – отрицательное

Изменение объема и pH пищеварительной смеси оказывает воздействие на рецепторы центральной нервной системы и энтерической нервной системы, расположенные в слизистой по всему желудку, а также на *G*-клетки в антральной части желудка, выделяющие гастрин в сеть капилляров, откуда он проникает в тело желудка с временной задержкой (около 30 мин) [31]. Ответ остальных секретирующих клеток осуществляется мгновенно, во многом это обусловлено тем, что в секреторных гранулах содержится такое количество гормона, что его концентрация в крови может многократно повышаться без дополнительного синтеза [6]. Рецепторы гормонов расположены на мембране клеток, не имеющей выхода в полость желудочно-кишечного тракта, воздействие осуществляется паракринно – гормоны действуют на расположенные поблизости клетки-мишени, т.е. локальное повреждение какого-либо типа гормональных клеток будет приводить к локальному нарушению секреции. Только антральные *D*-клетки являются клетками открытого типа, они имеют мембранные рецепторы, открытые в просвет желудочно-кишечного тракта и реагируют на кислотность пищеварительной смеси. Для защиты эпителия желудка от вредного воздействия кислоты в слой слизи выделяются ионы бикарбоната, повышающие pH вблизи эпителия. Секреция гормональных и нервных элементов может быть описана с помощью уравнений ферментативной кинетики Михаэлиса–Ментен и должна зависеть от функциональности желудка F_2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведения ультразвукового исследования получены снимки желудка (вертикальное положение тела человека) в плоскостях, параллельных двум основным анатомическим плоскостям: горизонтальной (параллельной уровню земли) и срединной (разделяющей тело человека на две симметричные половины). В первом приближении выполнена оценка размеров желудка и восстановлена двумерная форма антрального отдела в третьем основном (фронтальном) анатомическом сечении, перпендикулярном первым двум (рис. 5).

Вогнутая (точки 1–5) и выпуклая (точки 9–16) стенки желудка аппроксимированы полиномами третьей и пятой степени соответственно:

$$z = 896,436 \cdot x^3 - 64,994 \cdot x^2 + 1,206 \cdot x + 0,023; \quad (8)$$

$$z = 9617,999 \cdot x^5 - 847,094 \cdot x^4 - 104,996 \cdot x^3 + 15,369 \cdot x^2 - 0,661 \cdot x + 0,011. \quad (9)$$

Из результатов ультразвукового исследования также получена видеозапись с распространяющейся волной сокращения в антральном отделе желудка, запись выполнена в сечении, параллельном горизонтальной плоскости. В результате анализа видеозаписей получены средние параметры волн антрального сокращения, средняя скорость по оси X – $v_x^{\text{cp}} = -2,8 \cdot 10^{-3}$ м/с, ширина волны $\lambda = 0,009$ м, амплитуда сокращения $d_c = 0,009$ м.

С учетом аппроксимации контур 1–16 экспортирован в *Ansys DesignModeler*, в *Ansys Meshing* построена начальная конфигурация сетки, состоящая из 51 727 расчетных треугольных элементов (линейный размер элементов около $4 \cdot 10^{-4}$ м). Значительное изменение геометрии полости требует периодического перепостроения сетки, которое осуществляется с помощью инструментов *Dynamic Mesh* в решателе *Fluent* с использованием скрипта (*User-Defined Function*), написанного на языке *C*. Скрипт представляет собой программную реализацию двумерного алгоритма оценки смещения узлов расчетной сетки при движении волны. Алгоритм основан на применении синусоидальной функции для описания формы волны.

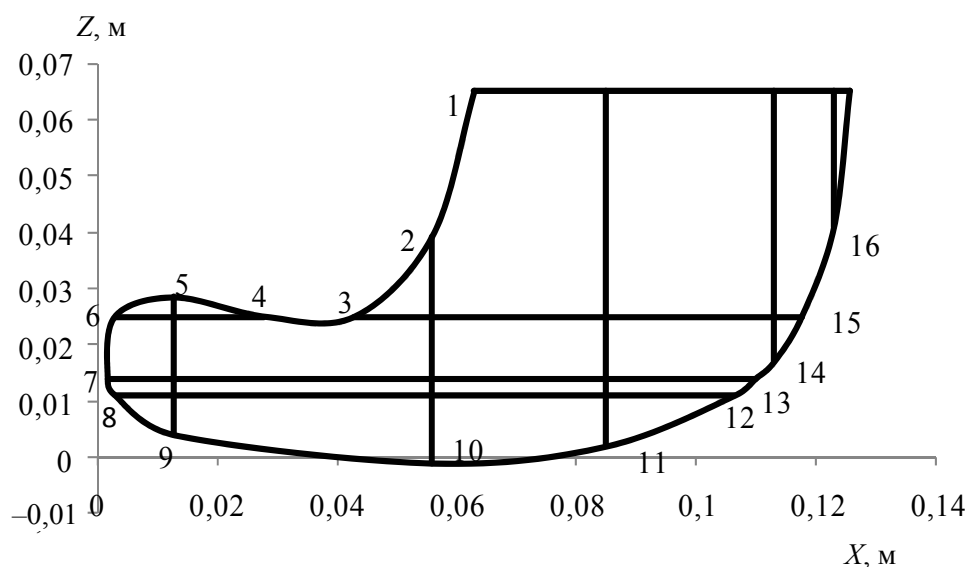


Рис. 5. Контур антрального отдела желудка во фронтальном сечении, полученные из УЗИ

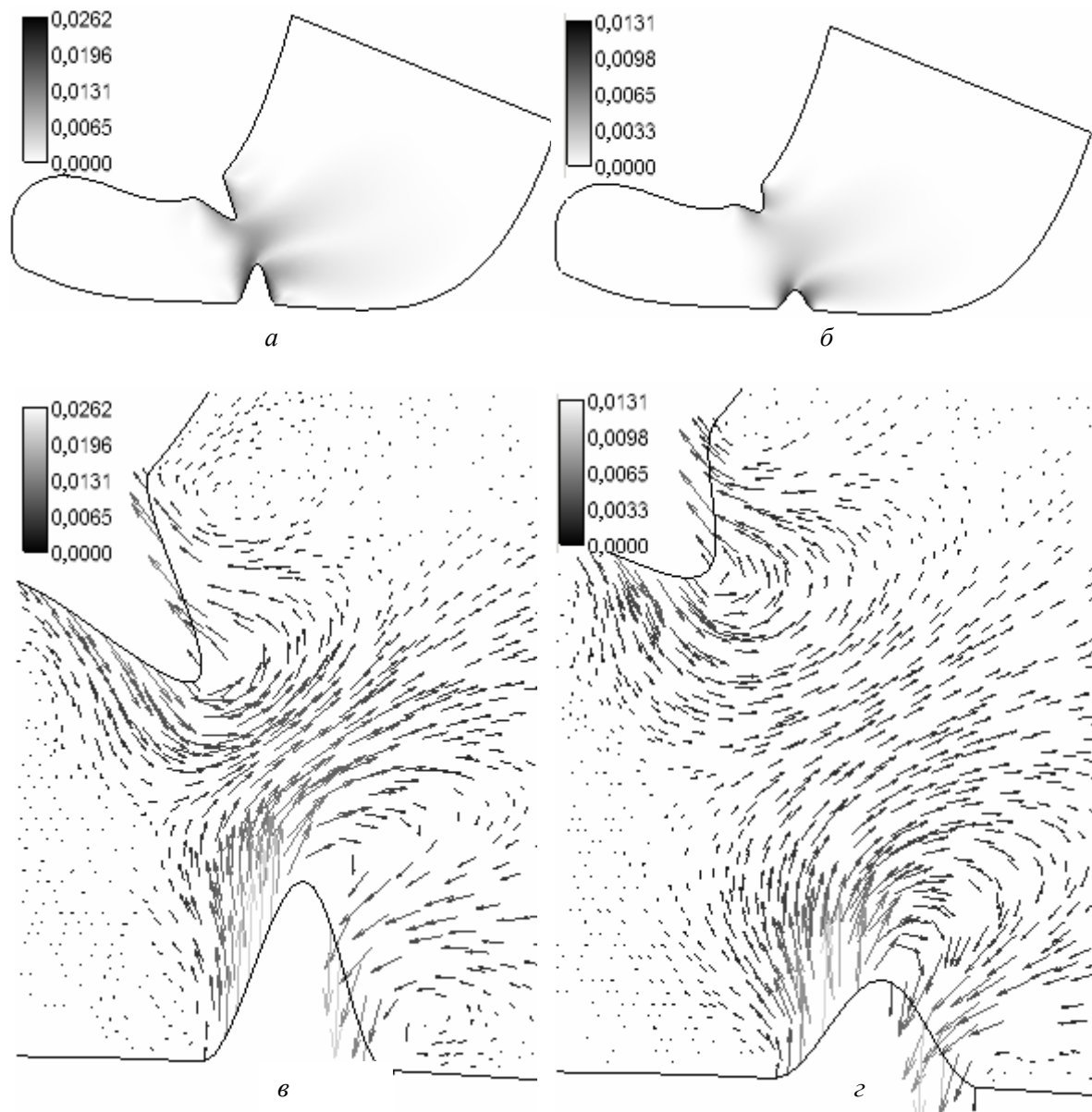


Рис. 6. Скорость течения в желудке при $t = 5,5$ с: a – при отсутствии функциональных нарушений желудка, $F_2 = 0$; b – при функциональности желудка, $F_2 = 0,5$; v, z – увеличенная иллюстрация сокращающейся области желудка, соответствующая рисункам a, b , с отображением векторов скорости

Проведено два сценария расчета (рис. 6): без нарушений функций желудка ($F_2 = 0$) и при наличии функциональных нарушений ($F_2 = 0,5$). В обоих сценариях использованы параметры волн, полученные из результатов ультразвукового исследования. В качестве материала среды рассматривается вода ($\rho = 1000$ кг/м³; $\nu = 10^{-6}$ м²/с). При деформировании стенки происходит изменение объема, расчетной области, поэтому на правой верхней границе задано условие выходящего потока (*outlet*) – нулевое относительное давление. На всех остальных границах расчетной области задается условие непроницаемости и отсутствия трения (*no slip*). Шаг по времени остается постоянным в течение всего времени расчета и равен 0,01 с.

Результаты расчета показывают образование потока жидкости в направлении, обратном направлению оси X , с наибольшей по модулю скоростью в сужающейся части желудка $0,0262$ м/с (рис. 6, a , b), что согласуется с приведенными выше литературными данными. Кроме того, позади сокращающегося участка обнаруживаются области завихренности течения. При функциональности желудка $F_2 = 0,5$ максимальная амплитуда сокращений $d_c = 0,0045$ м, максимальная скорость – $0,0131$ м/с (рис. 6, b , z). Снижение скорости течения приводит к слабому перемешиванию пищи, задерживанию смеси в полости желудочно-кишечного тракта. Дальнейшее развитие моделирования течения в желудке предполагает усложнение в сторону трехмерной геометрии, добавление в модель биохимических процессов и многофазности, учет периодичности волнового процесса, секреторной и всасывательной функций желудка.

Выводы

Математическая модель мезоуровня пищеварительной системы разработана с учетом современных представлений о пищеварительных процессах в человеческом организме. На данном этапе моделирования наибольшее внимание уделено пищеварению в полости рта и желудка, в частности дроблению частиц пищи в процессе жевания и влиянию распространения волн сокращения на течение в антральном отделе желудка. Учет взаимодействия органов и систем человеческого организма предлагается осуществить путем введения нейрогуморальных элементов, регулирующих секрецию кислоты в желудке. В дальнейшем система управления должна быть учтена и при описании моторной функции желудочно-кишечного тракта. Кроме того, детального рассмотрения требуют процессы кишечного пищеварения, при описании которых необходимо учитывать другие органы пищеварительной системы – печень, поджелудочную железу и желчный пузырь.

Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-01-00547-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Цинкер М.Ю. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 3–11.
2. Коротько Г.Ф. Конвейерный принцип организации пищеварения // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 6–9.
3. Лазебник Л.Б. Возрастные изменения пищеварительной системы // Клиническая геронтология. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
4. Поленов С.А., Троицкая В.Б., Вершинина Е.А. Регуляция процесса пищеварения: основные механизмы и их компьютерное моделирование // Российский журнал гастроэнтерологии. Прил. № 20. – 2003. – № 4. – С. 25–39.
5. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов [Электронный ресурс] // Математическая биология и биоинформатика. – 2012. – № 2. – С. 589–610. – URL: http://www.matbio.org/2012/Trusov_7_589.pdf (дата обращения: 05.12.2012).
6. Физиология человека / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 1997. – Т. 1. – 448 с., Т. 2. – 368 с.
7. Agrawal K.R., Lucas P.W., Bruce I.C., Prinz J.E. Food properties that influence neuromuscular activity during human mastication // J. Dent. Res. – 1998. – Vol. 77. – P. 1931–1938.

8. Brasseur J.G., Nicosia M.A., Pal A., Miller S. Function of longitudinal vs. circular muscle fibers in esophageal peristalsis, deduced with mathematical modeling // *World Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13. – P. 1335–1346.
9. Chen S. & Doolen G.D. Lattice-Boltzmann method for fluid flows // *A. Rev. Fluid. Mech.* – 1998. – Vol. 30. – P. 329–364.
10. De Beus A. M., Fabry T.L., Lacker H.M. A gastric acid secretion model // *Biophysical Journal*. – 1993. – Vol. 65. – P. 362–378.
11. Dillard S., Krishnan S., Udaykumar H.S. Mechanics of flow and mixing at antroduodenal junction // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1365–1371.
12. Dudchenko O.A., Guria G.T. Self-sustained peristaltic waves: explicit asymptotic solutions // *Physical Review E*. – 2012. – Vol. 85.
13. Ferrua M.J., Singh R.P. Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion // *Journal of Food Science*. – 2010. – Vol. 75. – P. 151–162.
14. Garcia R.I., Perlmutter L.C., Chauncey H.H. Effects of dentition status and personality on masticatory performance and food acceptability // *Dysphagia*. – 1989. – Vol. 4. – P. 121–126.
15. Hunter P., Robbins P., Noble D. The IUPS human Physiome Project // *Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 445. – P. 1–9.
16. Hutchings S.C., Foster K.D., Bronlund J.E., Lentle R.G., Jones J.R. Mastication of heterogeneous foods: peanuts inside two different food matrices // *Food quality and preference*. – 2011. – Vol. 22. – P. 332–339.
17. IUPS Physiome Project. – URL: <http://www.physiome.org.nz> (дата обращения: 21.08.2012).
18. Joseph I.M., Kirsher D. A model for the study of *Helicobacter Pylori* interaction with human gastric acid secretion // *Journal of Theoretical Biology*. – 2004. – Vol. 228. – P. 55–80.
19. Joseph I.M., Zavros Y., Merchant J.L., Kirsher D. A model for integrative study of human gastric acid secretion // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94. – P. 1602–1618.
20. Kawashima K., Miura H., Kato H., Yoshida K., Tanaka Y. The study of comminution behavior of food on buccal and lingual side during mastication // *J. Med. Dent. Sci.* – 2009. – Vol. 56. – P. 131–138.
21. Kim E., Morgenstern M., Bronlund J., Foster K., Le Got A. Food breakdown during human mastication – quantitative characterization // *Proceedings of the 11th International Congress on Engineering and Food (ICEF11)* / ed. P.S. Taoukis, N.G. Stoforos, V.T. Karakhanos, G.D. Saravacos. – 2011. – P. 633–639.
22. Kirschner M.J., Blaser J. The dynamics of *Helicobacter pylori* infection of the human stomach // *J. Theor. Biol.* – 1995. – Vol. 176. – P. 281–290.
23. Kong F., Singh R.P. Disintegration of solid foods in human stomach // *Journal of Food Science*. – 2008. – Vol. 73. – P. 67–80.
24. Kozu H., Kobayashi I., Nakajima M., Uemura K., Sato S., Ichikawa S. Analysis of flow phenomena in gastric contents induced by human gastric peristalsis using CFD // *Food Biophysics*. – 2010. – Vol. 5. – P. 330–336.
25. Lassauzay C., Peyron M.A., Albuissou E., Dransfield E., Woda A. Variability of the masticatory process during chewing of elastic model foods // *Eur. J. Oral Sci.* – 2000. – Vol. 108. – P. 484–492.
26. Li M., Brasseur J.G. Non-steady peristaltic transport in finite-length tubes // *J. Fluid Mech.* – 1993. – Vol. 248. – P. 129–151.
27. Li M., Brasseur J.G., Dodds W.J. Analysis of normal and abnormal esophageal transport using computer simulation // *Amer. J. Phys.* – 1994. – Vol. 266. – P. 525–543.
28. Liao D., Lelic D., Gao F., Drewes A.M., Gregersen H. Biomechanical functional and sensory modelling of the gastrointestinal tract // *Phil. Trans. R. Soc. A*. – 2008. – Vol. 366. – P. 3281–3299.
29. Lozano J.J. Peristaltic flow with application to ureteral biomechanics: Ph.D. Thesis. – Notre Dam: University of Notre Dam, 2009. – 195 p.
30. Lucas P.W., Prinz J.F., Agrawal K.R., Bruce I.C. Food physics and oral physiology // *Food quality and preference*. – 2002. – Vol. 13. – P. 203–213.
31. Marino S., Ganguli S., Joseph I.M., Kirsher D. The importance of an inter-compartmental delay in a model for human gastric acid secretion // *Bulletin of Mathematical Biology*. – 2003. – Vol. 65. – P. 963–990.
32. Mishellany A., Renaud J., Peyron M.A., Rimek F., Woda A. Is the goal of mastication reached in young dentates, aged dentates and aged denture wearers? // *British Journal of Nutrition*. – 2008. – Vol. 99. – P. 121–128.
33. Olthoff L.W., van der Bilt A., Bosman F., Kleizen H.H. Distribution of particle sizes in food comminuted by human mastication // *Archs. Oral. Biol.* – 1984. – Vol. 29. – P. 899–903.
34. Pal A., Brasseur J.G., Abrahamsson B. A stomach road or “Magenstrasse” for gastric emptying // *Journal of Biomechanics*. – 2007. – Vol. 40. – P. 1202–1210.
35. Pal A., Brasseur J.G. The mechanical advantage of local longitudinal shortening on peristaltic transport // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2002. – Vol. 124. – P. 94–100.

36. Pal A., Indireskumar K., Schwizer W., Abrahamsson B., Fried M., Brasseur J.G. Gastric flow and mixing studied using computer simulation // *Proc. R. Soc. Lond. B.* – 2004. – Vol. 271. – P. 2587–2594.
37. Peyron M.A., Blanc O., Lund J.P., Woda A. Influence of age adaptability of human mastication // *J. Neurophysiol.* – 2004. – Vol. 92. – P. 773–779.
38. Peyron M.A., Mishellany A., Woda A. Particle size distribution of food boluses after mastication of six natural foods // *J. Dent. Res.* – 2004. – Vol. 83. – P. 578–582.
39. Prinz J.F., Lucas P.W. An optimization model for mastication and swallowing in mammals // *Proc. R. Soc. Lond.* – 1997. – Vol. 164. – P. 1715–1721.
40. Riahi D.N., Roy R. Mathematical modeling of peristaltic flow of chyme in small intestine // *Appl. Math.* – 2011. – Vol. 6. – P. 428–444.
41. Schulze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2006. – Vol. 18. – P. 172–183.
42. Singh S., Singh R.P. Gastric Digestion of Foods: Mathematical Modeling of Flow Field in a Human Stomach // *Food Engineering Interfaces.* – 2011. – P. 99–117.
43. Taghipoor M., Lescoat P., Licois J.R., Georgelin C., Barles G. Mathematical modeling of transport and degradation of feedstuffs in the small intestine // *Journal of Theoretical Biology.* – 2011. – Vol. 294. – P. 114–121.
44. Toklu E. A new mathematical model of peristaltic flow on esophageal bolus transport // *Scientific Research and Essays.* – 2011. – Vol. 6. – P. 6606–6614.
45. Van der Braber W., van der Glas H.W., van der Bilt A., Bosman F. Chewing efficiency of pre-orthognathic surgery patients: selection and breakage of food particles // *European Journal of Oral Sciences.* – 2001. – Vol. 109. – P. 306–311.
46. Van der Braber W., van der Glas H.W., van der Bilt A., Bosman F. The influence of orthodontics on selection and breakage underlying food comminution in pre-orthognathic surgery patients // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2002. – Vol. 31. – P. 592–597.
47. Wang Y., Brasseur J.G., Banco G.G., Webb G.A., Ailiani A.C., Neuberger T. A multiscale lattice Boltzmann model of macro- to micro-scale transport, with applications to gut function // *Phil. Trans. R. Soc. A.* – 2010. – Vol. 368. – P. 2863–2880.
48. Williams S.H., Wright B.W., van den Truong, Daubert C.R., Vinyard C.J. Mechanical properties of foods used in experimental studies of primate masticatory function // *American Journal of Primatology.* – 2005. – Vol. 67. – P. 329–346.
49. Woda A., Mishellany A., Peyron M.A. The regulation of masticatory function and food bolus formation // *Journal of Oral Rehabilitation.* – 2006. – Vol. 33. – P. 840–849.
50. Xue Z., Ferrua M.J., Singh R.P. Computational fluid dynamics modeling of granular flow in human stomach // *Alimentos Hoy.* – 2012. – Vol. 21. – P. 3–14.

SIMULATION OF DIGESTION PROCESSES IN CONSIDERATION OF FUNCTIONAL DISORDERS IN A HUMAN ORGANISM: CONCEPTUAL AND MATHEMATICAL FORMULATIONS, MODEL STRUCTURE

P.V. Trusov, N.V. Zaytseva, M.R. Kamaltdinov (Perm, Russia)

The article is dedicated to development of the digestive system mathematical model taking into account functional disorders of organs and systems of human body. Conceptual formulation of the problem, considering contemporary knowledge on digestive processes in different divisions of the gastrointestinal tract, is done. Main relations to describe processes in different parts of the digestive tract, a summary of the proposed mathematical model structure are given. For the time being, a physiology and approaches to simulation of neural and humoral mechanisms are not considered in detail, but in some specific cases a functional status of control systems and components thereof, namely, the central nervous system, enteric nervous system and hormones secreting structure are taken into account. Results of food particle distribution in the process of crashing in oral cavity are obtained on the basis of Rosin–Rammler equation modification considering functional disorders of the dentofacial system. As a result of an ultrasonic study, an estimation of stomach dimensions in first

approximation is done and two-dimensional form of the antrum is restored. A calculation of digestive mixture flow in the stomach is carried out taking into account a distribution of contraction waves in the antrum and functional disorders of the stomach. Further development of the model includes model complication towards creation of real three-dimensional geometry of the gastrointestinal tract, consideration of intestinal digestion processes in the model.

Key words: mathematical simulation, digestive system, antral contraction waves, functional disorders, flow in stomach.

Получено 19 ноября 2013