

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭВОЛЮЦИИ РИСКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

М.Р. Камалтдинов

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82
ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Россия, г. Пермь, 614990, Комсомольский проспект, 29

Современные методы оценки риска здоровью основаны на представлении здоровья индивида и популяции в виде динамического процесса «эволюции», описывающего непрерывный ход негативных (и позитивных) изменений состояния организма. В статье представлена концептуальная схема многоуровневого моделирования эволюции риска нарушения здоровья под воздействием факторов среды обитания. Рассмотрены основные аспекты, связанные с моделированием пищеварительных процессов на «мезоуровне». Представлены некоторые результаты решения задачи течения в антропоуденальной области пищеварительного тракта с учетом перистальтики тракта. Намечены дальнейшие пути развития модели – учет биохимических реакций, секреторной и всасывательной функции тракта. Предлагаемые подходы позволят не только осуществлять прогнозирование риска функциональных нарушений системы пищеварения, но и учитывать основные физиологические процессы, механизмы поступления, распределения, выведения химических веществ.

Ключевые слова: математическое моделирование, функциональные нарушения, система пищеварения, перистальтический транспорт, химические факторы риска.

Развитие методологии оценки риска здоровью, связанного с воздействием физических, химических, биологических и пр. факторов среды обитания, ставит ряд задач, решение которых предполагает использование новейших научно-методических подходов, объединяющих смежные области знаний, такие как медицина, физиология, биология, биомеханика, математика. Одним из наиболее перспективных подходов для прогнозирования и оценки вкладов факторов в нарушение здоровья, а также установления причинно-следственных связей является использование методов математического моделирования, которые обладают рядом преимуществ: экономия материальных и временных ресурсов, возможность реализации в численном эксперименте воздействий, опасных для жизни и здоровья человека, возможность исследования влияния отдельных факторов или различных их сочетаний. Одно из основных направлений исследований, активно использующих методы моделирования, связано с проблемами управления риском профессионально обусловленных заболеваний [5]. Соче-

танное воздействие разнородных факторов требует решения многомерной задачи оценки риска здоровью с привлечением результатов теоретических исследований, связанных с описанием механизмов накопления повреждений в организме в течение времени. На сегодняшний день существует широкий спектр подобных теорий, рассматривающих как естественные процессы накопления нарушений (теории старения) [1, 16], так и учитывающих воздействие факторов среды обитания [4, 6, 19]. Современные методы оценки риска здоровью основаны на представлении здоровья индивида и популяции в виде динамического процесса («эволюции»), описывающего непрерывный ход негативных (и позитивных) изменений состояния организма от некоторого начального уровня.

В рамках подходов эволюционного моделирования коллективом авторов разрабатывается многоуровневая модель накопления нарушений функций органов и систем организма человека [3] – как базовая модель, используемая при оценке и анализе риска здоровью. Целесообразность развития многоуровневых моделей обу-

словлена сложностью исследуемых объектов, широким спектром пространственных и временных масштабов физиологических процессов.

Принципиальная схема взаимодействия уровней модели при развертывании углубленного анализа риска представлена на рис. 1.



Рис. 1. Принципиальная схема оценки и прогноза риска и его эволюции на основе многоуровневого моделирования

Исходя из специфики решаемых задач, математический аппарат моделей на масштабных уровнях варьируется от обыкновенных дифференциальных уравнений до балансовых уравнений механики сплошной среды – сохранения массы, импульса и энергии. Одной из важных задач является согласование моделей по временным масштабам, так как для описания физиологических процессов в человеческом организме, как правило, применяются секунды и минуты, а модель эволюции риска нарушений органов на «макроуровне» предполагает расчет на средних и длительных масштабах экспозиции (часы, дни, месяцы, годы). При учете механизмов локальных повреждений, вызываемых раздражающим воздействием химических веществ на стенку желудочно-кишечного тракта или дыхательные пути, необходимо проводить расчет эволюции локального риска с учетом временных масштабов соответствующей модели «мезоуровня».

Моделирование накопления нарушений здоровья на макроуровне ориентировано на получение моделей, отражающих популяционные зако-

номерности влияния факторов среды обитания на население. На основе полученных эволюционных зависимостей макроуровня выполняется оценка и прогнозирование накопления риска нарушения функций органов и систем организма под воздействием химических, физических, биологических факторов, а также образа жизни разработаны подходы по оценке дополнительных случаев заболеваемости и смертности, ассоциированных с действием факторов среды обитания, а также подходы по оценке вкладов отдельных факторов в структуру риска [2]. Результаты моделирования риска здоровью на макроуровне являются входными данными для моделирования процессов развития риска нарушений здоровья на мезоуровне, цель которого заключается в уточнении условий формирования, локализации морфофункциональных повреждений отдельных органов. Разработка таких моделей выполняется на базе функционального моделирования физиологических процессов, протекающих в организме в условиях негативного воздействия факторов среды обитания. На данном этапе разработана

структура, основные понятия и определения математической модели на «макроуровне», разрабатываются модели «мезоуровня» пищеварительной, дыхательной [10], сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем [11]. Результатами расчетов риска на мезоуровне являются области локализации нарушений внутри отдельных органов и критические звенья физиологических процессов. Прогноз реализации локальных рисков в реальный патологический процесс, сопряженный с повреждением тканей органов и клеточных структур, выполняется на базе моделей межклеточных взаимодействий – моделей микроуровня. На данном этапе микроуровень модели представлен концептуально, основное внимание авторов направлено на разработку математических соотношений макро- и мезоуровня.

В силу сложности и многоплановости задач многоуровневого эволюционного моделирования в данной статье детально рассмотрен только фрагмент одной из моделей «мезоуровня» – задача течения в антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта [9], которая получила активное развитие ввиду необходимости учета перорального пути поступления химических веществ в организм человека.

Широко используемые для оценки концентраций веществ в кровеносной, пищеварительной

и других системах человеческого организма кинетические камерные модели [8] не позволяют проследить пространственные характеристики процессов, так как в основном базируются на системе обычных дифференциальных уравнений с переменной времени. В этой связи представляется целесообразным оценивать поступление химических веществ пероральным путем методами механики сплошной среды (гидродинамики) с применением дифференциальных уравнений в частных производных, описывающих пространственно-временные закономерности [17, 20]. Одним из преимуществ такого подхода является физиологичность – возможность моделирования основных процессов пищеварения, в том числе всасывание и секрецию (диффузионные процессы), моторику стенок тракта, дробление и растворение пищи, биохимические реакции в полости желудочно-кишечного тракта.

Модель «мезоуровня» пищеварения в полости желудочно-кишечного тракта объединяет современные концепции пищеварительных процессов в различных отделах тракта с добавлением функциональности органов и систем человеческого организма и учетом факторов воздействия (рис. 2).

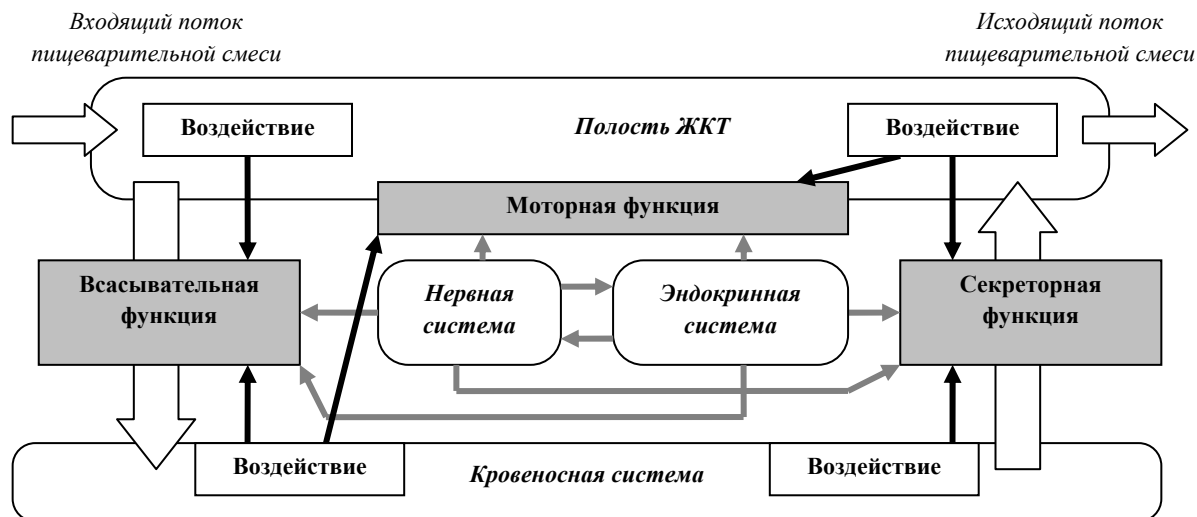


Рис. 2. Функции пищеварительной системы

Реализация пищеварительного процесса обеспечивается выполнением трех физиологических функций – секреторной, моторной и всасывательной, которые необходимы для преобразования сложных питательных веществ до более простых, способных усваиваться человеческим организмом. Управление пищеварительными

процессами осуществляется посредством нервной и эндокринной систем. Представленная схема в зависимости от рассматриваемого отдела желудочно-кишечного тракта заполняется конкретными веществами, детализируется дополнительными структурными элементами. Можно выделить две группы факторов среды

обитания, воздействующих на пищеварительную систему: первая – химические вещества, оказывающие воздействие через кровеносную систему, вторая – вещества, оказывающие воздействия из полости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Химические вещества, поступившие в кровеносную систему в процессе всасывания через стенку ЖКТ, распространяются по организму и оказывают повреждающее воздействие на другие органы и системы.

В модели «мезоуровня» желудка представлено движение многофазной смеси (суспензии) [7, 18] в канале сложной формы с подвижными границами. Первая фаза – жидкость с растворенными на молекулярном уровне химическими веществами, вторая фаза – твердые частицы пищи. Размер частиц второй фазы в

начале пищеварительного процесса определяется через уравнение Розин–Рамллера [13] и зависит от функционального состояния зубочелюстной системы и количества жевательных циклов. Для построения эволюционирующей трехмерной формы антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта разработан алгоритм реконструкции, основанный на результатах индивидуальных ультразвуковых исследований. 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 (рис.3).

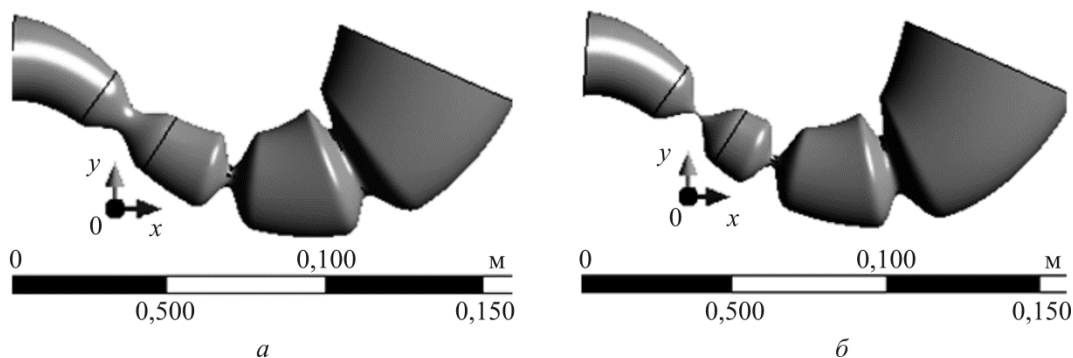


Рис. 3. Положение волн в антральном отделе при открытом (а), закрытом (б) пилорическом сфинктере

Для задания характеристик волны сокращения в антральном отделе и моторики пилорического сфинктера разработан алгоритм определения изменения положения узлов расчетной сетки. Динамическое перепостроение расчетной сетки осуществляется с помощью инструментов Dynamic Mesh в решателе Fluent, автоматически производящих расчет положения внутренних узлов, исходя из заданной конфигурации граничных элементов в каждый момент времени [12].

Расчет течения выполнен в решателе Fluent с учетом изменения конфигурации расчетной сетки при моделировании перистальтической волны (скорость $2,2 \cdot 10^{-3}$ м/с, период 18 с) и моторики пилорического отверстия. При закрытом пилорическом сфинктере характер однофазного течения согласуется с известными литературными данными [15] и результатами трехмерного моделирования без учета эвакуации в кишечник [14, 21]. Наблюдается образование зоны течения со скоростью до 0,031 м/с, направленных противоположно скорости распространения перистальтических волн, и области циркулирующих

потоков между пиками соседних волн. При открытом состоянии пилорического отверстия осуществляется эвакуация содержимого желудка в кишечник со скоростью до 0,016 м/с, скорость течения в антральном отделе уменьшается до 0,019 м/с (рис. 4).

Наличие функциональных нарушений в моторике желудка приводит к значительному падению скорости течения (при заданных условиях на один порядок) и слабому перемешиванию содержимого желудка. При моделировании течения двухфазной среды частицы второй фазы в силу большей плотности достаточно быстро оседают вблизи выпуклой стенки желудка, осуществляется разделение фаз. Циркуляция частиц второй фазы происходит при прохождении перистальтической волны вдоль выпуклой стенки желудка, эвакуация частиц при заданных параметрах не наблюдается.

Весьма ограниченное количество трехмерных моделей течения в желудочно-кишечном тракте на сегодняшний день открывает широкое поле для проведения дальнейших исследований –

анализа течения многофазной смеси с различным количеством фаз разной вязкости и плотности. Кроме того, можно варьировать размер частиц пищи, учитывая процессы растворения, биохимические реакции, исследовать влияние положе-

ния тела на течение многофазной смеси. Определенные затруднения при развитии данного направления могут быть вызваны ограниченной базой экспериментальных исследований для идентификации более сложных моделей.

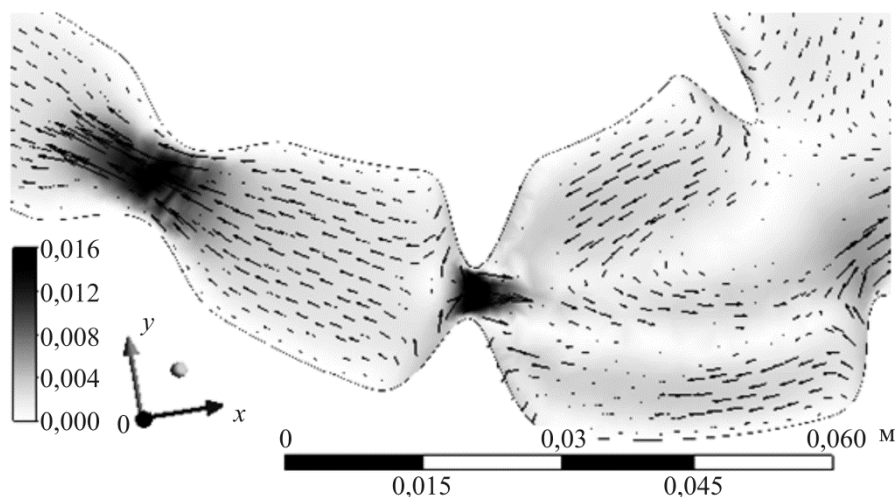


Рис. 4. Поле скоростей в антродуоденальном отделе тракта при открытом пилорическом сфинктере, м/с

Таким образом, разрабатываемые подходы в рамках многоуровневой модели эволюции риска функциональных нарушений позволят не только осуществлять прогнозирование риска, но и учитывать основные физиологические процессы, механизмы поступления, распределения, выведения химических веществ. Следует заметить, что полную прогностическую силу с точки зрения риска нарушений многоуровневая модель получит только после достижения соответствующей степени разработанности всех подмоделей и связей между ними. В дальнейшем планируется учет в модели перистальтики двенадцатиперстной кишки, а также взаимодействия соляной кислоты, секреторируемой

в желудке, и бикарбоната натрия, выбрасываемого в двенадцатиперстную кишку с панкреатическим соком. Возможное применение подобной подмодели заключается в выделении областей повышенной кислотности, в выявлении механизмов их формирования. Одной из приоритетных задач является учет в модели процесса всасывания химических веществ в кровеносную систему, так как определение концентраций веществ в полости желудочно-кишечного тракта и крови необходимо для прогнозирования риска функциональных нарушений органов и систем человека на «макроуровне» при пероральном поступлении химических веществ с пищей и питьевой водой.

Список литературы

1. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – М.: Наука; 1991. – 280 с.
2. Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р. Методика расчета дополнительной заболеваемости и смертности на основе эволюционного моделирования риска здоровью населения // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 1. – С. 31–39.
3. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер, В.М. Чигвинцев, Д.В. Ланин // Математическая биология и биоинформатика. – 2012. – № 2. – Р. 589–610. – URL: http://www.matbio.org/2012/Trusov_7_589.pdf (дата обращения: 22.04.2015).
4. Машинцов Е.А., Яковлев А.Е. Количественная оценка качества здоровья населения по критерию потерянных лет жизни (на примере г. Тула) // Известия ТулГУ. Сер. Математика. Механика. Информатика. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 138–174.
5. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой / Н.Ф. Измеров, Э.И. Денисов, Л.В. Прокопенко, О.В. Сивочалова, И.В. Степанян, М.Ю. Челищева, П.В. Чесалин // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 9. – С. 1–7.

6. Нагрузочная модель радиационного риска и ее модификации / В.А. Сакович, М.В. Гоголева, В.И. Редько, А.Т. Губин // Проблемы анализа риска. – 2004. – № 1. – С. 76–98.
7. Нигматулин Р.И. Динамика многофазных сред. – М.: Наука; 1987. – Ч. 1. – 464 с.
8. Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика. – Харьков: Основа, 1996. – 286 с.
9. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Камалтдинов М.Р. Моделирование пищеварительных процессов с учетом функциональных нарушений в организме человека: концептуальная и математическая постановки, структура модели // Российский журнал биомеханики. – 2013. – № 4. – С. 67–83.
10. Цинкер М.Ю. Дыхание человека как биомеханический процесс // Математическое моделирование в естественных науках: материалы XXIII Всероссийской школы-конференции молодых ученых и студентов. – Пермь: Изд-во ПНИПУ. – 2014. – № 1. – С. 290–292.
11. A Mathematical Model of the Immune and Neuroendocrine Systems Mutual Regulation under the Technogenic Chemical Factors Impact / N.V. Zaitseva, D.A. Kiryanov, D.V. Lanin, V.M. Chigvintsev // Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2014. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/cm/mm/2014/492489/> doi:10.1155/2014/492489 (дата обращения: 03.02.2015).
12. Ansys fluent 12.0. Theory guide. 2009. – URL: <http://orange.engr.ucdavis.edu/Documentation12.0/120/FLUENT/flth.pdf> (дата обращения: 25.02.2015).
13. Distribution of particle sizes in food comminuted by human mastication / L.W. Olthoff, A. van der Bilt, F. Bosman, H.H. Kleizen // Archs oral biol. – 1984. – Vol. 29. – P. 899–903.
14. 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.
15. Gastric flow and mixing studied using computer simulation / A. Pal, K. Indireskumar, W. Schwizer, B. Abrahamsson, M. Fried, J.G. Brasseur // Proc. R. Soc. Lond. B. – 2004. – Vol. 271. – P. 2587–2594.
16. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. – 1825. – Vol. 115. – P. 513–585. doi:10.1098/rstl.1825.0026.
17. Kong F., Singh R.P. Disintegration of solid foods in human stomach // Journal of food science. – 2008. – Vol. 73. – P. 67–80.
18. Schiller L., Naumann Z. A drag coefficient correlation // Ver. Deutsh. Ing. 1935. – № 77. – P. 318.
19. Schlessinger L., Eddy D.M. Archimedes: a new model for simulating health care systems – the mathematical formulation // Journal of Biomedical Informatics. – 2002. – Vol. 35. – P. 37–50.
20. Schulze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum // Neurogastroenterol. Motil. – 2006. – Vol. 18. – P. 172–183.
21. 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.

References

1. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Lifetime biology. Moscow: Nauka, 1991, 280 p.
3. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Ju., Chigvincev V.M., Lanin D.V. Mathematical model of the evolution of functional disorders in humans, taking into account environmental factors. *Matematicheskaja biologija i bioinformatika*. 2012, vol. 2, pp. 589–610. Available at: http://www.matbio.org/2012/Trusov_7_589.pdf
4. Mashincov E.A., Jakovlev A.E. Quantitative evaluation of public health quality by the criterion of lost years of life (on the example of Tula). *Izvestija TulGU. Ser. Matematika. Mehanika. Informatika*, 2004, vol. 10, no. 4, pp. 138–174.
5. Izmerov N.F., Denisov Je.I., Prokopenko L.V., Sivochalova O.V., Stepanjan I.V., Chelishheva M.Ju., Chesalin P.V. Methodology to reveal and prevent diseases associated to work. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*, 2010, no. 9, pp. 1–7.
6. Sakovich V.A., Gogoleva M.V., Redko V.I., Gubin A.T. Load radiation risk model and its modifications. *Problemy analiza riska*, 2004, vol. 1, no. 1, pp. 76–98.
7. Nigmatulin R.I. The dynamics of multiphase media. Part 1.: Nauka, 1987, 464 p.
8. Samura B.A., Dralkin A.V. Pharmacokinetics. Harkov: Osnova, 1996, 286 p.
9. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Kamaltdinov M.R. Modelling digestive processes in view of functional disorders in the human body: conceptual and mathematical formulation, structure of the model. *Rossijskij zhurnal biomehaniki*, 2013, no. 4, pp. 67–83.
10. Tsinker M.Ju. Human breath as a biomechanical process. *Matematicheskoe modelirovanie v estestvennyh naukah: materialy XXIII Vserossijskoj shkoly-konferencii molodyh uchenyh i studentov*. Perm': Izd-vo PNIPIU; 2014, no. 1, pp. 290–292.
11. Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Lanin D.V., Chigvintsev V.M. A Mathematical Model of the Immune and Neuroendocrine Systems Mutual Regulation under the Technogenic Chemical Factors Impact. *Computational and*

Mathematical Methods in Medicine. 2014; 2014. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/cm/2014/492489/> doi:10.1155/2014/492489.

12. Ansys fluent 12.0. Theory guide. 2009. Available at: <http://orange.engr.ucdavis.edu/Documentation12.0/120/FLUENT/flth.pdf>

13. Olthoff L.W., van der Bilt A., Bosman F., Kleizen H.H. Distribution of particle sizes in food comminuted by human mastication. *Archs oral boil*, 1984, vol. 29, pp. 899–903.

14. 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, pp. 151–162.

15. 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, pp. 2587–2594.

16. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1825; 115: 513–585. doi:10.1098/rstl.1825.0026.

17. Kong F., Singh R.P. Disintegration of solid foods in human stomach. *Journal of food science*, 2008, vol. 73, pp. 67–80.

18. Schiller L., Naumann Z. A drag coefficient correlation. *Ver. Deutsh. Ing*, 1935, vol. 77, pp. 318.

19. Schlessinger L., Eddy D.M. Archimedes: a new model for simulating health care systems – the mathematical formulation. *Journal of Biomedical Informatics*, 2002, vol. 35, pp. 37–50.

2. Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R. Methods of calculating additional morbidity and mortality on the basis of public health risk evolutionary modeling. *Analiz riska zdorov'ju*, 2014, no. 1, pp. 31–39.

20. Schulze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol. Motil*, 2006, vol. 18, pp. 172–183.

21. Singh S., Singh R.P. Gastric Digestion of Foods: Mathematical Modeling of Flow Field in a Human Stomach. *Food Engineering Interfaces*, 2011, pp. 99–117.

MODELING RISK EVOLUTION OF DIGESTIVE TRACT FUNCTIONAL VIOLATIONS WHEN EXPOSED TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS

M.R. Kamaltdinov

FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya St., 614045

FSBEI HVE “Perm National Research Polytechnic University”, Russian Federation, Perm, 29 Komsomolsky prospect, 614990

Modern methods of health risk assessment are based on the representation of individual and public health as a dynamic process of “evolution”, which describes a continuous course of negative (and positive) changes in the condition of the body. The article presents a conceptual diagram of multilevel health risk evolution modeling under the influence of environmental factors. The main aspects associated with the simulation of digestive processes in the “meso level” are considered. Some results of solving the problem of the flow in the digestive tract antroduodenal area taken into account tract motility. Further development ways of the model are outlines – account of biochemical reactions, secretory and absorptive functions tract. The proposed approach will enable not only to predict the risk of digestive system functional disorders, but also take into account basic physiological processes, mechanisms of income, distribution, excretion of chemicals.

Key words: mathematical modeling, functional disorders, digestive system, peristaltic transport, chemical hazards.

© Kamaltdinov M.R., 2015

Kamaltdinov Marat Rashidovich – Junior research fellow of Department of Systems and Processes Mathematical Modeling (e-mail: kamaltdinov@fcrisk.ru; tel: 8 (342) 237-18-04).