

УДК 532.5 + 612.33

© 1994 г. Г. Г. ДАВЫДЯН, С. А. РЕГИРЕР

О МОДЕЛИРОВАНИИ ДВИЖЕНИЙ СЕГМЕНТА КИШКИ

Представлены вывод и обоснование модельных уравнений, описывающих работу естественного или искусственно сформированного (при хирургической операции) сегмента кишечника.

Движения стенок (моторика) кишечника обусловлены сократительной активностью окружных и продольных волокон гладкой мускулатуры, которая управляется как внешними (нервными) воздействиями, так и местными регуляторными механизмами, в том числе миогенными, т. е. способностью мышц активироваться при их растяжении [1, 2]. Математические модели моторики кишечника с подробным учетом работы мышечных волокон разной ориентации и управления ими оказываются труднообозримы, с помощью таких моделей (см., например, [3, 4]) пока трудно интерпретировать наблюдательные данные. Вместе с тем отсутствуют грубые модели, которые позволили бы анализировать моторику кишечника на качественном уровне.

1. Постановка задачи. В качестве модели сегмента кишки рассмотрим растяжимый цилиндрический резервуар радиуса R и длины L , к которому присоединены две трубки, входная и выходная, содержащие в себе клапаны. Стенка резервуара наделена свойствами миогенно-активного материала, т. е. в некоторой области напряжений и деформаций она ведет себя в основном как упругая, а вне этой области к пассивным напряжениям и (или) деформациям добавляются активные, имеющие механохимическую природу. Уровень активных напряжений определяется как внешними управляющими воздействиями, так и самим напряженно-деформированным состоянием стенки.

Работа клапанов, как и всей системы, считается безынерционной (временные изменения параметров достаточно медленные). Поэтому поток через клапан пропорционален перепаду давлений; клапан открывается, если перепад давления превысит некоторую критическую величину. Условия открытия входного и выходного клапанов имеют соответственно вид

$$P_+ - p > p_+^*, \quad p - P_- > p_-^* \quad (1.1)$$

где P_{\pm} — давления на концах системы, p — давление в резервуаре, p_{\pm}^* — критические перепады давления, при которых входной и выходной клапаны закрываются.

Подобная схема может иметь двоякий смысл: в одних случаях речь идет об анатомически определенном сегменте кишки с реальными (одним или двумя) клапанами, например о прямой кишке; в других — о мысленно выделенном участке кишечника (ограниченном, скажем, двумя резкими пережатиями), прочие части которого условно заменяются клапанами с надлежаще подобранными свойствами.

Ниже для определенности принято, что p_{\pm}^* — постоянные и что соотношение между ними соответствует случаю, когда состояние с двумя одновременно от-

крытыми клапанами невозможно, и при нулевых перепадах давления входной клапан открыт, а выходной закрыт, т. е.

$$P_+ - p_+^* < p_-^* + P_-, \quad p_+^* < 0, \quad p_-^* > 0 \quad (1.2)$$

Эти неравенства, как нетрудно показать, допускают состояния с одним (любым) открытым клапаном и двумя закрытыми клапанами, когда объем резервуара не изменяется.

Ради простоты примем, что длина резервуара L постоянна. Тогда уравнение квазистатического равновесия резервуара в предположении малости толщины его стенки h в сравнении с радиусом имеет вид $p = \sigma h/R$ или, с учетом условия несжимаемости материала стенки

$$p = \sigma h_0 R_0 / R^2 \quad (hR \approx h_0 R_0) \quad (1.3)$$

где σ — окружное напряжение в стенке, осредненное по ее толщине.

Согласно общей теории [5, 6], напряжения в мышечной ткани при квазистатических условиях могут быть представлены в виде суммы пассивной (зависящей только от деформаций) и активной составляющих; в рассматриваемом случае

$$\sigma = E\varepsilon + N(\gamma, \sigma, \varepsilon), \quad \varepsilon = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{R}{R_0} \right)^2 - 1 \right] \quad (1.4)$$

Здесь ε — осредненная окружная деформация, E — эффективный модуль упругости, N — активное напряжение, γ — параметр активации; по определению, $N(0, \sigma, \varepsilon) = 0$ и $0 \leq \gamma \leq 1$. По физическому смыслу γ отождествляется с нормированной концентрацией свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме мышечных клеток. В общем нестационарном случае связь между σ , ε должна учитывать еще эффекты пассивной вязкости и релаксации напряжений (члены с $\partial\sigma/\partial t$ и $\partial\varepsilon/\partial t$ соответственно в левой и правой частях (1.4)), однако для достаточно медленных процессов ими можно пренебречь.

Изменение объема резервуара подчиняется уравнению сохранения массы

$$\dot{V} = \frac{P_+ - p}{Z_+} - \frac{p - P_-}{Z_-} \quad (1.5)$$

где V — объем резервуара, Z_{\pm} — соответственно сопротивления входного и выходного клапанов.

Объем резервуара связан, очевидно, с деформацией равенством $V = V_0(2\varepsilon + 1)$, поэтому из (1.3) — (1.5) получаем

$$\dot{\varepsilon} = \frac{1}{2V_0} \left(\frac{P_+}{Z_+} + \frac{P_-}{Z_-} - \frac{E\varepsilon + N}{2\varepsilon + 1} \frac{h_0}{R_0 Z} \right) \equiv \Psi(\varepsilon, N), \quad \frac{1}{Z} = \frac{1}{Z_+} + \frac{1}{Z_-} \quad (1.6)$$

$$p = \frac{E\varepsilon + N}{2\varepsilon + 1} \frac{h_0}{R_0} \quad (1.7)$$

Сопротивления Z_{\pm} в общем случае являются функциями $P_+ - p$ и $p - P_-$; приближенно они считаются постоянными в областях значений p , где соответствующий клапан открыт; сопротивление закрытого клапана бесконечно велико.

Для получения замкнутой системы уравнений далее необходимо либо конкретизировать вид зависимости активного напряжения N от γ , σ , ε и затем сформулировать уравнение для скорости изменения параметра активации γ , либо, что несколько проще в практическом отношении, непосредственно постулировать уравнение для скорости изменения N . Второй подход должен учитывать известные данные о том, что при фиксированном объеме сегмента кишечника активная

составляющая напряжений может либо релаксировать, либо ограниченно усиливаться — в зависимости от объема и начального уровня активности. Возможность активного вытеснения содержимого из резервуара означает существование такой области значений N, V , в которой рост активности вызывает уменьшение объема. Полагая, что это свойство должно иметь место и для сколь угодно медленных процессов, можно записать гипотетическое уравнение

$$\dot{N} = -k_3 N^3 + k_2 N^2 - k_1 N + k_0(t) + \varepsilon \equiv \Phi(\varepsilon, N) \quad (1.8)$$

в котором $k_0(t)$ отражает возможность внешнего, не связанного с ε управления активными напряжениями.

2. Обоснование уравнения (1.8). Квазистатическая кривая напряжение — деформация для мышцы определяется уравнением (1.4), где активная составляющая напряжения N зависит от двух параметров: уровня кальциевой активации $\gamma \in [0, 1]$ и характеристики взаимного расположения микрофиламентов Δ

$$\Delta = \alpha_1 \varepsilon - \alpha_2 \sigma, \quad \alpha_{1,2} = \text{const}, \quad 1 < \alpha_1 < 2, \quad \alpha_2 = \frac{\alpha_1 - 1}{E} < \frac{1}{E}$$

Приемлемо представление $N = N_0 n(\Delta)$, где $n(\Delta)$ имеет характерный колоколообразный вид [1, 2].

Применительно к кишечнику речь идет о таких мышцах, которым присущи два важных свойства: базальный (фоновый) тонус и миогенная составляющая тонуса. Первое заключается в том, что в состоянии физиологического «покоя», т. е. при естественной длине ($\varepsilon = 0$) и без внешней стимуляции, напряжение σ отлично от нуля

$$\sigma = \sigma_0, \quad \sigma_0 = N_0 \gamma_0 n(-\alpha_2 \sigma_0) \quad (2.1)$$

причем это уравнение для σ_0 имеет единственное вещественное неотрицательное решение. Величина σ_0 служит мерой базального тонуса. Второе свойство связано с тем, что уровень активации γ частично управляется локальными механическими процессами, т. е. напряженно-деформированное состояние прямо или косвенно влияет на кинетику кальциевой активации. В конечном счете это влияние сводится к тому, что растяжение мышцы увеличивает вход кальция в клетки за счет увеличения проводимости кальциевых каналов в клеточной мембране и, возможно, других эффектов, скажем, подавления работы мембранных насосов, удаляющих кальций из цитоплазмы. Однако главную роль в изменениях концентрации кальция играет именно обмен с внеклеточной средой [7].

Схематическое соотношение, в простейшем случае описывающее кинетику активатора с учетом названных свойств, имеет вид

$$\dot{\gamma} = J(\gamma) + (a_0 + \zeta \varepsilon) \gamma' + J_0(t) \quad (2.2)$$

где γ' — концентрация активатора во внеклеточной среде ($\gamma' \gg \gamma$), $J(\gamma) + a_0 \gamma'$ — приток активатора в состоянии покоя, ζ — кусочно-постоянная функция ε , J_0 — дополнительный приток, управляемый внешней (например, нервной) стимуляцией. Зависимость $J(\gamma)$ имеет, вообще говоря, немонотонный вид: при малых и больших γ ($\gamma \ll 1$ и $1 - \gamma \ll 1$) это отрицательная убывающая функция, а в промежуточном диапазоне γ возможен рост J до положительных значений за счет некоторого автокаталитического процесса (скажем, типа кальцийзависимого высвобождения кальция). При $\varepsilon = 0$ и изменении γ' от 0 до 1 стационарное значение γ в (2.2) также меняется в пределах от 0 до 1, но оно не обязательно единственное. Одна из самых простых форм записи $J(\gamma)$, отвечающей этим условиям, имеет вид

$$J(\gamma) = -a_3 \gamma^3 + a_2 \gamma^2 - a_1 \gamma \quad (2.3)$$

Легко сформулировать условия, при которых уравнение $J + a_0 \gamma' = 0$ при $\gamma' = 1$ имеет единственное вещественное решение $\gamma = 1$. Тогда при $\varepsilon > 0$ максимальная стационарная активация будет иметь место при $\gamma' < 1$.

Таким образом, при принятых предположениях и $J_0 = 0$ фиксированному значению ε могут соответствовать в зависимости от коэффициентов полинома $J(\gamma)$ от одного до трех стационарных значений γ .

Возвращаясь к уравнению (1.4), легко сообразить, что для процессов, идущих вблизи вершины колокола $n(\Delta)$ (изменения деформаций при этом не обязательно малы) или при наличии у $n(\Delta)$ достаточно широкого плато, изменениями n можно пренебречь. Тогда уравнение кальциевой кинетики (2.2) полностью эквивалентно ранее постулированному уравнению (1.8).

3. Обсуждение модели. Системы уравнений типа (1.6), (1.8) для автономного случая ($J_0 = \text{const}$) хорошо изучены, в том числе в применении к близким биологическим объектам (см. [8—10]). Поэтому удастся, не прибегая к дополнительному математическому исследованию, сделать ряд качественных предсказаний.

При фиксированных k_0 и не равных одновременно нулю Z_{\pm}^{-1} особая точка единственна, если изоклина $\dot{N} = 0$ — монотонная неубывающая кривая. Для немонотонной кривой число особых точек — от одной до трех. Когда $Z_{\pm}^{-1} = 0$, множеством особых точек служит некоторый отрезок кривой $\Phi(\varepsilon, N) = 0$. Величина k_0 , полагаемая кусочно-постоянной функцией времени, играет роль переключателя, меняющего положение особых точек системы на фазовой плоскости (ε, N) . Увеличение (уменьшение) k_0 смещает изоклину $\dot{N} = 0$ влево (вправо), так что система, находившаяся начально в равновесии, теряет его.

Имеет смысл рассмотреть отдельно две частные ситуации, различающиеся поведением клапанов. В первой из них входной клапан всегда открыт, а выходной закрыт, т. е.

$$p_+^* \rightarrow -\infty, \quad p_-^* \rightarrow \infty \quad (3.1)$$

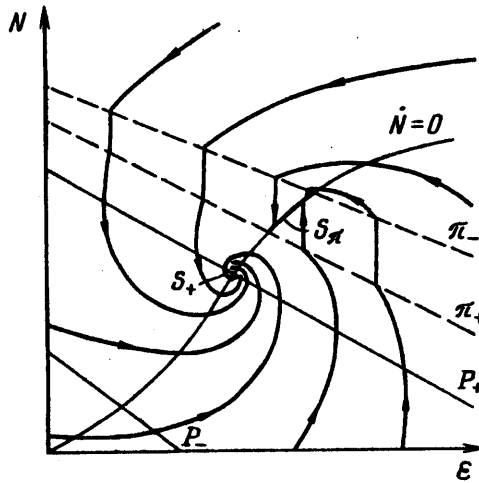
Во второй — величины p_{\pm}^* конечны, так что допустимы все положения клапанов, кроме одновременного открытия обоих (см. разд. 1).

На фазовой плоскости (ε, N) , согласно уравнению (1.7), линии постоянного давления (изобары) изображаются в виде веера прямых с отрицательным наклоном. Для второго из названных случаев специальное значение имеют изобары, соответствующие смене состояний клапанов

$$p = \pi_{\pm}, \quad \pi_+ = P_+ - p_+^*, \quad \pi_- = P_- + p_-^*, \quad P_- < P_+ < \pi_+ < \pi_-$$

В первом случае обе изобары уходят в бесконечность и система уравнений формально совпадает с изученной в [8—10]. В моменты времени, соответствующие пересечению этих « π -изобар» фазовой траекторией, в силу сделанных предположений скачком изменяются значения Z_{\pm}^{-1} и коэффициенты в правой части (1.6); следовательно, изменяется расположение особых точек системы. Вся фазовая плоскость, таким образом, оказывается разделена на три области, которые условно будем называть областями низкого ($p < \pi_+$), промежуточного ($\pi_+ < p < \pi_-$) и высокого ($p > \pi_-$) давления. Помимо такого рассмотрения системы как кусочно-сшитой [8] можно исходить из общих уравнений разд. 1, полагая в (1.6) Z_{\pm}^{-1} непрерывными функциями p : тогда легко доказать, что у системы не существует траекторий, уходящих в бесконечность, и что изображающая точка, двигаясь по любой незамкнутой траектории, при $t \rightarrow \infty$ приближается к устойчивой особой точке или устойчивому предельному циклу.

Обсудим теперь последовательно случаи, когда изоклина $\dot{N} = 0$ есть монотонно



Фиг. 1

возрастающая или S-образная кривая, в каждом из них различая названные выше два варианта условий работы клапанов.

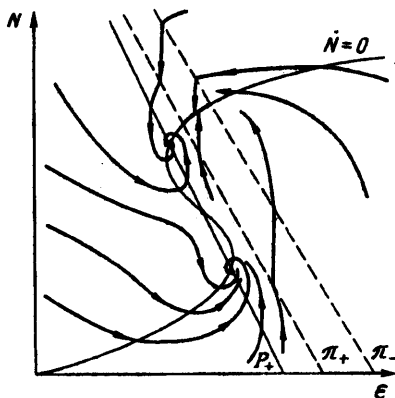
Сценарий 1: Изоклина $\dot{N} = 0$ монотонна, π -изобары в бесконечности. Имеет место единственное стационарное состояние, которое всегда устойчиво; система стремится к нему (монотонно или колебательно) из любых начальных состояний.

Сценарий 2: Изоклина $\dot{N} = 0$ монотонна, π -изобары проходят на конечном расстоянии от начала координат. В области промежуточных давлений правая часть (1.6) обращается в нуль, поэтому содержащийся между π -изобарами участок S_{π} кривой $\Phi = 0$ оказывается составлен из устойчивых стационарных точек, приближение к которым происходит по линиям $\varepsilon = \text{const}$ (фиг. 1). Точки пересечения π -изобар с изоклиной $\dot{N} = 0$ могут соответствовать неустойчивым состояниям. При высоких ($> \pi_{-}$) давлениях особая точка системы S_{-} , лежащая на изобаре $p = P_{-}$, попадает в область $p < \pi_{-}$ и, следовательно, оказывается недостижимой. При низких ($< \pi_{+}$) давлениях особая точка S_{+} принадлежит самой этой области и является достижимой. Таким образом, здесь возможно приближение системы к стационарному состоянию S_{+} или S_{π} .

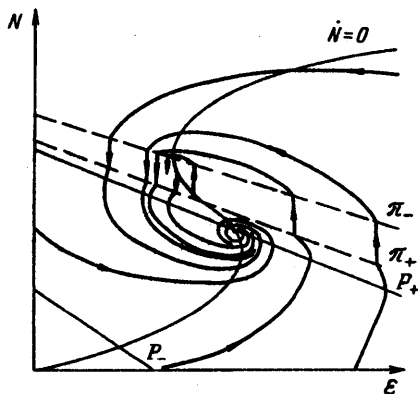
Сценарий 3: Изоклина $\dot{N} = 0$ немонотонна, π -изобары — в бесконечности. При наличии единственной устойчивой особой точки сценарий не отличается от первого. Для трех особых точек возможны более сложные картины, в частности появление предельного цикла. Практически полный набор фазовых портретов для сценариев 1, 3 представлен в [8, 10].

Сценарий 4: Изоклина $\dot{N} = 0$ немонотонна, π -изобары проходят на конечном расстоянии от начала координат. При наличии в области низких давлений единственной устойчивой особой точки сценарий не отличается от второго, если между π -изобарами лежит растущий участок изоклины $\dot{N} = 0$. В противном случае, а также для трех особых точек, находящихся в области низких давлений, возможны более сложные картины (фиг. 2, 3), в частности появление предельного цикла, целиком лежащего в области $p < \pi_{+}$ (фиг. 4; траектории внутри цикла не показаны). Стационарные состояния или предельные циклы, соответствующие высоким давлениям, как и в сценарии 2, недостижимы.

Физический смысл сказанного достаточно ясен. В области низких давлений установление стационарного состояния соответствует заполнению резервуара до равновесного объема, а выход на предельный цикл — спонтанным колебаниям объема при открытом входном и закрытом выходном клапане. Стационарное состояние в области промежуточных давлений возникает как равновесие, дости-



Фиг. 2



Фиг. 3

гаемое в результате изволюмического процесса (т. е. при постоянном объеме) развития или релаксации активных напряжений. Участок траектории, находящийся в области высоких давлений, соответствует стадии опорожнения резервуара сначала при растущем, а затем при убывающем активном напряжении.

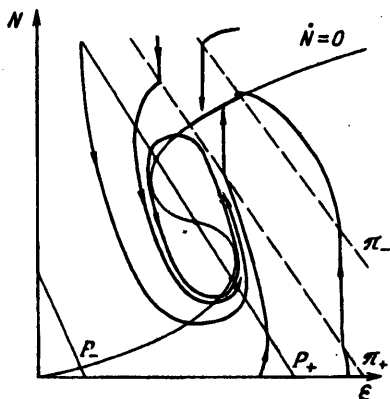
При определенных условиях возможно возникновение составной траектории (фиг. 5), физический смысл которой также понятен. Когда в начальный момент входной клапан открыт, а выходной закрыт, то в резервуар будет поступать содержимое и давление в нем будет повышаться как за счет пассивного растяжения, так и в результате активации стенки. Когда давление в резервуаре превысит π_+ , то после закрытия входного клапана и последующего роста давления при постоянном объеме резервуара до π_- выходной клапан откроется и опорожнение резервуара будет происходить до возвращения в состояние наполнения и т. д. Такой спонтанный (не управляемый извне) процесс наполнения-опорожнения в рамках сценариев 2, 4 может повториться несколько раз до установления устойчивого равновесия. В принципе не исключено и возникновение устойчивого составного цикла, однако формальное доказательство этого факта представляет лишь академический интерес, поскольку для реальных условий имеет значение повторение качественно однотипных событий, а не строгая их периодичность.

Перечисленные здесь процессы могут модифицироваться внешними воздействиями: изменением k_0 , Z_{\pm}^{-1} , P_{\pm} и других параметров. Особо отметим процесс, в котором заполнение идет спонтанно до установления стационарного состояния, а затем за счет роста k_0 сменяется на изволюмическое усиление активных усилий и опорожнение, после чего k_0 возвращается к исходному значению, а система — к состоянию заполнения.

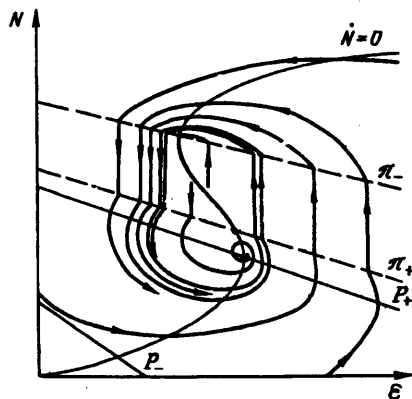
Вывести систему из состояния устойчивого равновесия, например изволюмического, можно путем сравнительно быстрого изменения объема за счет инъекции жидкости в резервуар (как это и делается в экспериментах). Нетрудно видеть, что ответ на такое возмущение будет различным в зависимости от состояния клапанов и формы изоклины $\dot{N} = 0$. Когда последняя S-образна, возможно резкое усиление N (переход на верхнюю растущую ветвь), а также колебательные изменения N .

В реальных экспериментальных исследованиях кишечника измеряется, как правило, не активное усилие, а давление p в сегменте. Поэтому для сопоставления теории и опыта удобнее было бы представлять результаты в виде фазовых портретов на плоскости (ϵ, p) , как в [8—10]. Характер связи p с ϵ, N в (1.7) таков, что практически все сделанные выше суждения сохраняют свою силу и при таком подходе.

4. Заключение. Предложенная модель сегмента кишечника основана на достаточно общих принципах и не содержит ни излишне ограничительных пред-



Фиг. 4



Фиг. 5

положений, ни слишком спекулятивных гипотез. Она допускает ряд полезных модификаций, например учет зависимости порогов срабатывания клапанов от параметров, характеризующих состояние резервуара и внешние воздействия. Другое усовершенствование модели — учет работы не только окружных, но и продольных мышечных волокон. В конечном счете такая модифицированная модель будет описывать богатый набор ситуаций, охватывающий нормальные феномены в кишечнике [1, 11], физиологические эксперименты [2] и поведение искусственно созданных резервуаров [12]. Более детальное аналитическое и численное исследование модели может быть полезным для решения многих, в том числе и чисто практических, задач, например о зависимости характеристик опорожнения искусственно сформированного резервуара от его геометрических размеров [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физиология пищеварения. Л.: Наука, 1974. 762 с.
2. Kendall G. P. N., Thompson D. G., Day S. J. Motor responses of the small intestine to intraluminal distention in normal volunteers and patient with visceral neuropathy//Gut. 1987. V. 28. № 6. P. 714—720.
3. Bertuzzi A., Mancinelli R., Ronzoni G., Salinari S. A mathematical model of intestinal motor activity//J. Biomech. 1978. V. 11. № 1/2. P. 41.
4. Мифтахов Р. Н. Численное моделирование моторики тонкой кишки//Соврем. пробл. биомех. Вып. 6. Рига, 1989. С. 147—183.
5. Усик П. И. Континуальная механохимическая модель мышечной ткани//ПММ. 1973. Т. 37. № 3. С. 448—458.
6. Усик П. И. Одномерное сокращение мышечной ткани//Мех. биол. сплошных сред. М., 1986. С. 5—52.
7. Курский М. Д., Костерин С. А., Воробец З. Д. Регуляция внутриклеточной концентрации кальция в мышцах. Киев: Наук. думка, 1987. 144 с.
8. Баушин Н. Н., Леонтович Е. А. Методы и приемы качественного исследования динамических систем на плоскости. М.: Наука, 1990. 488 с.
9. Регирер С. А., Руткевич И. М., Усик П. И. Модель сосудистого тонуса//Механика полимеров. 1975. № 4. С. 585—589.
10. Киреева Е. Е., Ключок Б. Н. Нелинейная модель сосудистого тонуса//Механика композит. материалов. 1982. № 5. С. 887—894.
11. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. М.: Медицина, 1989. 496 с.
12. O'Connell P. R., Pemberton J. H., Kelly K. A. Motor function of the ileal J-pouch and its relation to clinical outcome after ileal pouch-anal anastomosis//World J. Surg. 1987. V. 11. № 6. P. 735—741.