



Научная статья

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБЛАСТЕЙ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

М.Р. Камалтдинов

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Разработаны модели двенадцатиперстной кишки с учетом моторики, биохимических реакций, происходящих под действием секретируемых пищеварительных соков, и всасывания продуктов реакции в нормальном состоянии и при наличии функциональных нарушений. На основе литературных данных были выделены основные компоненты желчи, ферменты панкреатического и кишечного сока, которые воздействуют на поступающие в двенадцатиперстную кишку жиры, белки и углеводы.

Представлена упрощенная схема преобразования компонент пищи с учетом нервно-гуморального механизма регуляции пищеварения. Поступающий в двенадцатиперстную кишку химус рассматривается как гомогенная смесь, которая меняет свой состав в процессе химических реакций. Математическая постановка задачи включает в себя уравнения сохранения массы и импульса для многокомпонентной вязкой жидкости. Секреция пищеварительных соков и всасывание образовавшихся в результате реакций компонент описаны с помощью массовых источников / стоков в трубе в пристеночном слое. Для описания моторики тракта использован перистальтический закон движения стенок двенадцатиперстной кишки, характеристики движения не зависят от состава смеси.

Получены результаты численных экспериментов для описания гидролиза 5%-ного раствора крахмала под воздействием панкреатической амилазы, из которых видно, что не весь крахмал вступает в химическую реакцию, что согласуется с экспериментальными данными. Представлены поля концентраций компоненты глюкозы, амилазы, крахмала в различные моменты времени и поле скоростей жидкости.

На следующем этапе разработки модели предполагается учесть всасывание компонент пищи, функциональные нарушения секреции / всасывания и моторики кишечника, влияние нервных и гуморальных механизмов. В перспективе разработанная модель может быть использована для прогнозирования областей повышенного риска развития функциональных нарушений, образования язв и других дефектов слизистого покрова тракта, что поможет врачу назначить индивидуальное лечение, персональный режим питания.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, многокомпонентная смесь, математическое моделирование, пищеварительные соки, ферменты, секреция, перистальтика, глюкоза.

Пищеварительная система является одной из важнейших составляющих человеческого организма. Процесс пищеварения представляет собой совокупность биохимических и физиологических процессов, благодаря которым происходит физическая и химическая обработка поступающей пищи для последующего усвоения питательных веществ. Под физическим преобразованием понимается измельчение пищи в результате механического воздействия моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), под химическим – преобразование продуктов под

влиянием пищеварительных соков¹. Из физиологических процессов можно выделить процессы секреции пищеварительных соков и всасывания продуктов реакций.

В данной статье будет рассмотрен один из органов ЖКТ – двенадцатиперстная кишка (ДПК). Она расположена между антральным отделом желудка и тощей кишкой. Общая ее длина составляет 25–30 см, в ней различают верхнюю (длина – 3–6 см, диаметр кишки равен 3–3,5), нисходящую (длина – 8–10 см, диаметр – 4–5 см), горизонтальную (длина – 6–8 см)

© Камалтдинов М.Р., 2022

Камалтдинов Марат Решидович – кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией ситуационного моделирования и экспертно-аналитических методов управления (e-mail: kmr@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0969-9252>).

¹ Физиология человека: учебник / С.А. Георгиева, Н.В. Беликина, Л.И. Прокофьева, Г.В. Коршунов, В.Ф. Киричук, В.М. Головченко, Л.К. Токаева. – М.: Медицина, 1982. – 480 с.

и восходящую (4–7 см в диаметре) части². В нисходящей части кишечника находится фатеров сосочек, диаметр которого в среднем равен 6 мм, и расположен он на расстоянии от 5,5 до 12,8 см от привратника желудка [1]. В нем находится сфинктер Одди. Здесь открываются общий желчный проток и проток поджелудочной железы³.

К основным функциям ДПК относятся эвакуаторная, моторная, секреторная и всасывательная. Задача моторной функции заключается в перемешивании химуса с пищеварительными ферментами. Эвакуаторная функция отвечает за перемещение химуса в последующие отделы кишечника. Секреторная функция заключается в выделении кишечного сока. Кроме того, в ДПК происходит активное всасывание содержимого тракта, в том числе элементарных компонент пищи (аминокислот, глицеридов, моносахаридов), воды, минеральных солей, витаминов. Однако, по сравнению с последующими отделами тракта, интенсивность всасывания, особенно компонент пищи, в ДПК существенно меньше⁴.

Форма ДПК представляет собой С-образную трубку, для которой свойственны тонические, маятникообразные, перистальтические сокращения и ритмическая сегментация⁵. Основная роль в продвижении химуса в следующий отдел кишечника принадлежит перистальтике. Химус – кашицеобразная масса, состоящая из частично переваренной пищи, желудочного и кишечного соков, секретов желез, желчи и микроорганизмов. Секреты кишечника и поджелудочной железы имеют щелочную реакцию, что способствует нейтрализации кислой среды, поступающей из желудка, кроме того, кишечный и панкреатический сок способствуют преобразованию питательных веществ в более простые соединения. Регуляция секреции пищеварительных соков происходит с помощью нервно-гуморального механизма. Гормоны вызывают сокращение желчного пузыря, стимулируют секрецию поджелудочной железы и желчи, усиливают двигательную активность кишечника [2]. Наиболее интенсивно процесс переваривания протекает именно в этом отделе тонкой кишки⁶.

Данные научных наблюдений показывают, что изолированные формы поражения желудка (хронический гастрит) встречаются не более чем у 10–15 % пациентов, в то время как доминирующей формой является антральный гастрит в сочетании с дуоденитом (хронический гастродуоденит) [3]. Одним из главных факторов поражения слизистой оболочки

является повышенная кислотность в двенадцатиперстной кишке [4], при этом многие аспекты, связанные с доказательством причинно-следственных связей между факторами среды обитания и заболеваниями дуоденума, остаются до сих пор неясными.

К методам исследования пищеварительных процессов относятся экспериментальные методы. С помощью них можно получить данные о форме и размере органа, изучить состав пищеварительных соков, определить уровень кислотности, обнаружить заболевания пищеварительной системы и т.д. Недостатками существующих методов являются дороговизна оборудования, необходимость привлечения высококвалифицированных специалистов, отсутствие возможности количественно спрогнозировать функциональные нарушения.

Методы математического моделирования в медицине помогают проводить огромное количество исследований, численных экспериментов, которые невозможно реализовать в натурных экспериментах из-за низкого уровня развития экспериментальной техники или вероятной опасности для здоровья человеческого организма. Реальные физиологические эксперименты могут быть заменены на вычислительные. Преимущество таких экспериментов в том, что можно изучать влияние как отдельных факторов (в том числе при больших нагрузках), так и их сочетаний на организм человека, получать большой объем экспериментальных данных за небольшой промежуток времени, строить на полученных результатах прогнозы развития заболеваний [5].

Математическое моделирование позволяет учитывать условия, в которых протекает пищеварение, геометрию органов, их функциональные нарушения, анализировать воздействие отдельных факторов на органы пищеварения. В настоящее время развиваются подходы к численному моделированию процесса течения в различных участках ЖКТ, преимущественно модели в двумерной постановке, трехмерные модели стали использоваться в основном в последнее десятилетие [6–8]. В ранее опубликованных работах исследователи больше внимания уделяли моторике тракта, а не пищеварительным процессам [9–14]. В статье В. Hari et al. [15] ДПК моделировалась как двумерный канал с подвижными границами и с выделением граничного слоя для описания проницаемых стенок тракта. Химус был рассмотрен как многокомпонентная, двухфазная

² Краев А.В. Анатомия человека: учебное пособие: 2 т. – М.: Медицина, 1978. – Т. 1. – 496 с.

³ Анатомия человека: учебник / М.Р. Сапин, В.С. Реватов, В.Я. Бочаров, Д.Б. Никитюк, Г.С. Сатюкова, Ю.М. Селин, Б.А. Спирин. – 5-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 634 с.

⁴ Смирнов В.М., Дубровский В.И. Физиология физического воспитания и спорта: учеб. для студ. сред. и высш. учебных заведений. – М.: ВЛАДОС-ПРЕСС, 2002. – 608 с.

⁵ Ткаченко Б.И. Основы физиологии человека: учебник. – СПб.: Изд-во «Международный фонд истории науки», 1994. – Т. 1. – 557 с.

⁶ Татаринов В.Г. Анатомия и физиология: учебник для учащихся медсестринских отделений мед. училищ. – М.: Медицина, 1967. – 352 с.

смесь, при этом рассматривалась только одна реакция гидролиза крахмала под воздействием амилазы. С одной стороны, развитие подобных моделей может привести к открытию новых, ранее неизвестных механизмов формирования заболеваний пищеварительной системы. С другой стороны, данный подход имеет большие перспективы в практическом использовании, включая выработку рекомендаций по лечению, а также по особенностям питания для конкретного пациента. В связи с этим в предложенной авторами модели предполагается усовершенствовать существующие подходы, учесть секрецию и всасывание веществ, их химическую и физическую обработку под воздействием пищеварительных соков и моторики желудочно-кишечного тракта, а также нарушения пищеварительных процессов.

Цель исследования – разработка математической модели одного из отделов желудочно-кишечного тракта – двенадцатиперстной кишки для прогнозирования областей повышенного риска функциональных нарушений.

Материалы и методы. Будем рассматривать двенадцатиперстную кишку, для которой характерно распространение перистальтических волн по направлению к тонкому кишечнику со значительной степенью сжатия мышц стенки (амплитудой) [16].

Моторика ДПК является периодичной, и параметры перистальтических волн не зависят от состава пищи.

Создаваемая математическая модель ДПК должна описывать свойства жидкости, поэтому необходимо подробно рассмотреть химические реакции, протекающие в этом отделе кишечника, в результате которых происходят изменения в составе химуса. На рис. 1 представлена упрощенная схема преобразования пищи под воздействием пищеварительных соков и регуляция их секреции нервным и гуморальным путем.

По представленной упрощенной схеме под воздействием поступающих жиров, белков и углеводов эндокринные и экзокринные клетки начинают выделять гормон холецистокинин и секретин, которые стимулируют секрецию компонент желчи, ферментов кишечного и панкреатического сока. Нервная регуляция происходит за счет раздражения блуждающих и чревных нервов, увеличивающих и уменьшающих секрецию пищеварительных соков. Таким образом, благодаря нервным и гуморальным механизмам регуляции в ДПК начинается секреция необходимых компонент и ферментов для распада веществ на более простые соединения. Соли желчных кислот и липаза расщепляют жиры до моноглицеридов. Под воздействием трипсина, химотрипсина,

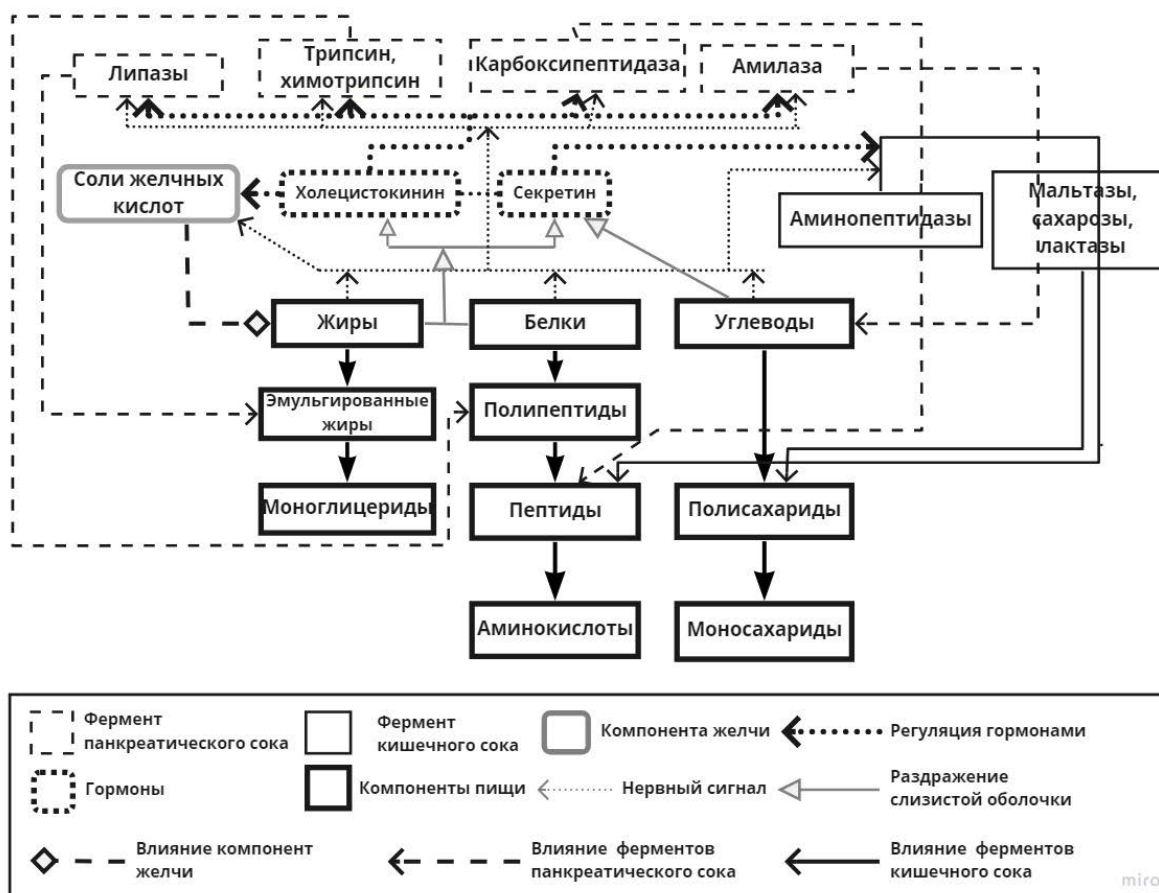


Рис. 1. Схема преобразования компонент пищи в ДПК

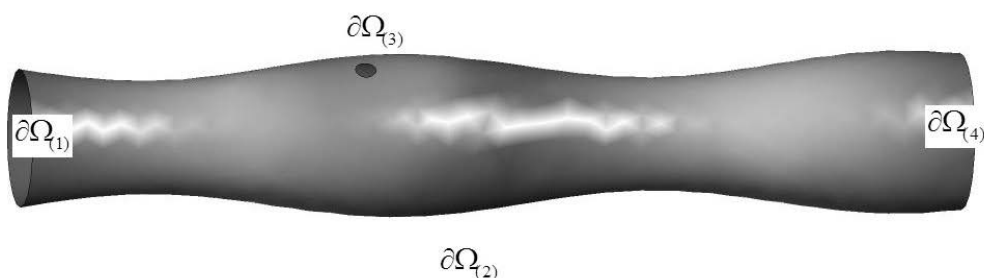


Рис. 2. Выделение подобластей по функциональному признаку

карбоксипептидазы, аминопептидазы происходит гидролиз полипептидов до аминокислот, под воздействием амилазы, мальтазы, сахарозы осуществляется гидролиз сложных углеводов до моносахаридов. В отличие от ферментов поджелудочной железы ферменты ДПК действуют на продукты промежуточного гидролиза питательных веществ.

Таким образом, химус будет рассматриваться как многокомпонентная вязкая жидкость, состоящая из (индекс $i = \overline{0, I}$): углеводов (крахмал) ($i = 0$), панкреатической амилазы ($i = 1$), воды ($i = 2$), глюкозы ($i = 3$), белков ($i = 4$), полипептидов ($i = 5$), пептидов ($i = 6$), аминокислот ($i = 7$), жиров ($i = 8$), эмульгированных жиров ($i = 9$), моноглицеридов ($i = 10$), липаз ($i = 11$), трипсина ($i = 12$), карбоксипептидазы ($i = 13$), солей желчных кислот ($i = 14$), аминопептидаз ($i = 15$), мальтазы, сахарозы, лактазы ($i = 16$). Гормоны (холецистокинин и секретин) не являются компонентами смеси и воздействуют через кровеносную систему, их влияние на характеристики процесса пищеварения планируется рассмотреть в дальнейших исследованиях.

ДПК разбивается на L областей, где $\partial\Omega_{(1)}$ – сечение входа, $\partial\Omega_{(2)}$ – область секреции кишечного сока и всасывания компонент, $\partial\Omega_{(3)}$ – область секреции желчи и панкреатического сока (фатеров сосочек), $\partial\Omega_{(4)}$ – сечение выхода жидкости из ДПК (рис. 2).

Секреция пищеварительных соков и всасывание компонент химуса описаны с помощью массовых источников / стоков в трубе в пристеночном слое. Функциональные нарушения секреции влияют на интенсивность массовых источников.

Уравнения сохранения массы для компонент смеси с учетом массовых источников за счет секреции и ферментативной реакции записаны в виде:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho Y_{(i)}) + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} Y_{(i)}) = -\nabla \cdot \mathbf{J}_{(i)} + R_{(i)} + S_{(i)},$$

$$\mathbf{r} \in \overline{\Omega}, \quad t \in [0; T], \quad i = \overline{0, I}, \quad (1)$$

где \mathbf{r} – радиус-вектор пространственных точек, м;
 ρ – плотность среды, кг/м³;

Ω – внутренность всей области;

$\partial\Omega$ – граница области;

$\overline{\Omega} = \Omega \cup \partial\Omega$ – замкнутая область (внутренность области и ее граница);

$\partial\Omega_{(l)}$ – l -я граница области, $l = \overline{1, L}$;

$\Omega_{(l)}$ – внутренность области, прилегающая к l -й границе, $l = \overline{1, L}$;

\mathbf{v} – скорость частиц среды, м/с;

$Y_{(i)}$ – массовая доля i -й компоненты;

$\mathbf{J}_{(i)}$ – вектор интенсивности потока массы i -й компоненты за счет диффузионных процессов, кг/(м²·с), $i = \overline{0, I}$;

$R_{(i)}$ – интенсивность источника массы i -й компоненты за счет реакций между компонентами, кг/(м³·с), $i = \overline{0, I}$;

$S_{(i)}$ – интенсивность массового источника i -й компоненты в области за счет секреции, кг/(м³·с), $i = \overline{0, I}$.

В гомогенной смеси каждая компонента занимает весь ее объем, массовая доля (или процентная концентрация вещества) – это отношение массы растворенного вещества к общей массе раствора, ее отличие от концентрации в том, что эта величина является безразмерной и выполняется условие:

$$\sum_i Y_{(i)} = 1, \quad i = \overline{0, I}. \quad (2)$$

Уравнение сохранения импульса для вязкой многокомпонентной жидкости имеет вид:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \mathbf{v}) + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} \mathbf{v}) = -\nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} + \rho \mathbf{g},$$

$$\mathbf{r} \in \Omega, \quad t \in [0; T], \quad (3)$$

где p – давление (Па); $\boldsymbol{\tau}$ – девиаторная часть тензора напряжений Коши (Па), которую для вязкой несжимаемой жидкости можно записать в виде:

$$\boldsymbol{\tau} = \eta(\nabla \mathbf{v} + (\nabla \mathbf{v})^T), \quad \mathbf{r} \in \overline{\Omega}, \quad (4)$$

где η – сдвиговая вязкость, Па·с.

Вектор интенсивности потока массы i -й компоненты за счет диффузионных процессов может быть представлен в виде:

$$\mathbf{J}_{(i)} = -\rho K_{(i)} \nabla Y_{(i)}, \quad (5)$$

где $K_{(i)}$ – коэффициент диффузии i -й компоненты в полости ЖКТ, м²/с, $i = \overline{0, I}$. В первом приближе-

нии $K_{(i)}$ предполагается одинаковым для всех компонент.

Молярную концентрацию $M_{(i)}$ i -й компоненты можно представить в виде:

$$C_{(i)} = Y_{(i)} \rho / M_{(i)}. \quad (6)$$

Скорость секреции фермента в области l определяется соотношением:

$$S_{(i)(l)} = s_{(i)(l)}^0 + \frac{s_{(i)(l)} [\rho Y_{(i)}]_{(l)}}{s'_{(i)(l)} + [\rho Y_{(i)}]_{(l)}}, \quad (7)$$

где $s_{(i)(l)}^0$ – базовый уровень секреции фермента (в отсутствие пищи) в области $\Omega_{(l)}$, кг/(м³·с);

$s_{(i)(l)}$ – константа скорости секреции фермента в области $\Omega_{(l)}$, равная максимальной скорости секреции, кг/(м³·с);

$s'_{(i)(l)}$ – вторая константа скорости секреции в области $\Omega_{(l)}$, равная средней массовой концентрации компонент, усиливающих секрецию данного фермента, в момент, когда скорость секреции принимает значение равное половине максимальной скорости, кг/м³;

$[\rho Y_{(i)}]_{(l)}$ – средняя массовая концентрация компонент, от которых зависит секреция фермента, вблизи стенки тракта, кг/м³.

Источник массы за счет ферментативной реакции имеет вид:

$$R_{(i)} = \frac{k_{(j)(k)} \rho^2 Y_{(j)} Y_{(k)} / M_{(k)}}{k'_{(j)(k)} + \rho Y_{(j)} / M_{(j)}}, \quad (8)$$

где $k_{(j)(k)}$, $k'_{(j)(k)}$ – константы скорости ферментативной реакции, 1/с, кмоль/м³, $R_{(i)}$ принимает отрицательное значение для реагента и положительное – для продукта реакции;

$Y_{(j)}$, $Y_{(k)}$ – массовые доли вещества и фермента;

$M_{(k)}$, $M_{(j)}$ – молярные массы.

Данная формула является соотношением Михаэлиса – Ментен для описания скорости ферментативной реакции. Пределом скорости реакции является константа $k_{(j)(k)}$, вторая константа скорости $k'_{(j)(k)}$ равна концентрации вещества, вступающего в реакцию, в момент, когда скорость реакции принимает значение равное половине предельной скорости.

Скорость всасывания компонент смеси определяется:

$$S_{(i)(l)} = -s_{(i)(l)} \langle [\rho Y_{(i)}]_{(l)} - h_{(i)} C_{(i)}^b \rangle, \quad (9)$$

где $s_{(i)(l)} > 0$ – константа скорости всасывания i -й компоненты в области $\Omega_{(l)}$, 1/с;

$[\rho Y_{(i)}]_{(l)}$ – средняя массовая концентрация вблизи стенки l , кг/м³;

$C_{(i)}^b$ – массовая концентрация i -го химического вещества в крови, кг/м³;

$h_{(i)}$ – коэффициент пропорциональности, показывающий при каком соотношении концентраций начинается диффузия.

В разрабатываемой модели на данном этапе предполагается, что отсутствует прилипание на стенках:

$$\mathbf{v}(t, \mathbf{r}) = \frac{d\mathbf{r}(t)}{dt}, t \in [0; T], \mathbf{r}(t) \in \partial\Omega_{(l)}, l = 2, 3, \quad (10)$$

где $\mathbf{r}(t) \in \partial\Omega_{(l)}$ – радиус-вектор материальной точки стенки ДПК. На границе $\partial\Omega_{(l)}$ задаются значения массовых долей компонент смеси $Y_{(i)} = Y_{(i)}^{\infty}$, скорость потока, условия равенства нулю касательных компонент вектора напряжений:

$$\mathbf{v}(t, \mathbf{r}) = \mathbf{v}_{in}, \quad \mathbf{t} - (\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n}) \mathbf{n} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{t} = \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}, \quad t \in [0; T], \\ \mathbf{r} \in \partial\Omega_{(l)}, \quad l = 1, 4$$

Система уравнений дополняется начальными условиями в виде:

$$Y_{(i)}(t, \mathbf{r}) = Y_{(i)}^0, \quad \mathbf{v}(t, \mathbf{r}) = \mathbf{v}^0, \quad \mathbf{r} \in \bar{\Omega}, \quad t = 0.$$

Результаты и их обсуждение. В данном исследовании численный эксперимент проведен для реакции гидролиза крахмала под воздействием амилазы. ДПК рассматривается как труба длиной 0,28 м и диаметром 0,04 м, для которой характерно распространение перистальтических волн с заданными характеристиками: период – 20 с, амплитуда – 0,0035 м, скорость – $5 \cdot 10^{-3}$ м/с [17]. При наличии нарушений моторной функции данные параметры могут варьироваться.

Химус представлен как многокомпонентная вязкая жидкость, состоящая из (индекс $i = \overline{0, I}$): углевода (крахмал) ($i = 0$), воды ($i = 2$). В процессе продвижения по трубе смесь меняет свой состав под воздействием панкреатической амилазы ($i = 1$), в результате образуется глюкоза ($i = 3$).

Секреция амилазы будет описана с помощью массового источника в трубе в пристеночном слое на границе $\partial\Omega_{(3)}$, находящегося на расстоянии 0,1 м от сечения входа, диаметр отверстия равен 0,006 м. Интенсивность источника со временем не меняется.

Константы скорости реакции задаются равными $k_{(0)(1)} = 408$ 1/с, $k'_{(0)(1)} = 10^{-3}$ кмоль/м³ [18]. Молекулярные массы крахмала и амилазы взяты из литературных источников: $M_{(0)} = 828,7$, $M_{(1)} = 54000$ г/моль [19]. Интенсивность источника амилазы принимается равной 0,01 кг/(м³·с), для воды – 0,1 кг/(м³·с), что соответствует активной фазе кишечного пище-

варения. Скорость потока смеси на входе задавалась равной 0,001 м/с, молярная доля крахмала – равной 0,05.

Ранее записанная система уравнений для описания процесса пищеварения в ДПК решалась при помощи вычислительного пакета Ansys. Временной шаг равен $\Delta t = 0,1$ с. В начальный момент времени задана смесь из компонент воды и крахмала. На рис. 3–5 представлено распределение компонент смеси в трубе.

На рис. 3 представлена массовая доля крахмала в разные моменты времени. Из приведенных результатов видно, что с течением времени крахмал распределяется по трубе, и максимальная концентрация

вещества не превышает 0,036, то есть не весь крахмал вступает в химическую реакцию. В работе [20] был проведен эксперимент, в результате которого из 5%-ного раствора крахмала под воздействием амилазы было преобразовано не более 25 % крахмала в глюкозу за время 11 000 с. В данной статье численный эксперимент был проведен до 600 с, так как целью являлся анализ распределения концентрации веществ с учетом химической реакции и перемешивания компонент за счет подвижных стенок трубы.

На рис. 4 под воздействием движущихся стенок, благодаря которым происходит перемешивание компонент смеси, и выделяемой из области $\partial\Omega_{(3)}$ амилазы, ко времени 100 с образуется глюкоза

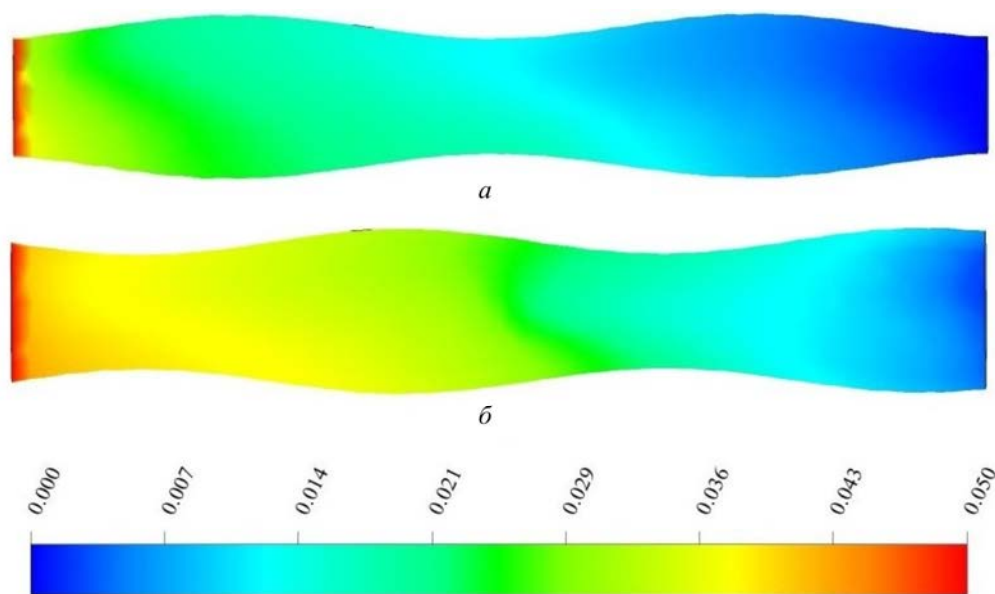


Рис. 3. Массовая доля крахмала в моменты времени: *a* – 100 с; *б* – 600 с

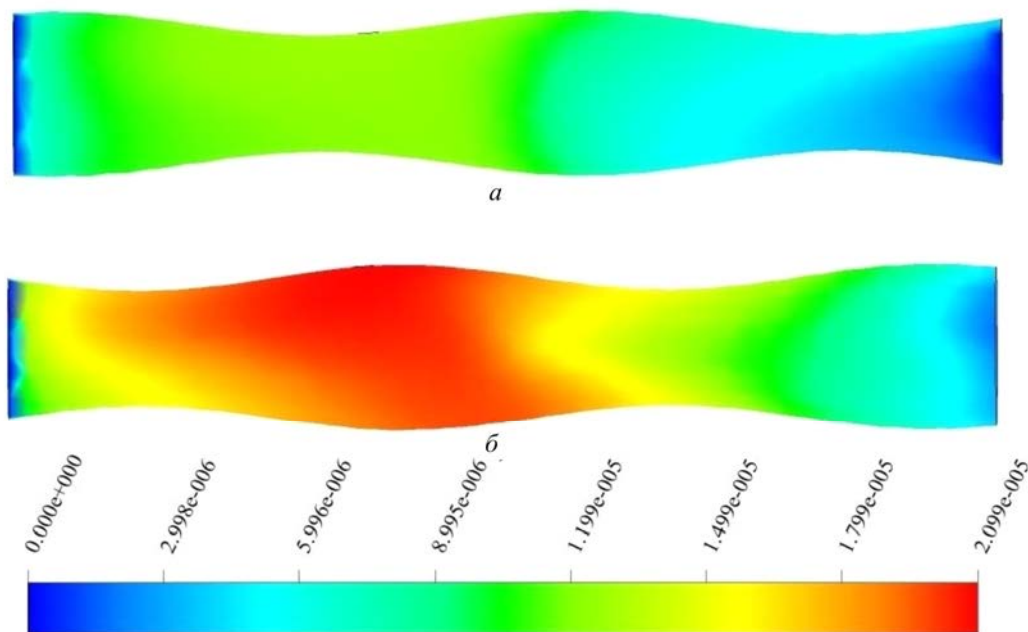
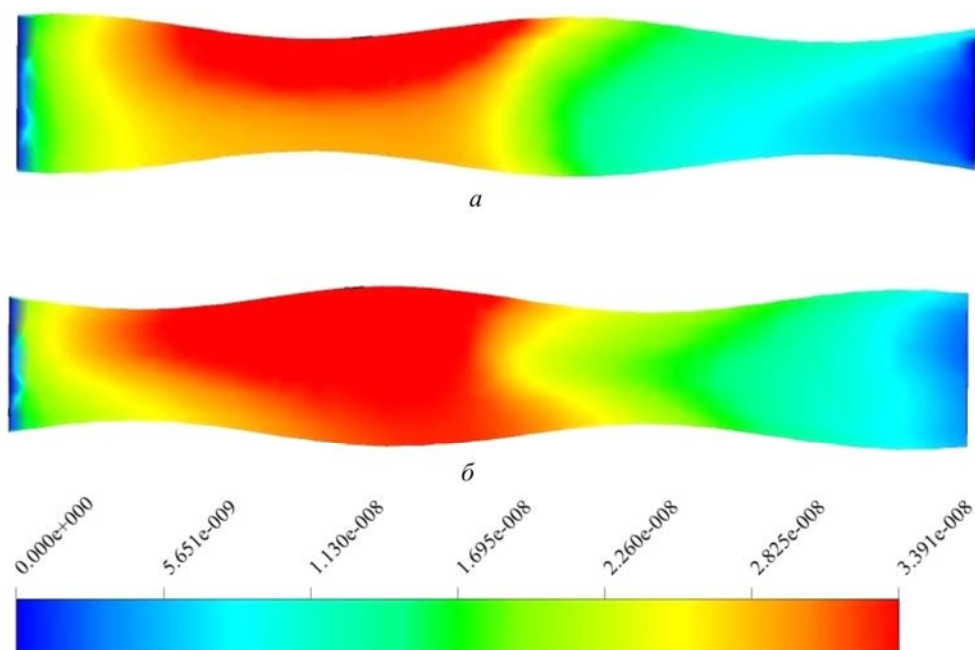
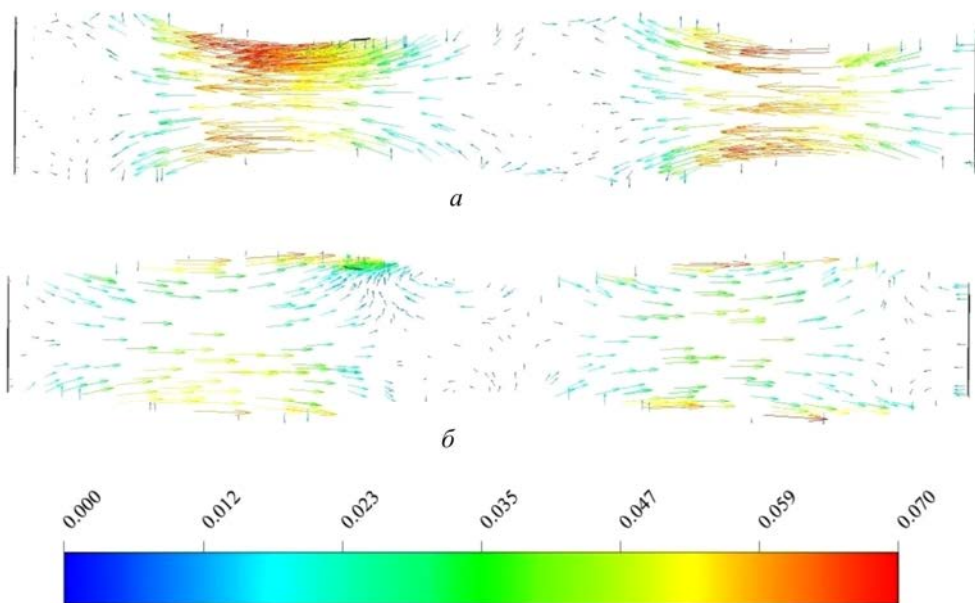


Рис. 4. Массовая доля глюкозы в моменты времени: *a* – 200 с; *б* – 600 с

Рис. 5. Массовая доля амилазы в моменты времени: *a* – 200 с; *б* – 600 сРис. 6. Поле скорости (м/с) в моменты времени: *a* – 533 с; *б* – 550 с

с максимальным полем концентрации, равным $9,5 \cdot 10^{-6}$, значение которого с течением времени увеличивается и на 600 с достигает значения, равного $2 \cdot 10^{-5}$. Область большей концентрации продукта реакции расположена у массового источника, ближе к выходу из ДПК концентрация вещества уменьшается. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что временные масштабы скорости реакции больше, чем масштабы переноса среды, и, кроме того, происходит обратный заброс воды из-за заданного движения стенок трубы.

На рис. 5 представлено распределение амилазы в трубе, под ее воздействием происходит хими-

ческая реакция, результатом которой является глюкоза. Из представленных результатов видно, что в процессе течения амилаза начинает заполнять канал. Максимальное значение концентрации равно $3,3 \cdot 10^{-8}$. Выделенного количества хватает для образования глюкозы, концентрация которой в рассматриваемой области в момент времени 600 с выше концентрации амилазы.

Исходя из приведенных результатов на рис. 6, можно говорить, что при заданном перистальтическом движении существуют области, в которых направление скорости обратно распространению волны (в местах сжатия трубы). За счет этого эффекта

происходит перемешивание компонент смеси и ее обратный заброс со скоростью 0,023 м/с. Максимальная скорость течения находится в области секретиции амилазы (пристеночном источнике) в момент сжатия стенки и равна 0,07 м/с. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в статье [15], где ДПК моделировалась как двумерный канал с подвижными границами, скорость в области сжатия была наибольшей и равной 0,05 м/с.

Выводы. Представленная работа посвящена разработке математической модели двенадцатиперстной кишки, позволяющей учитывать условия, в которых протекает преобразование веществ, форму и размер органа, характер моторики кишки, наличие функциональных нарушений. В модели учитываются процессы всасывания веществ, изменения состава жидкости в процессе ее перемещения по трубе.

На данный момент разработана концептуальная и математическая постановка, в результатах рассмотрен один из примеров приложения модели, а именно реакция гидролиза крахмала в ДПК с учетом перистальтического движения стенок, которое обеспечивало перемешивание компонент смеси с поступающей амилазой. Представлены результаты концентраций веществ в различные моменты времени, а также поле скорости. В дальнейшей работе планируется учесть все компоненты и химические реакции, представленные на рис. 1.

Актуальной проблемой остается исследование изменения физико-механических характеристик смеси в процессе течения. На следующем этапе разработки модели планируется учесть всасывание и рассмотреть различные сценарии с функциональными нарушениями секреторной / всасывательной функции и моторики кишечника, влияние гормональной регуляции через гормон секретин и холецистокинин.

В первую очередь научный и практический интерес будут представлять результаты по распределению кислотности в различных участках дуоденума. В перспективе разработанная модель может быть использована как неинвазивный диагностический метод в клинической практике, на основе персональных данных можно будет прогнозировать области повышенного риска развития функциональных нарушений, образования язв и других дефектов слизистого покрова тракта. Также результаты численного моделирования помогут выявить, какие именно нарушения влияют на аномальную кислотность в дуоденуме, что в перспективе поможет врачу назначить индивидуальное лечение, персональный режим питания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Денисов С.Д., Коваленко В.В. Анатомическая характеристика рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки человека // *Медицинские новости*. – 2013. – № 11. – С. 11–15.
2. Гормональная функция двенадцатиперстной кишки в норме и патологии / А.В. Щербатых, А.А. Реут, О.А. Маркелов, С.М. Кузнецов // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 1998. – Т. 14, № 3. – С. 5–9.
3. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Гастродуоденальные язвы и хронический гастрит (гастродуоденит). Дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики, лечения. – СПб.: ООО «Изд-во «СпецЛит», 2017. – 304 с.
4. Lam S.K. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer // *Clin. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 13, № 2. – P. 447–472.
5. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Математическое моделирование в биомедицине // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – Т. XX, № 1. – С. 11–13.
6. Harrison S.M., Cleary P.W., Sinnott M.D. Investigating mixing and emptying for aqueous liquid content from the stomach using a coupled biomechanical-SPH model // *Food Funct.* – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 3202–3219. DOI: 10.1039/c7fo01226h
7. Quantification of gastric emptying caused by impaired coordination of pyloric closure with antral contraction: a simulation study / S. Ishida, T. Miyagawa, G. O'Grady, L.K. Cheng, Y. Imai // *J. R. Soc. Interface.* – 2019. – Vol. 16, № 157. – P. 20190266. DOI: 10.1098/rsif.2019.0266
8. Kamaltdinov M., Zaitseva N., Trusov P. A mathematical model of the multiphase flow in the antroduodenum: consideration of the digestive enzymes and regulation processes // *Series on Biomechanics*. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 36–42.
9. Fullard L.A., Lammers W.J., Ferrua M.J. Advective mixing due to longitudinal and segmental contractions in the ileum of the rabbit // *Journal of Food Engineering*. – 2015. – Vol. 160. – P. 1–10. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2015.03.017
10. Mixing and emptying of gastric contents in human-stomach: A numerical study / C. Li, J. Xiao, X.D. Chen, Y. Jin // *J. Biomech.* – 2021. – Vol. 118. – P. 110293. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2021.110293
11. Li C., Jin Y. A CFD model for investigating the dynamics of liquid gastric contents in human-stomach induced by gastric motility // *Journal of Food Engineering*. – 2021. – Vol. 296. – P. 110461. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2020.110461
12. Sinnott M.D., Cleary P.W., Harrison S.M. Peristaltic transport of a particulate suspension in the small intestine // *Applied Mathematical Modelling*. – 2017. – Vol. 44. – P. 143–159. DOI: 10.1016/j.apm.2017.01.034
13. Modelling Flow and Mixing in the Proximal Small Intestine / N. Palmada, J.E. Cater, L.K. Cheng, V. Suresh // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2020. – P. 2496–2499. DOI: 10.1109/EMBC44109.2020.9176688
14. The role of circular folds in mixing intensification in the small intestine: A numerical study / J. Zha, S. Zou, J. Hao, X. Liu, G. Delaplace, R. Jeantet, D. Dupont, P. Wu [et al.] // *Chemical Engineering Science*. – 2021. – Vol. 229. – P. 116079. DOI: 10.1016/j.ces.2020.116079

15. Hari B., Bakalis S., Fryer P. Computational modeling and simulation of the human duodenum [Электронный ресурс] // Excerpt from the Proceedings of the 2012 COMSOL Conference in Milan. – 2012. – URL: https://www.comsol.com/paper/download/151975/hari_paper.pdf (дата обращения: 15.03.2022).
16. Бойчук И.П. Перистальтический транспорт вязкой жидкости в цилиндрических трубах // Вестник Харьковского национального автомобильно-дорожного университета. – 2005. – № 29. – С. 142–143.
17. Анкудинова С.А., Новокшенова Ю.Ю., Тойгонбеков А.К. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов кишечника у больных, оперированных по поводу рака желудка // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 35–37.
18. Subsite mapping of the human pancreatic alpha-amylase active site through structural, kinetic, and mutagenesis techniques / G.D. Brayer, G. Sidhu, R. Maurus, E.H. Rydberg, C. Braun, Y. Wang, N.T. Nguyen, C.M. Overall, S.G. Withers // Biochemistry. – 2000. – Vol. 39, № 16. – P. 4778–4791. DOI: 10.1021/bi9921182
19. Stiefel D.J., Keller P.J. Preparation and some properties of human pancreatic amylase including a comparison with human parotid amylase // Biochim. Biophys. Acta. – 1973. – Vol. 302, № 2. – P. 345–361. DOI: 10.1016/0005-2744(73)90163-0
20. Mass transfer and nutrient absorption in a simulated model of small intestine / A. Tharakan, I.T. Norton, P.J. Fryer, S. Bakalis // J. Food Sci. – 2010. – Vol. 75, № 6. – P. E339–E346. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01659.x

Камалтдинов М.Р. Моделирование ферментативных процессов в двенадцатиперстной кишке для прогнозирования областей повышенного риска функциональных нарушений // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 182–191. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.18

UDC 532: [613.2+612.3]
DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.18.eng



Research article

MODELING OF ENZYMATIC PROCESSES IN THE DUODENUM TO PREDICT AREAS WITH ELEVATED RISKS OF FUNCTIONAL DISORDERS

M.R. Kamaltdinov

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

The present work focuses on developing a model of the duodenum considering motility, biochemical reactions occurring under effects produced by secreted digestive juices, and absorption of reaction products in normal conditions and in case of functional disorders. Analysis of literature sources allowed identifying basic bile components and pancreatic and intestinal juice enzymes influencing fats, proteins and carbohydrates that enter the duodenum.

The paper provides a simplified scheme showing how food components are transformed allowing for the neural-humoral mechanism of digestion regulation. Chyme that enters the duodenum is considered a homogenous mixture, which changes its composition during chemical reactions. Mathematical tasking includes mass and momentum conservation equations for a multi-component viscous fluid. The secretion of digestive juices and absorption of components resulting from chemical reactions are described with mass effluents in a pipe in the wall layer. The peristaltic law of the duodenum wall movement was applied to describe the tract motility; the movement characteristics do not depend on the composition of the mixture.

Numeric experiments produced necessary results to describe the hydrolysis of the 5 % starch solution under exposure to pancreatic amylase. Obviously, not all the amount of starch enters a chemical reaction and this is well in line with experimental data. The paper provides data on concentration fields for the components of glucose, amylase, and starch at different moments in time and the fluid velocity field.

The next stage in the model development is expected to consider absorption of food components, functional disorders of secretion / absorption and intestinal motility as well as influence exerted by neural and humoral mechanisms. In future, the developed model can be applied to predict areas with elevated risks of developing functional disorders, ulcer formation, and other defects of the intestinal mucosa. This will help a physician to prescribe personified therapy and diet.

Keywords: duodenum, multi-component mixture, mathematical modeling, digestive juices, enzymes, secretion, peristalsis, glucose.

© Kamaltdinov M.R., 2022

Marat R. Kamaltdinov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Head of the Situation Modeling and Expert and Analytical Management Techniques Laboratory (e-mail: kmr@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0969-9252>).

References

1. Denisov S.D., Kovalenko V.V. Anatomic characteristic of human duodenum's relief of mucosa. *Meditinskii novosti*, 2013, no. 11, pp. 11–15 (in Russian).
2. Sherbatykh A.V., Reut A.A., Markelov O.A., Kuznetsov S.M. Hormonal function of duodenum in norm and pathology. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 1998, vol. 14, no. 3, pp. 5–9 (in Russian).
3. Litovskii I.A., Gordienko A.V. Gastroduodenal'nye yazvy i khronicheskii gastrit (gastroduodenit). Diskussionnye voprosy patogeneza, diagnostiki, lecheniya [Gastroduodenal ulcers and chronic gastritis (gastroduodenitis). Controversial issues of pathogenesis, diagnosis, treatment]. Saint Petersburg, OOO «Izd-vo «SpetsLit», 2017, 304 p. (in Russian).
4. Lam S.K. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin. Gastroenterol.*, 1984, vol. 13, no. 2, pp. 447–472.
5. Mezentsева L.V., Pertsov S.S. Mathematical modeling in biomedicine. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 11–13 (in Russian).
6. Harrison S.M., Cleary P.W., Sinnott M.D. Investigating mixing and emptying for aqueous liquid content from the stomach using a coupled biomechanical-SPH model. *Food Funct.*, 2018, vol. 9, no. 6, pp. 3202–3219. DOI: 10.1039/c7fo01226h
7. Ishida S., Miyagawa T., O'Grady G., Cheng L.K., Imai Y. Quantification of gastric emptying caused by impaired coordination of pyloric closure with antral contraction: a simulation study. *J. R. Soc. Interface*, 2019, vol. 16, no. 157, pp. 20190266. DOI: 10.1098/rsif.2019.0266
8. Kamaltdinov M., Zaitseva N., Trusov P. A mathematical model of the multiphase flow in the antroduodenum: consideration of the digestive enzymes and regulation processes. *Series on Biomechanics*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 36–42.
9. Fullard L.A., Lammers W.J., Ferrua M.J. Advective mixing due to longitudinal and segmental contractions in the ileum of the rabbit. *Journal of Food Engineering*, 2015, vol. 160, pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2015.03.017
10. Li C., Xiao J., Chen X.D., Jin Y. Mixing and emptying of gastric contents in human-stomach: A numerical study. *J. Biomech.*, 2021, vol. 118, pp. 110293. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2021.110293
11. Li C., Jin Y. A CFD model for investigating the dynamics of liquid gastric contents in human-stomach induced by gastric motility. *Journal of Food Engineering*, 2021, vol. 296, pp. 110461. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2020.110461
12. Sinnott M.D., Cleary P.W., Harrison S.M. Peristaltic transport of a particulate suspension in the small intestine. *Applied Mathematical Modelling*, 2017, vol. 44, pp. 143–159. DOI: 10.1016/j.apm.2017.01.034
13. Palmada N., Cater J.E., Cheng L.K., Suresh V. Modelling Flow and Mixing in the Proximal Small Intestine. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2020, pp. 2496–2499. DOI: 10.1109/EMBC44109.2020.9176688
14. Zha J., Zou S., Hao J., Liu X., Delaplace G., Jeantet R., Dupont D., Wu P. [et al.]. The role of circular folds in mixing intensification in the small intestine: A numerical study. *Chemical Engineering Science*, 2021, vol. 229, pp. 116079. DOI: 10.1016/j.ces.2020.116079
15. Hari B., Bakalis S., Fryer P. Computational modeling and simulation of the human duodenum. *Excerpt from the Proceedings of the 2012 COMSOL Conference in Milan*, 2012. Available at: https://www.comsol.com/paper/download/151975/hari_paper.pdf (15.03.2022).
16. Boychuk I. Peristaltic transportation of a viscous liquid in cylindrical tubes. *Vestnik KHNADU*, 2005, no. 29, pp. 142–143 (in Russian).
17. Ankudinova S.A., Novokshonova Y.Y., Toigonbekov A.K. Motorno-evakuatornye narusheniya verkhnikh otdelov kishechnika u bol'nykh, operirovannykh po povodu raka zheludka [Motor-evacuation violations of the upper sections. intestines in patients operated for gastric cancer]. *Vestnik KRSU*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 35–37 (in Russian).
18. Brayer G.D., Sidhu G., Maurus R., Rydberg E.H., Braun C., Wang Y., Nguyen N.T., Overall C.M., Withers S.G. Sub-site mapping of the human pancreatic alpha-amylase active site through structural, kinetic, and mutagenesis techniques. *Biochemistry*, 2000, vol. 39, no. 16, pp. 4778–4791. DOI: 10.1021/bi9921182
19. Stiefel D.J., Keller P.J. Preparation and some properties of human pancreatic amylase including a comparison with human parotid amylase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, vol. 302, no. 2, pp. 345–361. DOI: 10.1016/0005-2744(73)90163-0
20. Tharakan A., Norton I.T., Fryer P.J., Bakalis S. Mass transfer and nutrient absorption in a simulated model of small intestine. *J. Food Sci.*, 2010, vol. 75, no. 6, pp. E339–E346. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01659.x

Kamaltdinov M.R. Modeling of enzymatic processes in the duodenum to predict areas with elevated risks of functional disorders. *Health risk Analysis*, 2022, no. 3, pp. 182–191. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.18.eng

Получена: 15.04.2022

Одобрена: 26.05.2022

Принята к публикации: 21.06.2022