

УДК: 532:612.3

## Течение в антродуоденальной области пищеварительного тракта: математическая модель и некоторые результаты

Трусов П.В.<sup>1,2</sup>, Зайцева Н.В.<sup>1</sup>, Камалтдинов М.Р.<sup>\*1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, 614045, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Пермь, 614000, Россия

**Аннотация.** В рамках многоуровневной модели накопления функциональных нарушений в организме человека под воздействием внешнесредовых факторов разрабатывается подмодель «мезоуровня» пищеварительной системы. Статья посвящена решению ряда задач, возникающих при разработке подмодели течения пищи в желудке. Детально изложены материалы, посвященные алгоритму реконструкции трехмерной формы антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта по результатам ультразвукового исследования, а также – алгоритму смещения узлов расчетной сетки при прохождении волны сокращения в антральном отделе и моторной деятельности пилорического сфинктера. Полученная трехмерная форма и переведенный в программный код алгоритм изменения конфигурации сетки используются для расчета течения в антродуоденальной области тракта. Анализируются характеристики процесса течения одно/двухфазной среды при открытом/закрытом состоянии пилорического отверстия с учетом функциональных нарушений моторной функции желудка, проводится сравнение результатов с двумерной постановкой. Намечены дальнейшие пути развития подмодели желудка и всей модели «мезоуровня» пищеварительной системы – учет функциональных нарушений пилорического сфинктера, нарушений периодичности распространения волн в антральном отделе желудка, процессов секреции пищеварительного сока в полость тракта, всасывание веществ в кровеносную систему.

**Ключевые слова:** пищеварительная система, функциональные нарушения, перистальтические волны, течение в желудке, пилорическое отверстие.

### ВВЕДЕНИЕ

Оценка состояния здоровья и прогнозирование продолжительности человеческой жизни являются одними из приоритетных задач в различных областях научного познания и прикладных дисциплинах, начиная от геронтологии до планирования мероприятий, связанных со здоровьем, на федеральном и региональном уровнях. Следует заметить, что если экспериментальные подходы позволяют выполнять только текущую оценку состояний или нарушений физиологических процессов и здоровья, то для прогнозирования продолжительности жизни традиционно применяют модели, основанные на статистическом и вероятностном подходах. Из статистических теорий,

---

\*kmr@fcrisk.ru

описывающих естественные процессы накопления нарушений в организме, приводящие к смерти, можно выделить теории старения, основанные на анализе повозрастной популяционной смертности [1–3] и теории отказов (надежности) [4, 5]. Указанные подходы широко распространены в эпидемиологии и демографии [6, 7], хотя не учитывают механизмы формирования нарушений и взаимовлияния процессов. Вероятно, данный факт обусловлен отсутствием единства представлений о механизмах старения в научном сообществе; например, в гомеостатической модели, разработанной В.Н. Новосельцевым [8, 9], старение связано с накоплением в организме человека оксидативных повреждений; другие авторы обращают внимание на нейроиммуноэндокринные механизмы старения [10], и т. д. Значительная часть моделей не учитывает внешнесредовые факторы и их вклад в накопление повреждений в организме; между тем, негативное воздействие на организм разнотипных факторов приводят к средней продолжительности жизни 70–75 лет, в то время как видовой предел продолжительности жизни человека оценивается в 110–120 лет [11].

С точки зрения рассмотрения влияния внешнесредовых факторов, математические модели обладают рядом преимуществ – возможностью легкого управления (включение/выключение отдельных факторов), оценки вкладов факторов в нарушения здоровья, моделирования на предельных уровнях факторов, опасных для жизни и здоровья, в силу чего – недопустимых в экспериментах. Из подходов, учитывающих факторы среды обитания, можно выделить статистические нагрузочные модели, описывающие дополнительную компоненту интенсивности смертности [12], модель жизненного цикла организма [13, 14]. Сложность исследуемых объектов и широкий спектр пространственных и временных масштабов физиологических процессов обуславливает целесообразность использования многоуровневых подходов.

В рамках решения задач оценки влияния факторов среды обитания на здоровье человека, а также прогнозирования развития функциональных нарушений в человеческом организме, связанных с химическими, физическими, социальными и др. факторами, коллективом авторов разрабатывается многоуровневая математическая модель [15, 16]. На данном этапе разработана структура, основные понятия и определения математической модели на «макроуровне», разрабатываются модели «мезоуровня» пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем [17]. Потребность в установлении кинетических зависимостей для химических веществ, поступающих из продуктов питания и питьевой воды в человеческий организм, обуславливает необходимость создания подмодели «мезоуровня» пищеварительной системы, в частности, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пищеварительная система тесно взаимосвязана с другими органами и системами – кровеносной, нервной, эндокринной. Поступающие через ЖКТ вещества всасываются в кровеносную систему и распространяются по всему организму; с другой стороны, органы пищеварения омываются кровью, из которой поступают как необходимые для секреции и питания вещества, так и оказывающие негативное воздействие химические вещества (полученные, например, через дыхательную систему). Управление пищеварительными процессами осуществляется через нейро-гуморальные механизмы, деятельность которых также зависит от параметров смеси в полости желудочно-кишечного тракта (обратные связи). В дальнейшем может возникнуть потребность в моделировании на «микроуровне» – учет процессов секреции, всасывания, гормональной регуляции и др. на клеточном уровне или ниже.

Традиционными методами изучения физиологии пищеварительных процессов являются экспериментальные исследования, которые разделяются на эксперименты *in vivo* – изучение пищеварительных процессов после приема пищи в живом организме, и на исследования *in vitro* с применением экспериментальных установок, воспроизводящих процесс пищеварения.

Одним из наиболее распространенных методов исследования деятельности ЖКТ *in vivo* является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая получать снимки внутренних органов высокого разрешения в различных сечениях с малым временным интервалом. Результаты МРТ используются для отслеживания моторной активности тракта, скорости желудочной эвакуации [18, 19]. К основным недостаткам метода относится дороговизна оборудования; кроме того, обследование проводится в положении лежа, при котором эволюция распределения пищи в тракте отличается в сравнении с положением сидя и стоя [20]. К методам, позволяющим визуализировать процесс пищеварения, относится сцинтиграфия – получение изображения по испускаемому радиоактивными изотопами, принятыми с пищей, излучению. Данный метод используется для определения распределения частиц пищи в ЖКТ в динамике, оценки скорости желудочной эвакуации [21]. Основным недостатком сцинтиграфии заключается в использовании радиоактивных веществ, которые могут оказывать негативное воздействие на здоровье. Результаты ультразвуковых исследований (УЗИ) используются для построения геометрической формы органов и оценки двигательной активности ЖКТ [22, 23]. Все рассмотренные методы визуализации, за исключением внутривисцерального УЗИ, не предусматривают проникновения в организм датчиков и приборов, способных исказить результаты экспериментов, что является несомненным преимуществом.

Для непосредственного измерения локального внутривисцерального давления ЖКТ применяют методики введения инородного тела – баллонов, датчиков, катетеров; наибольшее распространение получила манометрия с использованием многоканального водно-перфузионного катетера [24, 25]. Следует заметить, что, несмотря на существенные недостатки, связанные с точностью измерения, на сегодняшний день не существует альтернативных подходов по измерению давления в полости ЖКТ [26]. Экспериментальный метод электрогастроэнтерографии применяется для оценки моторно-эвакуаторной функции через регистрацию электрических сигналов от органов пищеварительного тракта и базируется на наличии взаимосвязи между электрической и сократительной деятельностью ЖКТ [27–29]. Для оценки секреторной функции желудка применяют рН-метрию – непосредственное измерение кислотности в ЖКТ [30], данную процедуру можно совместить с эндоскопией – визуальной оценкой состояния слизистой пищеварительного тракта с помощью оптической системы, вводимой через рот и пищевод [31]. Большая часть рассмотренных подходов *in vivo* требует значительных затрат времени для подготовки и проведения эксперимента, а также привлечения высококвалифицированных специалистов.

Проведение экспериментов *in vitro* значительно экономит временные и материальные ресурсы по сравнению с исследованиями *in vivo*. Один из распространенных способов имитации процессов в ЖКТ заключается в последовательном добавлении веществ и ферментов, соответствующих различным пищеварительным стадиям, в пробирку с пищей, в некоторых случаях – с периодическим перемешиванием содержимого [32] и имитацией перистальтических волн [33]. Как правило, таким методом оценивают скорость разложения лекарственных препаратов и частиц пищи до усваиваемых элементов [34–36]. Более сложные установки состоят из нескольких камер, соответствующих различным отделам ЖКТ [37], с компьютерным управлением секрецией и перистальтической моторикой [38]. В некоторых современных установках помимо имитации химического состава пищеварительного сока применяется воздействие дополнительных механических сил, заменяющих воздействие моторной активности на образец пищи [39, 40]. Основным недостатком экспериментов *in vitro* заключается в трудности создания реальной геометрической формы ЖКТ с подвижными границами.

Совершенствование экспериментального оборудования и методов обработки медицинских изображений частично способствовало активному развитию работ по

математическому моделированию пищеварительных процессов в последние два десятилетия [41]. Одним из основных преимуществ математического моделирования является экономия времени и ресурсов. В математических моделях можно варьировать параметры процессов, включая индивидуальные параметры формы и размеров органов, а также нарушения функций органов вплоть до полного отказа, анализировать влияние отдельных факторов или их сочетаний, реализовать поступления химических веществ пероральным путем в дозах, опасных для здоровья и неприемлемых при проведении натуральных экспериментов. Следует заметить, что на стадии разработки необходимы экспериментальные данные для идентификации и верификации параметров моделей.

Широко используемые для оценки концентраций веществ в кровеносной, пищеварительной и других системах человеческого организма кинетические камерные модели [42, 43] не позволяют проследить эволюцию пространственных характеристик процессов, так как в основном базируются на системе обыкновенных дифференциальных уравнений с единственной независимой переменной – временем. В этой связи представляется целесообразным оценивать поступление химических веществ пероральным путем методами механики сплошной среды (гидродинамики гетерогенных сред) с применением дифференциальных уравнений в частных производных, описывающих пространственно-временные закономерности. Одним из преимуществ такого подхода является высокая информативность – 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.

Несмотря на то, что в последнее десятилетие начинают развиваться подходы к численному моделированию процесса течения в различных участках пищеварительного тракта – пищеводе, желудке и кишечнике, до сих пор количество трехмерных моделей весьма ограничено [44–46]. Наибольший интерес с точки зрения механики представляют модели течения в антродуоденальной области тракта [47, 48], так как в этом отделе наиболее явно выражены эффекты перемешивания, гомогенизации смеси, обусловленные интенсивной моторной деятельностью мускулатуры стенок [49]. Результаты моделирования показывают наличие течения жидкости, обратного к направлению движения перистальтических волн, а также образование циркулирующих потоков между пиками соседних волн [50, 51], способствующих перемешиванию содержимого желудка. В существующих моделях, как правило, не учитывается процесс эвакуации в кишечник и моторика пилорического сфинктера, рассматривается течение однофазной ньютоновской жидкости. Работы в данном направлении требуют дальнейшего развития – учет указанных выше основных процессов пищеварения, а также нейро-эндокринной регуляции и функциональных нарушений органов.

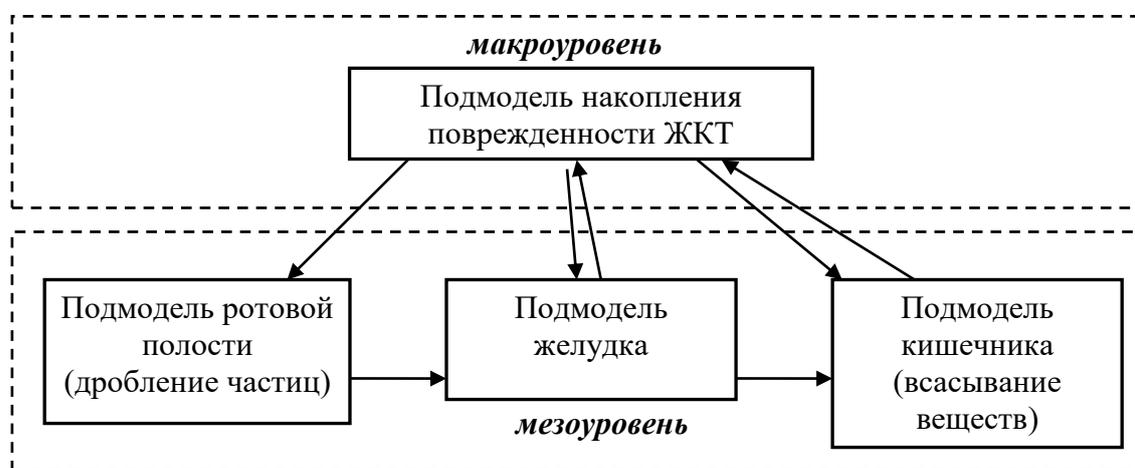


Рис. 1. Связь подмоделей «макро» и «мезоуровня».

На текущий момент в рамках модели «мезоуровня» пищеварительной системы введены основные понятия и определения, разработана концептуальная постановка [52], выделены три подмодели соответственно отделам ЖКТ – ротовой полости, желудку, кишечнику (рис. 1).

На «макроуровне» индивидуальный организм предполагается состоящим из конечного числа органов, взаимосвязанных друг с другом. Взаимодействия между органами осуществляются посредством потоков веществ и энергии, отражающих, в том числе, воздействие факторов среды обитания. Для описания функциональных нарушений  $j$ -го органа на «макроуровне» введены параметры поврежденности  $D_j(t)$ , зависящие 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.

При рассмотрении органов ЖКТ можно выделить два механизма накопления повреждений из-за ненормативного воздействия факторов среды обитания – непосредственное раздражающее действие химических веществ, содержащихся в полости ЖКТ, на стенку тракта, и воздействие химических веществ, содержащихся в крови, омывающей органы ЖКТ. Интенсивность воздействия определяется через концентрации химических веществ в пристеночном слое органов ЖКТ и крови соответственно.

По уровню поврежденности может быть определена связанная с ней функциональность органа (системы)  $F_j(t)$ , под которой будет пониматься способность  $j$ -ого органа выполнять свои функции, применительно к системе пищеварения – моторную, секреторную и всасывательную функцию. Связь функциональности и поврежденности может быть представлена, например, в виде  $F_j(t) = (1 - D_j(t))^{n_j}$ ,  $n_j \in R \geq 1$ . Наличие функциональных нарушений может приводить к изменению концентраций химических веществ в крови и полости ЖКТ, при этом изменится и скорость накопления поврежденности (обратная связь).

В силу сложности и многоплановости поставленных задач, в данной статье детально рассмотрен только фрагмент модели «мезоуровня» пищеварительной системы – подмодель течения в желудке, а именно, в антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта. По сути, данная подмодель является ядром модели «мезоуровня» пищеварительной системы, кроме того, в силу вышесказанного задача моделирования течения в желудке представляет интерес для исследователей даже в отдельности от других подмоделей. Полную же прогностическую силу с точки зрения нарушений в организме модель «мезоуровня» пищеварительной системы получит только после достижения соответствующей степени разработанности всех подмоделей и связей между ними. В рамках поставленной проблемы будем рассматривать только поврежденность желудка  $D(t)$  и связанную с ней функциональность  $F(t) = 1 - D(t)$  (поэтому здесь и далее индексы опущены).

На предыдущем этапе разработки подмодели желудка получены результаты расчета течения в антральном отделе желудка с учетом моторной функциональности в двумерной постановке, обозначены пути развития подмодели – переход к трехмерной задаче, учет моторики пилорического отверстия [52]. Таким образом, в представленной статье детально изложены материалы, посвященные алгоритму реконструкции

упрощенной трехмерной формы антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта по результатам УЗИ, а также алгоритму расчета смещения узлов расчетной сетки при прохождении волны сокращения в антральном отделе и моторной деятельности пилорического сфинктера. Полученная трехмерная форма и переведенный в программный код алгоритм изменения конфигурации сетки используются для расчета течения в антродуоденальной области тракта. Анализируется процесс течения одно/двухфазной среды при открытом/закрытом состоянии пилорического отверстия, проводится сравнение результатов с двумерной постановкой.

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ОПИСАНИЯ ТЕЧЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ

Будем рассматривать течение двухфазной смеси, первая фаза – вода, вторая фаза – жидкие частицы пищи сферической формы с повышенной плотностью. В отсутствие межфазного обмена массой и источников массы уравнения сохранения массы для каждой фазы принимают вид [53]:

$$\frac{\partial(\alpha_1 \rho_1)}{\partial t} + \nabla \cdot (\alpha_1 \rho_1 \mathbf{v}_1) = 0, \quad (1)$$

$$\frac{\partial(\alpha_2 \rho_2)}{\partial t} + \nabla \cdot (\alpha_2 \rho_2 \mathbf{v}_2) = 0, \quad (2)$$

$$\alpha_1 + \alpha_2 = 1. \quad (3)$$

где  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  – объемные доли первой и второй фазы,  $\rho_1$ ,  $\rho_2$  – плотность фаз,  $\mathbf{v}_1$ ,  $\mathbf{v}_2$  – скорости фаз.

Принимая гипотезу о равенстве давлений фаз, а также пропорциональности силы межфазного взаимодействия разности скоростей взаимодействующих фаз, система уравнений сохранения импульса для течения смеси жидких несжимаемых фаз имеет вид:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\alpha_1 \rho_1 \mathbf{v}_1) + \nabla \cdot (\alpha_1 \rho_1 \mathbf{v}_1 \mathbf{v}_1) = -\alpha_1 \nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau}_1 + \alpha_1 \rho_1 \mathbf{g} + K_{21}(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1), \quad (4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} (\alpha_2 \rho_2 \mathbf{v}_2) + \nabla \cdot (\alpha_2 \rho_2 \mathbf{v}_2 \mathbf{v}_2) = -\alpha_2 \nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau}_2 + \alpha_2 \rho_2 \mathbf{g} + K_{12}(\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2), \quad (5)$$

$$\boldsymbol{\tau}_1 = \alpha_1 \eta_1 (\nabla \mathbf{v}_1 + (\nabla \mathbf{v}_1)^T), \quad (6)$$

$$\boldsymbol{\tau}_2 = \alpha_2 \eta_2 (\nabla \mathbf{v}_2 + (\nabla \mathbf{v}_2)^T), \quad (7)$$

где  $p$  – давление смеси,  $\eta_1$ ,  $\eta_2$  – сдвиговые вязкости,  $\mathbf{g}$  – вектор, характеризующий воздействие массовых сил,  $\boldsymbol{\tau}_1$ ,  $\boldsymbol{\tau}_2$  – тензор напряжений,  $\nabla \cdot$  – обозначение дивергенции,  $\mathbf{v}_1 \mathbf{v}_1$ ,  $\mathbf{v}_2 \mathbf{v}_2$  – диадное произведение векторов скорости,  $(\cdot)^T$  – знак транспонирования,  $K_{12}$  – коэффициент межфазного взаимодействия, который для сферической формы частиц при  $Re_{ji} \leq 1000$  (жидкие фазы движутся с малой скоростью) можно представить в виде [54]:

$$K_{12} = K_{21} = \frac{18\alpha_1\alpha_2\eta_1}{d_2^2} (1 + 0.15 Re_{12}^{0.687}), \quad (8)$$

где  $Re_{12} = Re_{21} = \rho_1 |\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1| d_2 / \eta_1$ ,  $d_2$  – диаметр частиц второй фазы.

Функциональные нарушения моторики желудка предлагается учитывать при задании параметра амплитуды волны антрального сокращения в виде:  $A(F, t) = A(t) \cdot F(t)$ , где  $A(t)$  – значение амплитуды волны в момент времени  $t$  при

отсутствии функциональных нарушений. Таким образом, предполагается, что функциональные нарушения моторики желудка не влияют на скорость распространения волны (это зависит от функциональности нервной системы – скорости передачи нервных импульсов), а только на интенсивность сжатия/растяжения циркулярного мышечного слоя (слабость мышц).

Несмотря на то, что методы восстановления реалистичной трехмерной формы органов по двумерным снимкам МРТ и УЗИ достаточно хорошо разработаны [55–59], для реконструкции трехмерной формы антродуоденальной области ЖКТ будет использован несколько упрощенный алгоритм, позволяющий получить аналитическое описание конфигурации органа, которое необходимо при задании закона распространения перистальтической волны.

На стенках антродуоденальной области ЖКТ с учетом перистальтического движения задаются кинематические граничные условия:

$$\mathbf{v}(t, \mathbf{x}_w) = d\mathbf{x}_w / dt, \quad (9)$$

где  $\mathbf{x}_w$  – вектор смещения материальной точки стенки антродуоденальной области ЖКТ. На остальных границах исследуемой области (сечения входа/выхода) задается нулевой градиент давления  $\nabla p = 0$ .

Предлагаемый далее алгоритм рассмотрен на примере среднестатистической по геометрическим характеристикам (размерам, форме) антродуоденальной области тракта. В дальнейшем планируется введение параметров, позволяющих изменять форму желудка в зависимости от индивидуальных особенностей.

### **АЛГОРИТМ РЕКОНСТРУКЦИИ ТРЕХМЕРНОЙ ФОРМЫ АНТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Опубликованные материалы численных экспериментов [50] показывают, что на результаты решения существенное влияние оказывают граничные условия. Более того, изменение некоторых параметров перистальтической активности (например, амплитуды сокращений) при прочих равных условиях может приводить к количественно и качественно различающимся решениям [51]. В этой связи очень важно корректное задание граничных условий, как в нормальном физиологическом состоянии, так и при наличии функциональных нарушений. В силу широкой индивидуальной вариабельности геометрических параметров желудка и параметров моторной активности, которые также зависят от типа принятой пищи, фазы пищеварения и наличия функциональных нарушений, представляется целесообразным проводить реконструкцию трехмерной формы антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта по результатам реального эксперимента. Волновые характеристики должны быть определены в этом же эксперименте (ассоциированы во времени с геометрическими параметрами формы желудка).

1) В результате проведения УЗИ 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 определены опорные точки на вогнутой и выпуклой части антрального отдела в третьем основном (фронтальном) анатомическом сечении (фронтальное сечение совпадает с плоскостью  $xz$ ).

2) Центральная линия антрального отдела желудка определяется как средняя линия между кривыми, аппроксимирующими вогнутую и выпуклую стенку желудка, расположена в плоскости  $xz$  и аппроксимирована полиномом 6-ой степени (рис. 2):

$$y(x) = 25625.919x^6 + 17005.606x^5 - 3256.476x^4 + 197.116x^3 + 4.208x^2 - 0.75198x + 0.02541, \quad (10)$$

где  $x \in [0.007942; 0.0948]$  м.

3) На следующем этапе проводится аппроксимация сечений трехмерной поверхности желудка эллипсами; центры эллипсов лежат на центральной линии, а эллипсы расположены в нормальной плоскости (нормальной плоскостью к пространственной кривой называется плоскость, перпендикулярная к касательной прямой и проходящая через точку касания) к центральной линии. Большая полуось эллипса  $r_1(x)$  расположена в плоскости  $xu$ , малая полуось  $r_2(x)$  перпендикулярна плоскости  $xu$  (параллельна оси  $z$ ), эллипс с центром в точке  $(x_c, y(x_c), 0)$  описывается уравнениями:

$$\begin{cases} \frac{[(x - x_c) \sin(\arctg(f'(x_c))) + (y - y_c) \cos(\arctg(f'(x_c)))]^2}{r_1^2(x_c)} + \frac{z^2}{r_2^2(x_c)} = 1, \\ \cos(\arctg(f'(x_c))) \cdot (x - x_c) + \sin(\arctg(f'(x_c))) \cdot (y - y_c) = 0, \end{cases} \quad (11)$$

где  $y(x_c)$  – значение функции (10) в точке  $x_c$ ,  $f'(x_c)$  – значение производной функции (10) в точке  $x_c$ , зависимость большой полуоси эллипсов от координаты  $x$  в антральном отделе желудка представлена квадратичной функцией  $r_1(x) = 1.234x^2 + 0.112x + 0.00942$ , отношение  $r_2(x)$  и  $r_1(x)$  в области антрального отдела желудка и области пилорического отверстия предполагается постоянным и равным 0.613 (оценка выполнена на основе данных УЗИ).

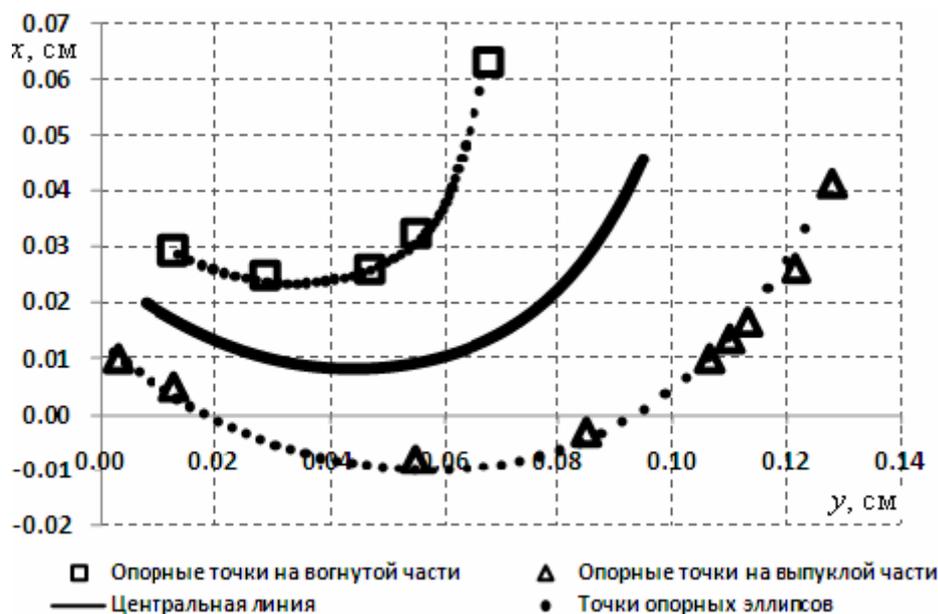


Рис. 2. Центральная линия антрального отдела желудка в плоскости  $xu$ .

Следует заметить, что предлагаемый алгоритм имеет ограничения на применение, так как уникальные индивидуальные особенности строения желудка могут привести к пересечениям областей внутри построенных эллипсов. В этом случае необходимо разрабатывать другие подходы к реконструкции формы желудка и заданию волны перистальтического сокращения.

4) Рассчитанные координаты опорных эллипсов экспортированы в *Ansys Design Modeler*, аппроксимация трехмерной поверхности выполнена инструментом *skin/loft*

(рис. 3). Центральная линия области пилорического отверстия определяется соотношением (10) (где  $x \in [-0.012057; 0.007942]$  м), большая полуось эллипсов в сегменте  $r_1$  равна:

$$r_1 = r_{1p} - \alpha \cdot r_{1p} \cdot \frac{1 + \sin(\pi(\lambda_p - \rho_1) / 2\lambda_p)}{2}, \quad \text{при } \rho_1 \leq \lambda_p, \quad (12)$$

где  $r_{1p} = 0.0102586$  м – большая полуось эллипсов в зонах перехода в желудок и кишечник,  $\lambda_p = 0.012$  м – расстояние от наиболее узкой части области пилорического отверстия до области желудка,  $\rho_1$  – расстояние от центра эллипса с большой полуосью  $r_1$  до наиболее узкой части области ( $x = -0.002557$ ),  $\alpha = 0.55$  в открытом состоянии сфинктера,  $\alpha = 0.95$  в закрытом состоянии, что соответствует изменению большой полуоси пилорического отверстия в наиболее узком эллиптическом сечении от 0.00461 м до 0.00051 м. Полное закрытие сфинктера моделируется малым отверстием, чтобы обеспечить существование решения уравнений движения среды и устойчивость численных расчетов в области пилорического отверстия. В дальнейшем предполагается ввести дополнительные параметры, а также критерии на них, которые будут управлять состоянием сфинктера (достаточная степень измельчения пищи, кислотность среды, состояние нервной системы). Отношение малой и большой полуосей  $r_2$  и  $r_1$  в области пилорического отверстия предполагается таким же, как и в желудке – 0.613.

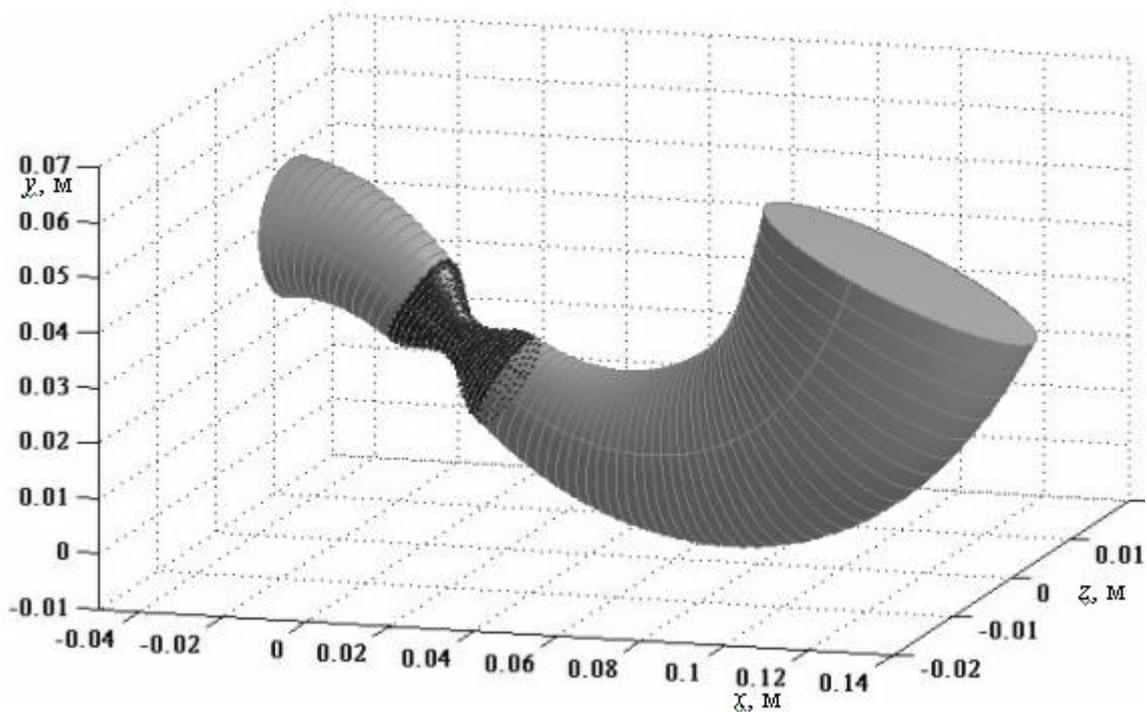


Рис. 3. Построение поверхности антропуденального отдела желудка (выделенный сегмент – область пилорического отверстия, сегмент слева от выделенной области – кишечник, справа – антральный отдел желудка).

Центральная линия кишечника в первом приближении описывается квадратичной зависимостью от координаты  $x$ :

$$y = -14.34x^2 - 1.207x + 0.022, \quad (13)$$

где  $x \in [-0.04; -0.012057]$  м, большая и малая полуоси эллипсов  $r_1$  и  $r_2$  изменяются линейно до величины 0.014 м, таким образом, сечение кишечника на левой границе принимает форму круга, что соответствует данным анатомических справочников.

5) В *Ansys Meshing* построена расчетная сетка из 717953 тетрагональных элементов. Размер ребра поверхностных элемента варьируется от  $0.6 \cdot 10^{-3}$  м (в зонах вогнутой части антрального отдела желудка и области вблизи пилорического отверстия) до  $1.5 \cdot 10^{-3}$  м (в области выпуклой части антрального отдела желудка).

### АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СМЕЩЕНИЯ УЗЛОВ РАСЧЕТНОЙ СЕТКИ

Распространение волны и моторика пилорического сфинктера моделируются на основе известных литературных данных [50, 51] и результатов УЗИ. Через несколько минут после приема пищи в антральном отделе желудка начинают распространяться волны сокращения – сжатие участков (полос) циркулярного слоя мышц по эллиптическому сечению желудка. После сокращения участка циркулярных мышц происходит их расслабление, а волна сокращения переходит на другой участок.

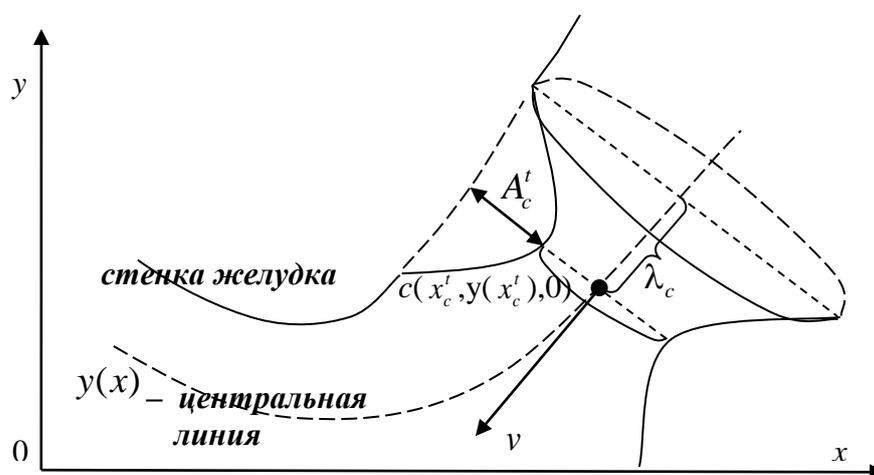
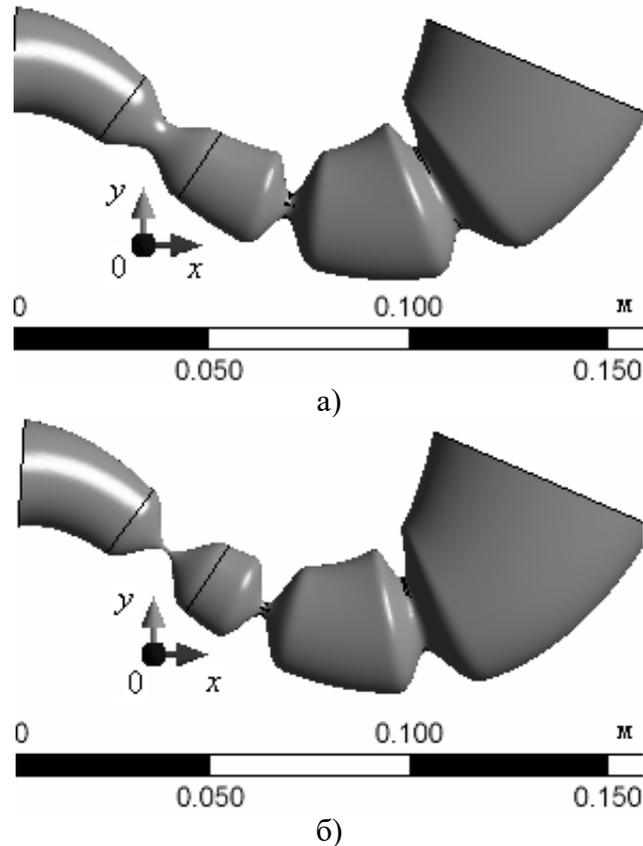


Рис. 4. Параметры волны сокращения в антральном отделе желудка.

Волна антрального сокращения инициируется в эллиптическом сечении с центром в точке  $x = 0.088$  м и продвигается к пилорическому отверстию со скоростью  $v = 2.2 \cdot 10^{-3}$  м/с, направленной по касательной к центральной линии, в течение 38 с. Точку на центральной линии, соответствующую эллиптическому сечению с максимальным сжатием, обозначим  $c(x_c^t, y(x_c^t), 0)$ . Значения параметров волны в базовом сценарии следующие (рис. 4): параметр ширины волны (половина ширины волны)  $\lambda_c = 0.01$  м и не зависит от времени, амплитуда сокращения  $A_c^t$  линейно возрастает в течение первых 12 с до значения 0.011 м при отсутствии функциональных нарушений ( $A(t, c) = A_c^t = F(t) \cdot (t/12) \cdot 0.011$  м), в момент времени  $t \in [12, 34]$  с амплитуда остается неизменной, при  $t \in [34, 38]$  с – линейно уменьшается до 0. Волны инициируются с периодом 18 с. Открытие сфинктера осуществляется при  $t \in [28, 30]$  с, закрытие –  $t \in [32, 34]$  с (рис. 5).

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 [60]. Определение смещения граничных узлов при движении волны антрального сокращения и открытии/закрытии пилорического сфинктера осуществляется с использованием скрипта (*User-Defined Function*), написанного на

языке программирования С. Скрипт представляет собой программную реализацию пошаговой процедуры (алгоритм описан ниже). Следует заметить, что смещение граничных узлов осуществляется только в соответствующем эллиптическом сечении, имитируя сжатие/сокращение циркулярных мышц.



**Рис. 5.** Положение волн в антральном отделе при а) открытом пилорическом сфинктере; б) закрытом пилорическом сфинктере.

Подробно рассмотрим алгоритм определения смещения граничных узлов.

1) Определение координаты точки  $x_c^t$  на центральной линии в следующий расчетный момент времени осуществляется с использованием зависимости:

$$x_c^{t+1} = x_c^t - \Delta t \cdot \cos(\arctg(y'(x_c^t))) \cdot v, \quad (14)$$

где  $y'(x_c^t)$  – производная функции (10) в точке  $x_c^t$ ,  $\Delta t$  – шаг по времени. При выводе уравнения (14) использовано предположение, что скорость движения волны  $v$  направлена по касательной к центральной линии.

2) Каждый граничный узел расчетной сетки лежит на эллипсе, определенном формулой аналогичной (11) в начальной конфигурации (с координатами центра  $(x_{cnode}, y_{cnode}, 0)$ ), и перемещается только в пределах нормальной плоскости к центральной линии. Центр эллипса определяется из условия  $\rho_{node} = \rho((x_{node}^t, y_{node}^t, z_{node}^t), (x_{cnode}, y_{cnode}, 0)) \rightarrow \min$  (перпендикуляр из узла к центральной линии), где  $(x_{node}^t, y_{node}^t, z_{node}^t)$  – координаты узла в расчетный момент времени,  $(x_{cnode}, y_{cnode}, 0)$  – координаты центра эллипса,  $\rho_{node}$  – расстояние между узлом и центром эллипса (рис. 6).

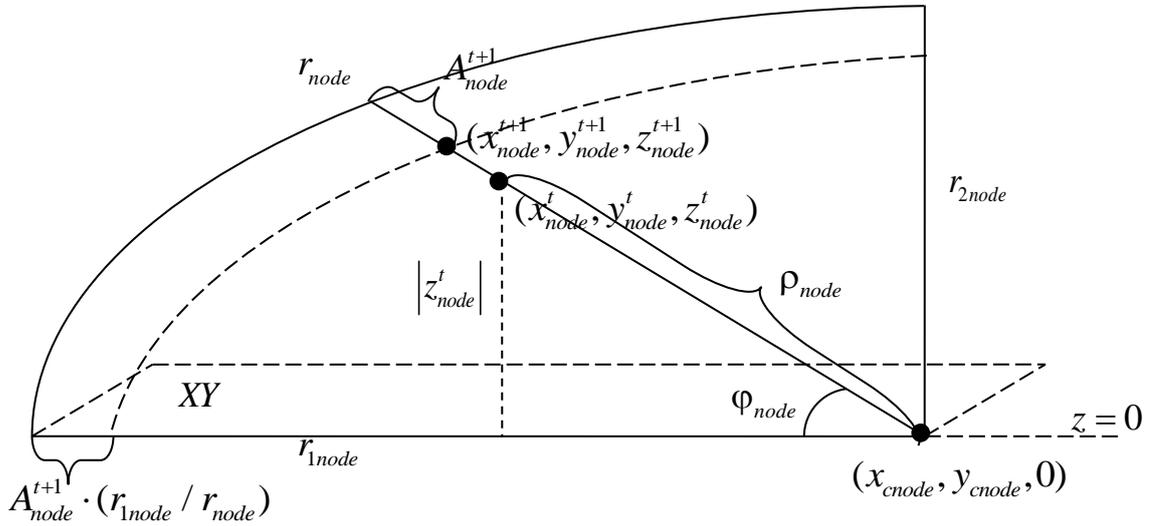


Рис. 6. Схема к алгоритму расчета смещения узлов расчетной сетки.

3) Большая полуось эллипса, соответствующего узлу расчетной сетки, в начальной конфигурации  $r_{1node}$  определяется из формулы (11), угол между полуосью  $r_{1node}$  и перпендикуляром из узла к центральной линии равен:

$$\varphi_{node} = \arctg\left(\frac{|z_{node}^t|}{\sqrt{(y_{node}^t - y_{cnode})^2 + (x_{node}^t - x_{cnode})^2}}\right). \quad (15)$$

Расстояние от центра эллипса до узла расчетной сетки в начальной конфигурации равно:

$$r_{node} = \frac{r_{1node} \cdot r_{2node}}{\sqrt{r_{2node}^2 \cos^2 \varphi_{node} + r_{1node}^2 \sin^2 \varphi_{node}}}, \quad (16)$$

где  $r_{1node}$  – большая полуось эллипса в начальной конфигурации  $r_{2node}$  – малая полуось эллипса в начальной конфигурации.

4) Положение граничного узла в антральном отделе желудка в расчетный момент времени определяется смещением из недеформированного состояния вдоль перпендикуляра к центральной линии с использованием следующей функции:

$$A_{node}^{t+1} = (r_{node} / r_{1node}) \cdot A_c^{t+1} \cdot (1 + \sin(\pi \cdot \frac{\lambda_c - \rho_c}{2\lambda_c}))^2 / 2, \text{ при } \rho_c \leq \lambda_c, \quad (17)$$

где  $A_{node}^{t+1}$  – величина смещения,  $\rho_c = \rho((x_{cnode}, y_{cnode}, 0), (x_c^{t+1}, y_c^{t+1}, 0))$  – расстояние между центром эллипса и точкой  $c(x_c^{t+1}, y_c^{t+1}, 0)$ . Возведение множителя с синусом в степень (в данном случае в квадрат) обеспечивает сглаживание в области пика волны. Следует заметить, что литературные данные и результаты УЗИ показывают возможность использования функций с синусом при задании формы перистальтической волны.

5) Координаты нового положения узла стенки антрального отдела желудка вычисляются по формулам:

$$x_{node}^{t+1} = x_{cnode} + (x_{node}^t - x_{cnode}) \cdot (r_{node} - A_{node}^{t+1}) / \rho_{node}, \quad (18)$$

$$y_{node}^{t+1} = y_{cnode} + (y_{node}^t - y_{cnode}) \cdot (r_{node} - A_{node}^{t+1}) / \rho_{node}, \quad (19)$$

$$z_{node}^{t+1} = z_{node}^t \cdot (r_{node} - A_{node}^{t+1}) / \rho_{node}. \quad (20)$$

б) Положение граничного узла в области пилорического отверстия при открытии/закрытии сфинктера в расчетный момент времени определяется смещением из недеформированного состояния вдоль перпендикуляра к центральной линии с использованием линейного закона от времени в зависимости от значений параметра  $\alpha$  в формуле (12).

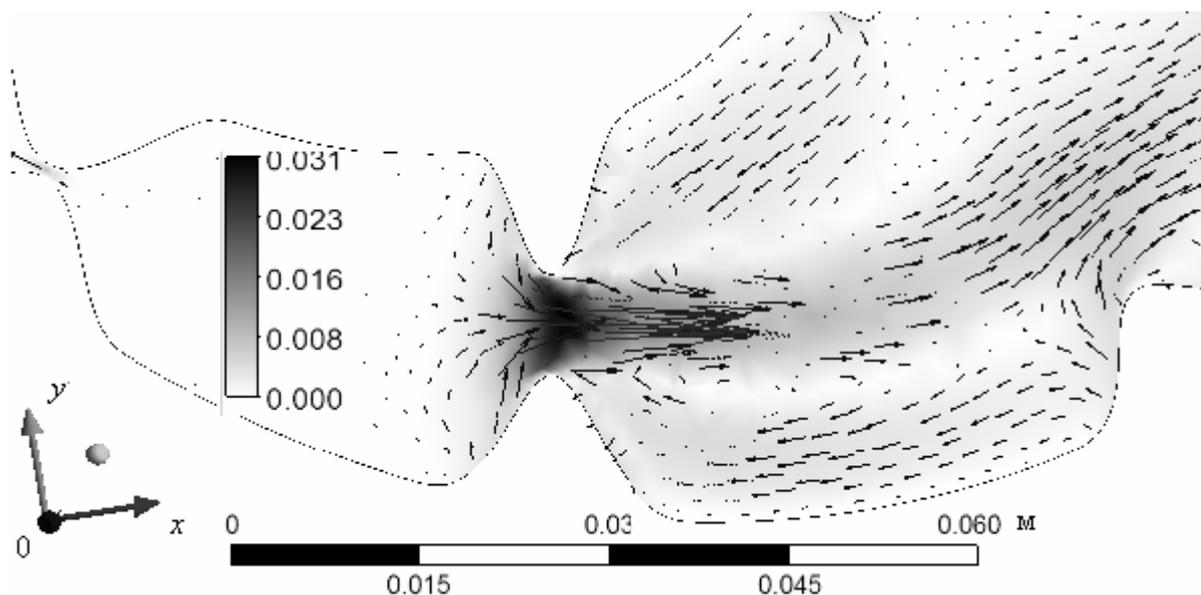
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проводится анализ трех сценариев – течение однофазной жидкости без функциональных нарушений моторики, течение однофазной жидкости с функциональными нарушениями, течение двухфазной среды с функциональными нарушениями; кроме того, исследуется влияние состояния пилорического сфинктера на процесс течения. При заданных параметрах волновой процесс в антродуоденальном отделе желудка является периодическим (с периодом 18 с), так как волна проходит антральный отдел желудка в течение 38 с, то в различные временные моменты в желудке можно наблюдать от двух до трех волн.

На правой и левой границах задано условие выходящего потока – нулевое относительное давление, на всех остальных границах расчетной области задается условие непроницаемости и отсутствия трения. Шаг по времени остается постоянным в течение всего времени и равен 0.01 с.

В первом сценарии в качестве среды рассматривается вода ( $\rho=1000 \text{ кг/м}^3$ ;  $\eta=10^{-3} \text{ Па}\cdot\text{с}$ ). При закрытом пилорическом сфинктере ( $t \leq 28 \text{ с}$ ) характер течения (рис. 7) согласуется с полученными ранее результатами для двумерной задачи [52], с известными литературными данными [50], с результатами трехмерного моделирования без учета эвакуации в кишечник [44].

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. Когда перистальтическая волна достигает середины антрального отдела, происходит открытие пилорического сфинктера, в открытом состоянии 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. 8).



**Рис. 7.** Поле скоростей в антральном отделе желудка при закрытом пилорическом сфинктере ( $t = 28\text{с}$ ), м/с.

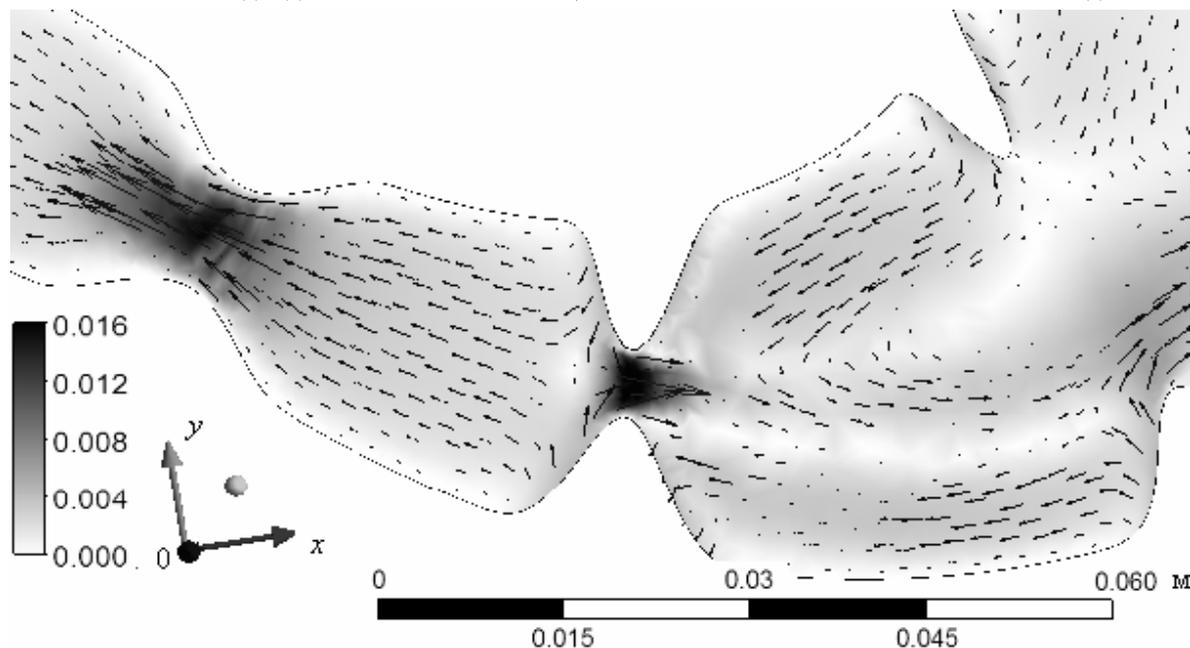


Рис. 8. Поле скоростей в антродуоденальном отделе тракта при открытом пилорическом сфинктере ( $t = 31$  с), м/с.

После закрытия пилорического сфинктера наблюдается остаточное течение в кишечнике со скоростью около 0.007 м/с ( $t = 35$  с) и снижение скоростей течения в антральном отделе до 0.012 м/с, что обусловлено уменьшением амплитуды перистальтической волны (рис. 9). Кроме того, можно наблюдать образование циркулирующего потока между пиками соседних волн.

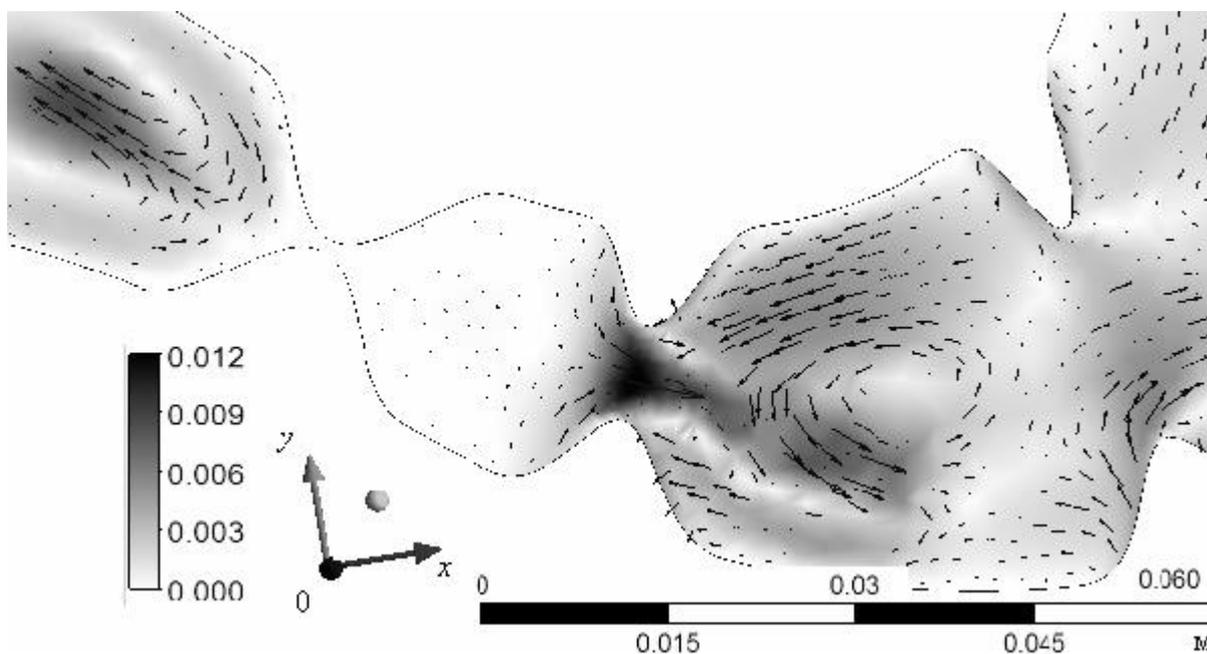


Рис. 9. Поле скоростей в антродуоденальном отделе тракта после закрытия пилорического сфинктера ( $t = 35$  с), м/с.

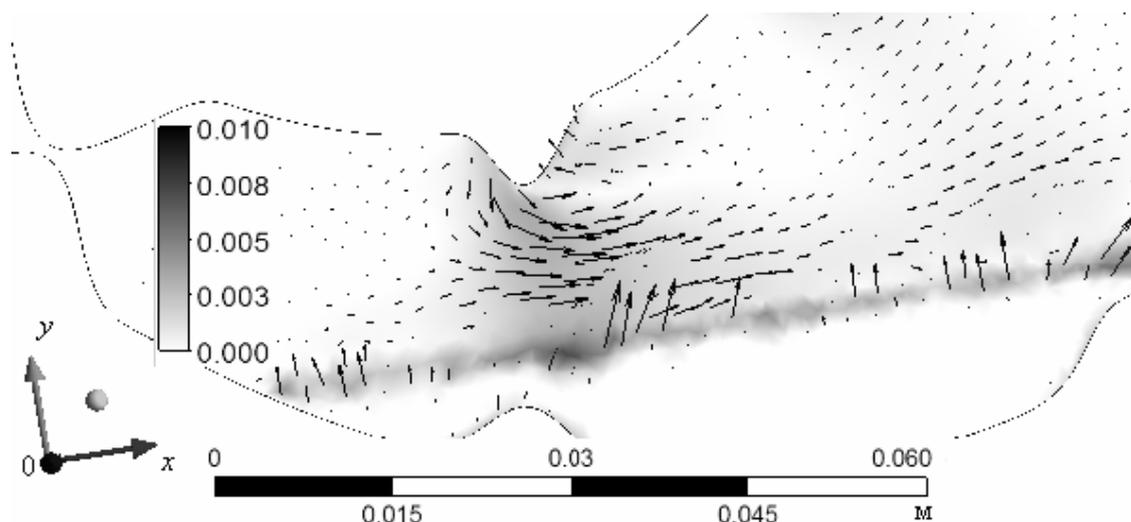
Во втором сценарии функциональность желудка  $F(t) = const = 0.5$ ; предполагается, что амплитуда перистальтической волны в антральном отделе достигает значения 0.0055 м. При закрытом пилорическом сфинктере профиль течения аналогичен сценарию без функциональных нарушений, при этом скорость течения на порядок ниже – до 0.0039 м/с ( $t = 28$  с). В открытом состоянии пилорического отверстия

осуществляется эвакуация содержимого желудка в кишечник со скоростью до 0.001 м/с, скорость течения в антральном отделе практически не меняется и составляет до 0.0041 м/с ( $t=31$  с). После закрытия пилорического сфинктера наблюдается остаточное течение в кишечнике со скоростью около 0.001 м/с ( $t=35$  с) и снижение скоростей течения в антральном отделе до 0.0032 м/с. Наличие функциональных нарушений в моторике желудка приводит к значительному падению скоростей течения (при заданных условиях на один порядок) и слабому перемешиванию содержимого желудка.

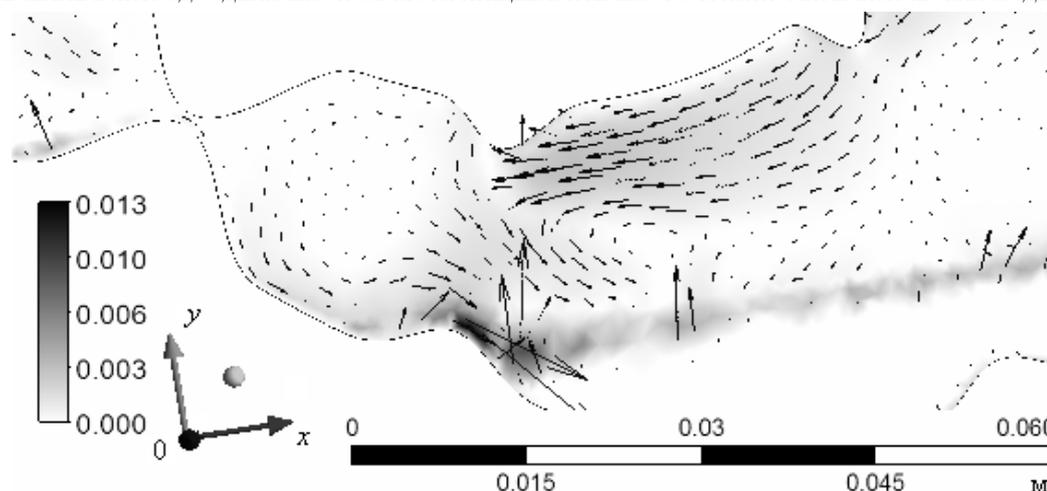
В третьем сценарии рассматривается течение двухфазной среды, первая фаза – вода ( $\rho_1=1000$  кг/м<sup>3</sup>;  $\eta_1=10^{-3}$  Па·с), вторая фаза – жидкие частицы пищи повышенной плотности ( $\rho_2=1040$  кг/м<sup>3</sup>;  $\eta_2=10^{-3}$  Па·с), диаметр частиц равен 0.0008 м, функциональность желудка  $F(t) = const = 0.5$ , в начальный момент времени частицы второй фазы равномерно распределены по всей области моделирования (объемная доля 10%). Частицы второй фазы в силу большей плотности достаточно быстро оседают вблизи выпуклой стенки желудка, практически осуществляется разделение фаз (рис. 10). При закрытом пилорическом сфинктере наблюдается образование зоны течения со скоростью первой фазы до 0.0039 м/с ( $t=28$  с), направленных противоположно скорости распространения перистальтических волн, области циркулирующих потоков крайне слабо выражены.

В открытом состоянии пилорического отверстия осуществляется эвакуация первой фазы в кишечник со скоростью до 0.002 м/с, скорость течения в антральном отделе около 0.0044 м/с ( $t=31$  с). После закрытия пилорического сфинктера наблюдается остаточное течение в кишечнике со скоростью около 0.001 м/с ( $t=35$  с) и снижение скоростей течения в антральном отделе до 0.0034 м/с (рис. 11).

Изменение профиля течения по сравнению со сценарием однофазной среды обусловлено уменьшением площади сечения между пиками волн – частицы второй фазы образуют своеобразный заслон. Циркуляция частиц второй фазы осуществляется при прохождении перистальтической волны вдоль выпуклой стенки желудка в пределах области оседания, эвакуация частиц при заданных параметрах не наблюдается.



**Рис. 10.** Поле скоростей первой фазы в антральном отделе желудка при закрытом пилорическом сфинктере ( $t=28$  с), м/с, область белого цвета, прилегающая к выпуклой границе желудка, соответствует второй фазе.



**Рис. 11.** Поле скоростей первой фазы в антродуоденальном отделе тракта после закрытия пилорического сфинктера ( $t = 31$  с), м/с.

Таким образом, функциональные нарушения в моторике антрального отдела могут оказывать значительное влияние на интенсивность перемешивания пищи и скорость эвакуации желудочного содержимого кишечника. Несмотря на слабое влияние моторики пилорического отверстия на процесс течения в антральном отделе желудка, для задач моделирования мезоуровня пищеварительной системы очень важно определять состав и количество пищи, поступающей в кишечник. В дальнейшем планируется проведение серии расчетов с учетом функциональных нарушений моторики пилорического отверстия, нарушений периодичности волнового процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках модели «мезоуровня» пищеварительной системы разработан алгоритм построения эволюционирующей трехмерной формы антродуоденальной области желудочно-кишечного тракта, основанный на результатах индивидуальных ультразвуковых исследований. В дальнейшем представляется целесообразным адаптировать алгоритм для массовых статистических расчетов, вводя параметры, позволяющие изменять форму желудка в зависимости от особенностей строения, типа, размеров и т.д.

Для задания характеристик волны сокращения в антральном отделе и моторики пилорического сфинктера разработан алгоритм определения изменения положения узлов расчетной сетки. Из возможных направлений усложнения алгоритма стоит отметить учет многостадийности волнового процесса, модификацию закона движения волны в зависимости от физико-химического состава содержимого желудка (обратная связь).

Получены некоторые результаты расчета характеристик течения одно/двухфазной среды в антродуоденальном отделе желудочно-кишечного тракта с учетом моторики пилорического сфинктера и функциональных нарушений желудка. Следует заметить, что весьма ограниченное количество трехмерных моделей течения в ЖКТ на сегодняшний день открывает широкое поле для проведения исследований – анализ 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 положения тела на течение многофазной смеси. Определенные затруднения при развитии данного направления могут быть вызваны ограниченной базой экспериментальных исследований для идентификации более сложных моделей. Также при усовершенствовании моделей возрастает требуемая для расчетов вычислительная компьютерная мощность, а для

многократных статистических расчетов становится необходимым использование технологий параллельных вычислений и привлечение многопроцессорных систем.

Дальнейшее развитие подмодели желудка на «мезоуровне» предполагает учет процессов секреции пищеварительного сока и элементов нейро-эндокринной регуляции. Одной из приоритетных задач является учет в модели процесса всасывания химических веществ в кровеносную систему, так как определение концентраций веществ в полости ЖКТ и крови необходимо для прогнозирования функциональных нарушений органов и систем человека на «макроуровне» при пероральном поступлении химических веществ с пищей и питьевой водой.

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. V. 115. P. 513–585. doi:10.1098/rstl.1825.0026.
2. Makeham W.M. On the Law of Mortality and the Construction of Annuity Tables. *J. Inst. Actuaries*. 1860. V. 8. P. 301–310.
3. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability. *J. Appl. Mech.-Trans.* 1951. V. 18. P. 293–297.
4. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. The reliability theory of aging and longevity. *Journal of Theoretical Biology*. 2001. V. 213. P. 527–545.
5. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Models of Systems Failure in Aging. In: *Handbook of Models for Human Aging*. Ed. Conn P.M. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. P. 45–68.
6. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология. Учебник*. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. 752 с.
7. Коротаев А.В., Малков А.С., Халтурина Д.А. *Законы истории. Математическое моделирование исторических макропроцессов: демография, экономика, войны*. М.: УРСС, 2005. 344 с.
8. Новосельцев В.Н. Моделирование естественных технологий организма для исследования процессов управления его жизнедеятельностью. *Автоматика и телемеханика*. 1992. № 12. С. 96–105.
9. Новосельцев В.Н. Естественные технологии организма в задачах управления. *Фундаментальные исследования*. 2008. № 6. С. 71–73.
10. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Кветная Т.В., Трофимов А.В. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения. *Успехи геронтологии*. 2009. № 1. С. 24–36.
11. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. *Успехи геронтологии*. 2009. № 1. С. 11–23.
12. Сакович В.А., Гоголева М.В., Редько В.И., Губин А.Т. Нагрузочная модель радиационного риска и ее модификации. *Проблемы анализа риска*. 2004. Т. 1. № 1. С. 76–98.
13. 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.
14. Яковлев А.Е. *Математическое моделирование здоровья населения с использованием геоинформационных технологий*: дис. на соискание степени канд. техн. наук. Тула, 2005. 125 с.

15. 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.
16. 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. *Математическая биология и биоинформатика*. 2012. № 2. С. 589–610. URL: [http://www.matbio.org/2012/Trusov\\_7\\_589.pdf](http://www.matbio.org/2012/Trusov_7_589.pdf) (дата обращения: 05.12.2012).
17. 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. P. 12. doi:10.1155/2014/492489
18. Feinle C., Kunz P., Boesiger P., Fried M., Schwizer W. Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in human. *Gut*. 1999. V. 44. P. 106–111.
19. Marciani L., Gowland P.A., Spiller R.C., Manoj P., Moore J.R., Young P., Al-Sahab S., Bush D., Wright J., Fillery-Travis A.J. Gastric response to increased meal viscosity assessed by echo-planar magnetic resonance imaging in humans. *The journal of nutrition*. 2000. V. 130. P. 122–127.
20. Jones K.L., O'Donovan D.G., Horowitz M., Russo A., Lei Y., Hausken T. Effects of posture on gastric emptying, transpyloric flow, and hunger after a glucose drink in healthy humans. *Dig. Dis. Sci*. 2006. V. 51. P. 1331–1338.
21. Simonian H.P., Maurer A.H., Knight L.C., Kantor S., Kontos D., Megalooikonomou V., Fisher R.S., Parkman H.P. Simultaneous assessment of gastric accommodation and emptying: studies with liquid and solid meals. *J. Nucl. Med*. 2004. V. 45. P. 1155–1160.
22. Liao D., Gregersen H., Hausken T., Gilja O.H., Mundt M., Kassab G. Analysis of surface geometry of the human stomach using real-time 3-D ultrasonography in vivo. *Neurogastroenterol Motil*. 2004. V. 16. P. 315–324.
23. Frokjaer J.B., Andersen S.D., Drewes A.M., Gregersen H. Ultrasound-determined geometric and biomechanical properties of the human duodenum. *Dig. Dis. Sci*. 2006. V. 51. P. 1662–1669.
24. Карасиков Н.В., Михеев А.Г., Мишулин Л.Е., Ракитин Б.В., Трифонов М.М., Щукин С.И. Манометрия ЖКТ с помощью прибора "Гастроскан-Д". *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2011. № 10. С. 79–83.
25. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и патологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998. № 2. С. 33–39.
26. De Schepper H.U., Cremonini F., Chitkara D., Camilleri M. Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol. Motil*. 2004. V. 16. P. 275–285.
27. Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Никулин Ю.А., Филюшкина Е.И., Филюшкин И.П. *Применение медицинской техники при функциональной диагностике в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие*. СПб., 2006. 103 с.
28. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Баглаенко М.В., Силуянов С.В., Закиров Д.Б. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2005. № 2. С. 60–62.
29. Смирнова Г.О., Силуянов С.В. *Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. Пособие для врачей*. Под ред. Ступина В.А. М., 2009. 20 с.

30. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифионов М.М. *pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта*. Под ред. Комарова Ф.И. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 208 с.
31. Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Волова А.В., Яковлев Г.А. *Значение эндоскопической pH-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка. Пособие для врачей*. М.: РМАПО, 2005. 35 с.
32. Oomen A.G., Rompelberg C.J.M., Bruil M.A., Dobbe C.J.G., Pereboom D.P.K.H., Sips A.J.A.M. Development of an in vitro digestion model for estimating the bioaccessibility of soil contaminants. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2003. V. 44. P. 281–287.
33. Arnold J.G., Dubois A. In vitro studies of intragastric digestion. *Digestive disease and sciences*. 1983. V. 28. P. 737–741.
34. Hedren E., Diaz V., Svanberg U. Estimation of carotenoid accessibility from carrots determined by an in vitro digestion method. *European Journal of clinical Nutrition*. 2002. V. 56. P. 425–430.
35. Nagah A.M., Seal C.J. In vitro procedure to predict apparent antioxidant release from wholegrain foods measured using three different analytical methods. *Journal of the science of food and agriculture*. 2005. V. 85. P. 1177–1185.
36. Walsh K.R., Zhang Y.C., Vodovitz Y., Schwartz S.J., Failla M.L. Stability and bioaccessibility of isoflavones from soy bread during in vitro digestion. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003. V. 51. P. 4603–4609.
37. Molly K., Woestyne M.V., Verstraete W. Development of a 5-step multi-chamber reactor as a simulation of the human intestinal microbial ecosystem. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1993. V. 39. P. 254–258.
38. Cardot J.-M., Beyssac E., Alric M. In vitro-in vivo correlation: importance of dissolution in IVIVC. *Dissolution technologies*. 2007. V. 14. P. 15–19.
39. Kong F., Singh R.P. Modes of disintegration of solid foods in simulated gastric environment. *Food biophysics*. 2009. V. 4. P. 180–190.
40. Kong F., Singh R.P. Solid loss of carrots during simulated gastric digestion. *Food biophysics*. 2011. V. 6. P. 84–93.
41. Schulze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006. V. 18. P. 172–183.
42. Самура Б.А., Дралкин А.В. *Фармакокинетика*. Х.: Основа, 1996. 286 с.
43. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. *Фармакокинетика*. М.: Медицина, 1980. 432 с.
44. 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. V. 75. P. 151–162.
45. 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.
46. Xue Z., Ferrua M.J., Singh R.P. Computational fluid dynamics modeling of granular flow in human stomach. *Alimentos hoy*. 2012. V. 21. P. 3–14.
47. Dillard S., Krishnan S., Udaykumar H.S. Mechanics of flow and mixing at antroduodenal junction. *World J. Gastroenterol.* 2007. V. 13. P. 1365–1371.
48. 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. V. 5. P. 330–336.
49. Kong F., Singh R.P. Disintegration of solid foods in human stomach. *Journal of food science*. 2008. V. 73. P. 67–80.
50. 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. V. 271. P. 2587–2594.

51. Pal A., Brasseur J.G, Abrahamsson B. A stomach road or “Magenstrasse” for gastric emptying. *Journal of Biomechanics*. 2007. V. 40. P. 1202–1210.
52. 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.
53. Нигматулин Р.И. *Динамика многофазных сред*. Ч. 1. М: Наука, 1987. 464 с.
54. Schiller L., Naumann Z. A drag coefficient correlation. *Ver. Deutsh. Ing.* 1935. V. 77. P. 318.
55. Barequet G., Shapiro D., Tal A. Multilevel sensitive reconstruction of polyhedral surfaces from parallel slices. *The Visual Computer*. 2000. V. 16. P. 116–133.
56. Lobregt S., Viergever A. A discrete dynamic contour model. *IEEE transactions on medical imaging*. 1995. V. 14. P. 12–24.
57. Nedzvezd A., Lukashevich P., Ablameyko S., Deserno T. M., Lehmann. Reconstruction of 3D medical object shapes from 2D cross-sections. In: *Pattern recognition and information processing: proceedings of the tenth international conference*. Eds. Krasnoproshin V., Ablameyko S., Sadykhov R. 2009. P. 247–250.
58. Rohling R.N. *3D Freehand Ultrasound: Reconstruction and Spatial Compounding*: PhD Dissertation. University of Cambridge, 1998. 158 p.
59. Treece G.M. *Volume Measurement and Surface Visualisation in Sequential Freehand 3d Ultrasound*: PhD Dissertation. University of Cambridge, 2000. 172 p.
60. *Ansys fluent 12.0. Theory guide*. 2009.

Материал поступил в редакцию 12.08.2014, опубликован 28.01.2015.