УДК 616.37-002

Д.С. Тренин[1], А.В. Кульминский[2], И.Д. Тренин[3], М.А. Кульминский[3]

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ИНСУФФЛЯЦИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПРОТОК: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭНЗИМ-ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ ЗА СЧЁТ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ pH?

[1] ГБПОУ «Свердловский областной медицинский колледж», Новоуральский филиал, г. Новоуральск, Российская Федерация;
[2] ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Российская Федерация;
[3] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. ***Цель***: оценка возможности ингибирования панкреатических энзимов для терапии острого панкреатита посредством депрессии водородного показателя в ткани поджелудочной железы при эндоскопической инсуффляции двуокиси углерода в панкреатический проток. ***Метод***. Для диагностического режима инсуффляции выполнено численное моделирование диффузии CO_2 из протоковой системы с учётом её структурных характеристик, получены мгновенные распределения и осреднённые величины *pH* при разной продолжительности процесса, рассчитаны кинетические константы для трипсина и липазы. ***Результаты***. Показано, что водородный показатель в зоне диффузии монотонно понижается от 8,07 в ткани железы до 6,72 на внутренней поверхности заполненного CO_2 протока, а его значение, осреднённое по объёму этой зоны, варьирует в диапазоне от 7,16 до 7,44. Такое снижение *pH* несущественно изменяет активность липазы, но способно ингибировать протеолиз, катализируемый трипсином, на 28-46 и на 12-24% от исходного уровня для малых и больших концентраций субстрата соответственно. Рассчитано, что при десятисекундной инсуффляции углекислого газа с объёмным расходом ~ 1 мл/с радиус раскрытия диффузионного фронта не успеет достичь величины, сравнимой с толщиной стенки панкреатического протока, что не позволит замедлить её протеолитическую деструкцию. Замедление возможно при раскрытии диффузионного фронта надлежащей толщины в результате увеличения времени инсуффляции до ~ 1 мин. После прекращения такой инсуффляции и распространения фронта диффузии до анатомических границ железы ожидаемая величина *pH* в её ткани составит ~ 7,69-7,95, а прогнозируемое замедление протеолиза — на 4-15% при малой, и на 0-5% при большой концентрациях субстрата. Охват зоной диффузии анатомического объёма железы потребует пролонгирования инсуффляции до ~ 11-73 минут в зависимости от удельной поверхности системы протоков. ***Вывод***. Принципиальная возможность ингибирования панкреатических энзимов для терапии острого панкреатита посредством депрессии водородного показателя в ткани поджелудочной железы при эндоскопической инсуффляции двуокиси углерода в панкреатический проток подтверждена методом численного моделирования.

Ключевые слова: углекислый газ, эндоскопическая инсуффляция, острый панкреатит, аутолиз, *pH*, численное моделирование

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Тренин Дмитрий Станиславович
mdtrenin@bk.ru
Дата поступления 08.02.2021 г.
Образец цитирования:
Тренин Д.С., Кульминский А.В., Тренин И.Д., Кульминский М.А. Эндоскопическая инсуффляция

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

углекислого газа в панкреатический проток: возможно ли энзим-ингибирующее действие при остром панкреатите за счёт локальной депрессии pH? [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №2, с. 161–185, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

Введение

Острый панкреатит (ОП) — ургентное воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), проявляющееся абдоминальной болью и повышением активности панкреатических энзимов в крови [1]. В соответствии с клинической классификацией (Атланта, 1992), пересмотренной в 2012 г., выделяют три клинических формы ОП (лёгкую, среднюю и тяжёлую) и два патоморфологических типа (отёчный и некротизирующий) [2, 3]. Лёгкая форма, как правило, сопровождается интерстициальным отёком ПЖ, минимальной дисфункцией органов и сравнительно гладким выздоровлением, а тяжёлая, часто будучи проявлением панкреонекроза (ПН), протекает с нарушением функций органов и/или местными осложнениями (некроз с инфекцией, ложные кисты или абсцесс) [2]. Дегенеративные процессы развиваются у 15-20% больных ОП, присоединение инфекции имеет место в 30-70% случаев ПН [1, 2], который примерно у половины пациентов сопровождается синдромом системного воспалительного отклика (SIRS) и полиорга́нной недостаточностью [1].

В соответствии с ферментативной теорией патогенеза ОП основные морфологические, функциональные и клинические проявления этого заболевания объясняются местным и общим воздействием ферментов ПЖ [1, 2, 4-8, 9].

Проэнзимы ПЖ в норме локализованы в секреторных гранулах ацинарной клетки, отделены пространственно от ферментов лизосом благодаря функционированию в аппарате Гольджи маннозо-6-фосфат-рецепторного механизма сортинга [1, 8] и активируются на поверхности щёточной каёмки дуоденальных энтероцитов [7, 10, 11]. Сочетание нескольких этиологических факторов ОП приводит к гиперсекреторной активации ацинарной клетки (интраацинарной активации, ИА) и к её повреждению, за которым следует выход активированных или самоактивирующихся ферментов ПЖ в интерстициальную ткань [1, 2, 7, 8].

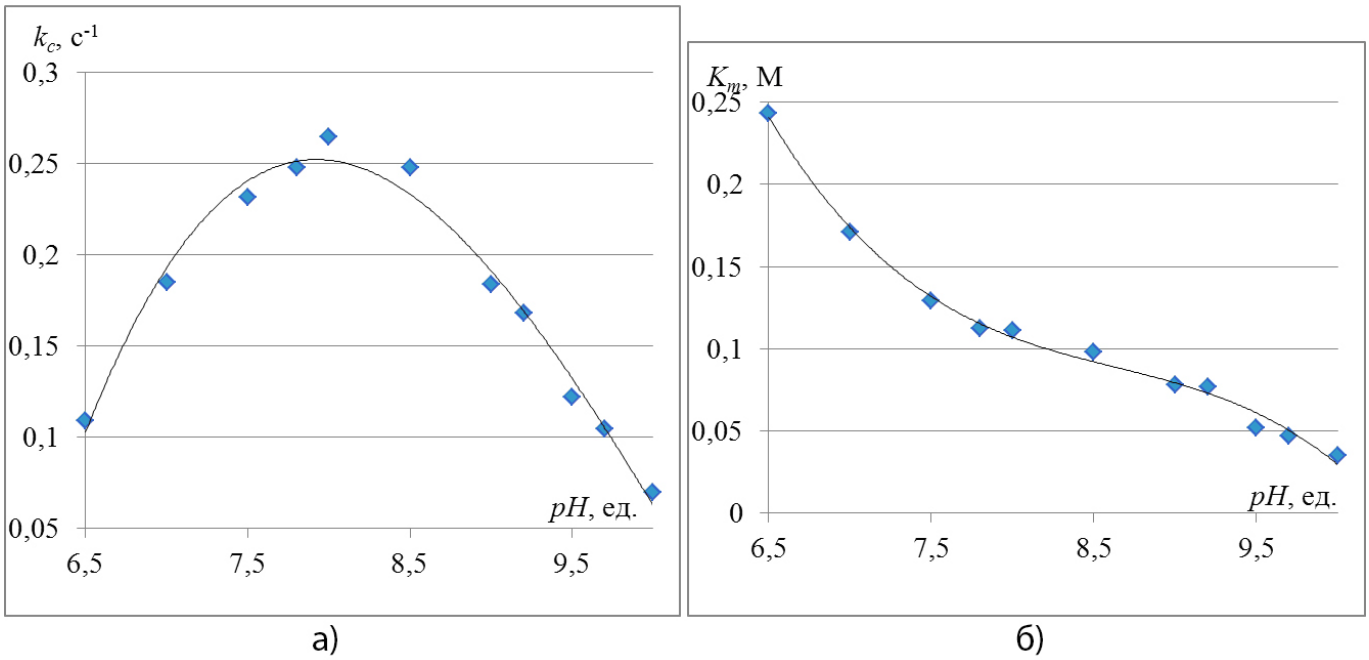


Рисунок 1 (а, б) Реакция гидролиза метилового эфира *N*-бензоил-*L*-аланина, катализируемая трипсином. Зависимости константы скорости а) и константы Михаэлиса б) от показателя *pH* [12].

До настоящего времени дискутируется вклад каждого из энзимов ПЖ в патогенез ОП, однако наиболее популярным выглядит мнение о ведущей роли панкреатического трипсина, который высвобождается в возрастающем количестве за счёт самоускорения ИА и перегрузки защитных механизмов ПЖ [1, 3, 6, 8, 9]. Активный трипсин активирует фосфолипазу A_2, химотрипсин, эластазу, карбоксипептидазу, коллагеназу, комплемент, калликреин-кининовую систему, факторы коагуляции и фибринолиза, запу-

ская тем самым самопереваривание, воспаление и деструкцию ткани [1-6].

Дальнейший протеолиз в силу каких-либо причин может быть лимитирован, и тогда патологический процесс, возможно, отграничится жировым некрозом ПЖ. В противном случае аутолиз распространяется по железе и в окружающие её ткани с расширением зоны демаркационного воспаления, протеолитического и геморрагического некроза [2].

Фармакологическое подавление панкреатической секреции для лечения ОП не оправдало возлагавшихся надежд [9]. Вместе с тем, поскольку активность трипсина максимальна при *pH* ~ 8,0 (рис. 1 а, [12]), и существенным образом зависит от этой величины, доступным способом ограничения протеолиза и улучшения клинического сценария ОП, как предполагается, может оказаться изменение водородного показателя в патобиохимическом очаге.

Внешнесекреторная функция ПЖ в норме допускает продукцию панкреатического сока (ПС) с *pH* от 7,1 до 8,2 [13, 14], либо от 7,5 до > 8,0 [10]. Нормальное значение водородного показателя крови укладывается в более узкие рамки — от 7,35 до 7,45 [13], поэтому абсолютные величины локального градиента *pH* в ткани ПЖ существенно превышают таковые в других органах. Буферные свойства ПС определяются бикарбонатной буферной системой [14], получающей бикарбонат из плазмы крови [13]. На текущий момент авторы не располагают источниками информации, свидетельствующими о накоплении бикарбоната в зоне энзимной аутоагрессии при ОП. Вероятно, это объясняется сугубо методическими трудностями определения показателя *pH in situ et in vivo*. Тем не менее, уместно допустить, что общий метаболический ацидоз (ОМА), развивающийся при тяжёлых формах ПН [15], может быть связан, по крайней мере частично, с накачкой бикарбоната в патобиохимический очаг. Чем больше бикарбоната накапливается в этом очаге, тем выше локальный показатель *pH*, активность трипсина, и тем глубже ОМА.

В этой связи, единственным приемлемым ацидифицирующим, то есть понижающим pH, агентом с возможностью адресной (таргетной) доставки в зону энзимной аутоагрессии при ОП является углекислый газ (двуокись углерода, CO_2).

При проведении инвазивных эндоскопических исследований CO_2 находит применение в качестве удачной альтернативы атмосферному воздуху, вдуваемому в полости и протоки [16-20]. Использование этого газа при лапароскопии [17, 18], колоноскопии [16, 17], холангиоскопии (ХС) [19] и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) [17, 20] стало реальностью, количество работ о преимуществах CO_2 непрерывно увеличивается.

Поскольку двуокись углерода абсорбируется тканями приблизительно в 160 раз быстрее азота [16], её инсуффляция ассоциируется с существенно мéньшими болезненностью и вздутием в периоде после завершения эндоскопических и лапароскопических процедур в сравнении с таковыми при использовании воздуха [16, 17, 20]. Наиболее явно достоинства CO_2 проявляются в условиях длительных манипуляций с высоким риском перфорации и газовой эмболии [16, 19, 20], например, при ЭРХПГ и ХС.

ЭРХПГ предполагает ретроградное введение контрастного вещества через ампулу Фатера [17, 18] при вдувании воздуха или двуокиси углерода в просвет двенадцатиперстной кишки для обеспечения обзора и оперативного пространства [17]. В одноцентровом, проспективном, рандомизованном исследовании с двойным слепым контролем [20] было найдено, что частота постманипуляционного панкреатита в группе пациентов, которым вводили CO_2, была ниже таковой для группы с воздушной инсуффляцией. Вместе с тем, указанное отличие не дотягивало до статистической достоверности (P=0,056). Вероятной причиной снижения частоты панкреатита названо уменьшение папиллярного отёка и давления внутри панкреатического протока на фоне применения CO_2. Выводы авторов [20] согласуются с данными мета-анализа пяти рандомизованных контролируемых испытаний [17].

Ретроградное введение рентгенконтрастных средств в желчный (ЖП) и/или панкреатический проток (ПП) при ЭРХПГ иногда сопровождается побочными реакциями, несмотря на премедикацию и разработку фармацевтических композиций с низкой осмолярностью. С появлением новых возможностей визуализации, предоставляемых, например, трёхмерной мультидетекторной компьютерной виртуальной панкреато- и холангиопанкреатографией (3D-МДКВПГ, 3D-МДКВХПГ), углекислый газ рассматривается как приемлемая альтернатива йодсодержащим контрастам, поскольку обладает малой вязкостью, не является нефротоксичным и быстро выводится. У более чем 100 пациентов после выполненных интрабилиарных и интрапанкреатических инсуффляций углекислого газа отсутствовали какие-либо болевые ощущения, структурные повреждения, а также проявления панкреатита, холангита, или печё-

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

ночной дисфункции [18].

Целью предлагаемой работы явилась расчётно-теоретическая оценка принципиальной возможности замедления энзимной аутоагрессии при ОП в результате локального снижения водородного показателя в ткани ПЖ, вызванного эндоскопической инсуффляцией двуокиси углерода в ПП.

Для достижения поставленной цели была решена задача заполнения осесимметричного диффузионного профиля в допущении одномерной радиальной диффузии CO_2 из протоковой системы ПЖ, на основании чего рассчитаны распределения величины *pH* и кинетических констант трипсина и липазы.

Материалы и методы

В разработанной формализованной модели диффузии инсуффлируемой двуокиси углерода использовали данные о структуре протоковой системы ПЖ, включающей в себя протоки I-VII порядков [21, 22]. Согласно [22] в 72,2% случаев ПП начинается непосредственно у кончика хвоста ПЖ, проходя затем в её теле и головке. Длина ПП колеблется от 14 до 19 см (9-26 см, в среднем ~ 20 см), диаметр в области тела 1,4-2,6 мм. ПП формируется из слияния протоков I порядка (ППП) диаметром до 0,8 мм (0,3-0,7 мм) и длиной 1-1,8 см, которые, в свою очередь образуются от слияния протоков II-IV порядков. На своём протяжении ПП принимает от 22 до 74 ППП, впадающих на расстоянии 3-6 мм друг от друга (рассыпной тип строения, встречающийся у 50%). ППП служат для отведения секрета из целой отдельной дольки.

В вычислительном эксперименте в качестве опорных характеристик заполнения протоковой системы ПЖ использовались величины, следуя которым в методе 3D-МДКВПГ была достигнута абсолютная (100%) и высокая (83,3%) степени визуализации ПП и ППП соответственно, а именно: суммарный объём двуокиси углерода 10–20 мл, вводимый с объёмным расходом ~ 1 мл/с под избыточным давлением ΔP, не превышающим 5 мм. водного столба (≤49,05 Па) [18]. Поскольку заявленная авторами [18] величина ΔP весьма мала в сравнении с результатами более ранней оценки внутрипротокового (от 100 до 330, и даже до 770 мм. в. ст., [23]) и внутрибрюшного (от 200 до 250 мм. в. ст., [9]) давления, избыточное давление инсуффляции рассчитывали как равновесное капиллярное по формуле

$$\Delta P\left(r_{пр};T\right)\approx\frac{2\cdot\sigma_{H_2O}\left(T\right)}{r_{пр}}\cdot\cos\theta, \quad (1)$$

где $\sigma_{H_2O}\left(T\right)$ ≈ 0,07 н/м — поверхностное натяжение воды при абсолютной температуре тела $T \approx 310$ К [24], $\theta \approx 0$ рад — краевой угол смачивания и $r_{пр} \in [1{,}5\cdot10^{-4}; 3{,}5\cdot10^{-4}]$ м — радиус ППП [22]. Полученные значения составили 95,1 и 40,8 мм в. ст. соответственно.

Для построения модели в рассмотрение ввели формализованную протоковую структуру, отображающую часть системы протоков ПЖ рассыпного типа [22], контрастируемую CO2 [18]. Эта структура предполагалась выполненной из цилиндрического ПП и совокупности из $n_{пр} \in [22; 74]$ цилиндрических ППП-ответвлений с осями, ориентированными в направлениях нормалей к поверхности ПП (рис. 2).

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

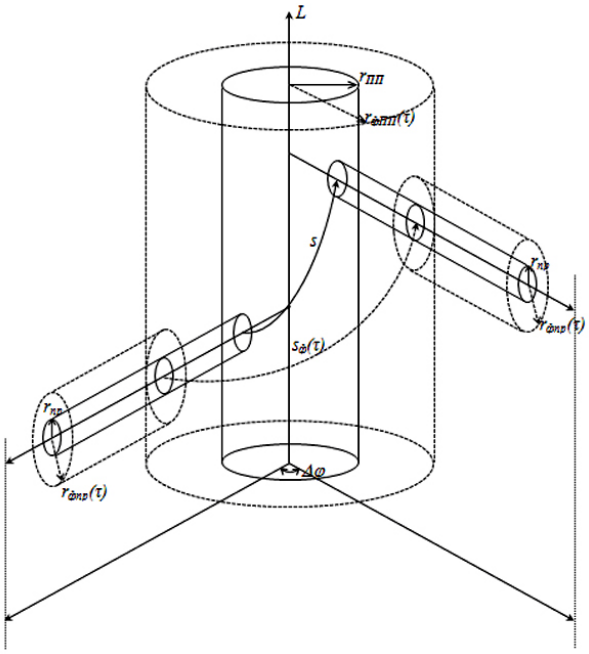


Рисунок 2. Элемент формализованной заполняемой CO_2 части системы протоков ПЖ рассыпного типа [18, 22]

Сплошными линиями показаны протоки, пунктирными — цилиндрические диффузионные фронты

Величины длины и радиуса ПП вводились как соответствующие средним ($l_{ПП}$ = 200 мм, $r_{ПП}$ = 1 мм), значения длин и радиусов ППП задавали в пределах $l_{пр}$ ϵ [10; 18] мм и $r_{пр}$ ϵ [0,15; 0,35] мм [22]. Кроме того, приняли, что геометрические центры устьев ППП располагаются на винтовой линии с шагом

$$h = \frac{2 \cdot \pi \cdot r_{ПП}}{\sqrt{\left(\frac{s \cdot n_{пр}}{l_{ПП}}\right)^2 - 1}}, \quad (2)$$

на расстоянии s, мм друг от друга [25]. В этом случае проекция угла между ними на плоскость поперечного сечения ПП $\Delta\varphi$ ϵ]0; π[рад, описывается выражением

$$\Delta\varphi = \frac{1}{r_{ПП}} \cdot \sqrt{s^2 - \left(\frac{l_{ПП}}{n_{пр}}\right)^2}. \quad (2а)$$

Окончания протоков считали полусферическими. Можно видеть, что вместимость такой протоковой структуры $V_{ППпр}$, мкл (мл) не превышает 1 мл (660-920 мкл).

$$V_{ППпр} \approx \pi \cdot \left[r_{ПП}^2 \cdot \left(l_{ПП} + \frac{2}{3} \cdot r_{ПП} \right) + n_{пр} \cdot r_{пр}^2 \cdot \left(l_{пр} + \frac{2}{3} \cdot r_{пр} \right) \right], \quad (2б)$$

Поджелудочную железу на данном этапе для простоты считали тканевым цилиндром с радиусом $r_{ПЖ} \approx r_{ПП} + l_{пр} + r_{пр} + \delta$, и длиной $l_{ПЖ} \approx l_{ПП} + r_{ПП} + \delta$, δ ≈ 1 мм. Объём ткани такой железы $V_{ткПЖ}$, мкл (мл)

$$V_{ткПЖ} \approx \pi \cdot r_{ПЖ}^2 \cdot l_{ПЖ} - V_{ППпр}, \quad (2в)$$

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

варьирует в пределах от 96 до 257 мл, а удельная поверхность

$s_{V_{ППпр}}, \frac{мм^2}{мкл} = мм^{-1},$, протоковой структуры (рис. 2)

$$s_{V_{ППпр}} \approx \frac{\pi}{V_{ткПЖ}} \cdot \left[2 \cdot r_{ПП} \cdot \left(l_{ПП} + r_{ПП}\right) + n_{пр} \cdot r_{пр} \cdot \left(2 \cdot l_{пр} + r_{пр}\right)\right], \quad (2г)$$

- в пределах от $6{,}372 \cdot 10^{-3}$ мм$^{-1}$ до $3{,}045 \cdot 10^{-2}$ мм$^{-1}$.

Также были приняты следующие допущения:

1. Массоперенос углекислого газа из протоков в ткань ПЖ контролируется диффузией;

2. Поскольку время заполнения ПП и ППП при рекомендованном [18] объёмном расходе CO_2 $q_{V_{CO_2}} \approx 1 \frac{мл}{с}$ не превышает 1 с, разность радиусов раскрытия диффузионного фронта (ДФ) вокруг начала и устья каждого из элементов протоковой структуры пренебрежима;

3. Часть инсуффлируемой CO_2 диффундирует в неподвижной сплошной среде (тканевой жидкости) с эффективным коэффициентом диффузии $D \approx 3{,}2256 \cdot 10^{-3} \frac{мм^2}{с}$, значение которого рассчитывается по формуле

$$D(T) \approx a_{D_0} + a_{D_1} \cdot (T - 273{,}16) + a_{D_2} \cdot (T - 273{,}16)^2 + a_{D_3} \cdot (T - 273{,}16)^3, \quad (3)$$

полученной в результате аппроксимации данных [26] для воды (таблица 1).

Таблица 1

Значения коэффициентов регрессионной зависимости (3)

$a_{D_3}, \frac{мм^2}{с \cdot К^3}$	$a_{D_2}, \frac{мм^2}{с \cdot К^2}$	$a_{D_1}, \frac{мм^2}{с \cdot К}$	$a_{D_0}, \frac{мм^2}{с}$
$1{,}107 \cdot 10^{-7}$	$-5{,}42 \cdot 10^{-6}$	$1{,}151333 \cdot 10^{-4}$	$7{,}8 \cdot 10^{-4}$

4. В тканевой жидкости стенки заполненного двуокисью углерода протока с радиусом $r_0 \in \{r_{ПП}; r_{пр}\}$ мгновенно достигается равновесная молярная концентрация насыщения, величина которой может быть вычислена по формуле

$$c_{\nu_{VCO_2}}(r_0; T; P) = \rho_{H_2O}(T) \cdot c_{\nu_{mPCO_2}}(T) \cdot P, \quad (4)$$

где $P \approx 101325 + \Delta P\ (r_{пр};\ T) \in \{101725;\ 102258\}$ Па — абсолютное давление инсуффляции, $\rho_{H_2O}(T), \frac{г}{мл}, \left(\frac{кг}{л}\right)$ и $c_{\nu_{mPCO_2}}(T), \frac{моль}{кг \cdot Па}$ — соответственно плотность воды и мольно-массовая растворимость CO_2 при абсолютной температуре тела, ((4а), (4б), таблицы 2, 3) [26, 27];

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

$$\rho_{H_2O}(T) \approx a_{H_2O_0} - a_{H_2O_1} \cdot (T - 273{,}16) - a_{H_2O_2} \cdot (T - 273{,}16)^2 \quad (4а)$$

$$c_{\nu_{mPCO_2}}(T) \approx A_{c_{\nu CO_2}} \cdot e^{\frac{a_{c^1_{\nu CO_2}}}{T} + \frac{a_{c^2_{\nu CO_2}}}{T^2}} \quad (4б)$$

Выражение (4б) получено при аппроксимации линеаризованных данных [26] для водного раствора.

Таблица 2

Значения коэффициентов $a_{H_2O_i}$ выражения (4а) [27]

$a_{H_2O_2}$, $\frac{\text{г}}{\text{мл} \cdot \text{К}^2}$, $\left(\frac{\text{кг}}{\text{л} \cdot \text{К}^2}\right)$	$a_{H_2O_1}$, $\frac{\text{г}}{\text{мл} \cdot \text{К}}$, $\left(\frac{\text{кг}}{\text{л} \cdot \text{К}}\right)$	$a_{H_2O_0}$, $\frac{\text{г}}{\text{мл}}$, $\left(\frac{\text{кг}}{\text{л}}\right)$
$3{,}55 \cdot 10^{-6}$	$6{,}2 \cdot 10^{-5}$	1

5. Осевые компоненты диффузионных потоков CO_2 в диффузионных зонах (ДЗ) ПП и ППП малы в сравнении с радиальными, поэтому на данном этапе процесс рассматривали как одномерный и квазистационарный. В этой связи в пределах поперечного сечения цилиндрического ДФ мгновенное распределение молярной концентрации углекислого газа в тканевой жидкости ПЖ $c_{\nu_{VCO_2}}(r;\tau)$, $\frac{\text{моль}}{\text{л}}$ по радиусу *r* задаётся уравнением

$$c_{\nu_{VCO_2}}(r;\tau) \approx \frac{c_{\nu_{VCO_2}}(r_0) \cdot ln\frac{r_{\phi_{цил}}(\tau)}{r} + c_{\nu_{VCO_2}}\left[r_{\phi_{цил}}(\tau)\right] \cdot ln\frac{r}{r_0}}{ln\frac{r_{\phi_{цил}}(\tau)}{r_0}} \quad (5)$$

Где $r_{\phi_{цил}}(\tau)$, мм — радиус раскрытия цилиндрического ДФ, τ, с — время, $c_{\nu_{VCO_2}}\left[r_{\phi_{цил}}(\tau)\right] = c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}}$, моль/л — фоновая молярная концентрация CO_2 на внешней границе ДФ [28]. Величину $c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}}$ полагали равной средней молярности углекислого газа в ПС, $r_{\phi_{цил}}(\tau) \approx 1{,}1381 \cdot 10^{-3}$ моль/л, полученной на основании данных [14];

Таблица 3

Значения коэффициентов функции (4б) и статистических параметров качества аппроксимации линеаризованных данных [26]

$a_{c^2_{\nu CO_2}}$, К^2	$a_{c^1_{\nu CO_2}}$, К	$A_{c_{\nu CO_2}}$, $\frac{\text{моль}}{\text{кг} \cdot \text{Па}}$	*R^2	**F
$1{,}192 \cdot 10^6$	$-5{,}677 \cdot 10^3$	$9{,}315 \cdot 10^{-5}$	0,998	1614,77

* — квадрат коэффициента корреляции табличных и расчётных значений

** — критерий Фишера

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

В полушаровидных ДЗ вокруг менисков, ограничивающих просветы протоков, мгновенное распределение молярной концентрации углекислого газа в тканевой жидкости ПЖ по радиусу описывается выражением [28]

$$c_{\nu_{VCO_2}}(r;\tau) \approx \frac{c_{\nu_{VCO_2}}(r_0)\cdot r_0\cdot\left[r_{\phi_м}(\tau)-r\right]+c_{\nu_{VCO_2}}\left[r_{\phi_м}(\tau)\right]\cdot r_{\phi_м}(\tau)\cdot(r-r_0)}{r\cdot\left[r_{\phi_м}(\tau)-r_0\right]} \quad (5а)$$

где также $c_{\nu_{VCO_2}}\left[r_{\phi_м}(\tau)\right]= c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}}$.

6. Буферные свойства тканевой жидкости ПЖ, в которой диффундирует CO_2, близки к таковым для ПС и в основном определяются бикарбонатной буферной системой [14]. Поэтому мгновенные распределения водородного показателя *pH* (*r; τ*), ед., по радиусу r в ткани ПЖ вокруг протоков и менисков рассчитываются по формуле

$$pH(r;\tau) \approx pK_1 - lg\frac{c_{\nu_{VCO_2}}(r;\tau)}{c_{\nu_{VHCO_3^-}}} \quad (6)$$

в которой K_1, моль/л — кажущаяся константа ионизации угольной кислоты по первой ступени, $pK_1 = -lgK_1 \approx 6{,}1$— величина, введённая для ПС, и $c_{\nu_{VHCO_3^-}} \approx 0{,}1065$ моль/л — средняя молярность гидрокарбоната в ПС согласно [14];

7. Зависимости от *pH* константы скорости $k_{c_{mp}}$, c^{-1}, и Михаэлиса $K_{m_{mp}}$, моль/л (М), для протеолиза, катализируемого трипсином (рис. 1), удовлетворяют выражениям

$$k_{c_{mp}}(r;\tau) \approx 10^{a_{kc0_{mp}}+a_{kc1_{mp}}\cdot pH(r;\tau)+a_{kc2_{mp}}\cdot pH^2(r;\tau)-2} \quad (7)$$

$$K_{m_{mp}}(r;\tau) \approx 10^{-a_{Km0_{mp}}-a_{Km1_{mp}}\cdot pH(r;\tau)-a_{Km2_{mp}}\cdot pH^2(r;\tau)-a_{Km3_{mp}}\cdot pH^3(r;\tau)} \quad (7а)$$

с коэффициентами $a_{k_{ci_{mp}}}$, $a_{K_{mi_{mp}}}$ (таблицы 4, 5), полученными при полиномиальной аппроксимации линеаризованных данных [12];

8. Зависимости от pH константы скорости $k_{c_{лип}}$, $с^{-1}$, и отношения констант скорости и Михаэлиса $\iota_{лип} = \frac{k_{c_{лип}}}{K_{m_{лип}}}$, $М^{-1}\bullet с^{-1}$, для липолиза, катализируемого липазой (рис. 3), согласно [29] имеют вид

$$k_{c_{лип}}(r;\tau) \approx \frac{k_{c0_{лип}}}{1+10^{pK_{kc1_{лип}}+pK_{kc2_{лип}}-2\cdot pH(r;\tau)}+10^{pK_{kc2_{лип}}-pH(r;\tau)}+10^{pH(r;\tau)-pK_{kc3_{лип}}}} \quad (8)$$

$$\iota_{лип}(r;\tau) \approx \frac{\iota_{0_{лип}}}{1+10^{pK_{\iota_{1_{лип}}}+pK_{\iota_{2_{лип}}}+pK_{\iota_{3_{лип}}}-3\cdot pH(r;\tau)}+10^{pK_{\iota_{2_{лип}}}+pK_{\iota_{3_{лип}}}-2\cdot pH(r;\tau)}+10^{pK_{\iota_{3_{лип}}}-pH(r;\tau)}+10^{pH(r;\tau)-pK_{\iota_{4_{лип}}}}} \quad (8а)$$

с коэффициентами $k_{c0_{лип}}$, $\iota_{0_{лип}}$, $pK_{k_{cj_{лип}}}$, $pK_{\iota_{j_{лип}}}$ (таблицы 6, 7).

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

В контексте допущения об одномерности и квазистационарности было показано, что зависимость радиуса $r_{\phi_{цил}}(\tau)$ раскрытия цилиндрического ДФ от времени τ описывается формулой

$$r^2_{\phi_{цил}}(\tau)\cdot ln\frac{r_{\phi_{цил}}(\tau)}{r_0}-\frac{r^2_{\phi_{цил}}(\tau)-r_0^2}{2}\approx 2\cdot D\cdot\left(\frac{c_{\nu_{VCO_2}}(r_0)}{c_{\nu_{V\Phi_{CO_2}}}}-1\right)\cdot\tau \qquad (9)$$

в то время как для сферического ДФ аналогичная зависимость задаётся уравнением

$$\frac{r^2_{\phi_м}(\tau)}{3}\cdot\left(\frac{2\cdot r_{\phi_м}(\tau)}{r_0}-3\right)+\frac{r_0^2}{3}\approx 2\cdot D\cdot\left(\frac{c_{\nu_{VCO_2}}(r_0)}{c_{\nu_{V\Phi_{CO_2}}}}-1\right) \qquad (9а)$$

Оба уравнения решаются численно относительно $r_\phi(\tau)$ для фиксированных τ.

Таблица 4

Функция (7): значения коэффициентов $a_{k_{ci_{mp}}}$, водородного показателя в максимуме и статистических параметров качества аппроксимации линеаризованных данных [12]

В безразмерных единицах

$a_{k_{c2_{mp}}}$	$a_{k_{c1_{mp}}}$	$a_{k_{c0_{mp}}}$	R^2	F
-0,1515	2,4417	-8,4206	0,996	924,12
Показатель *pH* в максимуме $k_{c_{mp}}$				8,06

Таблица 5

Функция (7а): Значения коэффициентов $a_{K_{mi_{mp}}}$, водородного показателя в максимуме $\frac{k_{c_{mp}}}{K_{m_{mp}}}$ и статистических параметров качества аппроксимации линеаризованных данных [12]

В безразмерных единицах

$a_{K_{m3_{mp}}}$	$a_{K_{m2_{mp}}}$	$a_{K_{m1_{mp}}}$	$a_{K_{m0_{mp}}}$	R^2	F
0,040066	-0,974338	8,017999	-21,3446	0,994	358,98
Показатель *pH* в максимуме $\frac{k_{c_{mp}}}{K_{m_{mp}}}$					8,52

Кроме того, были получены выражения:

– для расчёта тканевой концентрации CO_2 $\left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{\phi_{цил}}(\tau)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ}(\tau)}$, $\frac{моль}{л}$, осреднённой по площади $S_{ДЗ}(\tau)$ поперечного сечения цилиндрической ДЗ вокруг соответствующего протока

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

$$\left\langle c_{v_{VCO_2}}\left(r_{\phi_{цил}}(\tau)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ}(\tau)} \approx \frac{c_{v_{VCO_2}}(r_0) - c_{v_{V\Phi_{CO_2}}}}{2 \cdot ln\frac{r_{\phi_{цил}}(\tau)}{r}} - \frac{c_{v_{VCO_2}}(r_0)\cdot r_0^2 - c_{v_{V\Phi_C}}}{r_{\phi_{цил}}^2(\tau) - r}$$ (10)

— для вычисления тканевой концентрации CO_2 $\left\langle c_{v_{VCO_2}}\left(r_{\phi_м}(\tau)\right)\right\rangle_{V_{мДЗ}(\tau)}$, $\frac{моль}{л}$, осреднённой по объёму $V_{мДЗ}(\tau)$ полушаровидной ДЗ вокруг соответствующего мениска

$$\left\langle c_{v_{VCO_2}}\left(r_{\phi_м}(\tau)\right)\right\rangle_{V_{мДЗ}(\tau)} \approx \frac{r_{\phi_м}^3(\tau)\cdot\left(r_0\cdot c_{v_{VCO_2}}(r_0) + 2\cdot r_{\phi_м}(\tau)\cdot c_{v_{V\Phi_{CO_2}}} - 3\cdot r_0\cdot c_{v_{V\Phi_{CO_2}}}\right)}{2\cdot\left(r_{\phi_м}^3(\tau) - r_0^3\right)\cdot\left(r_{\phi_м}(\tau) - r_0\right)} +$$
$$+ \frac{r_0^3\cdot\left(2\cdot r_0\cdot c_{v_{VCO_2}}(r_0) + r_{\phi_м}(\tau)\cdot c_{v_{V\Phi_{CO_2}}} - 3\cdot r_{\phi_м}(\tau)\cdot c_{v_{VCO_2}}(r_0)\right)}{2\cdot\left(r_{\phi_м}^3(\tau) - r_0^3\right)\cdot\left(r_{\phi_м}(\tau) - r_0\right)}$$ (10a)

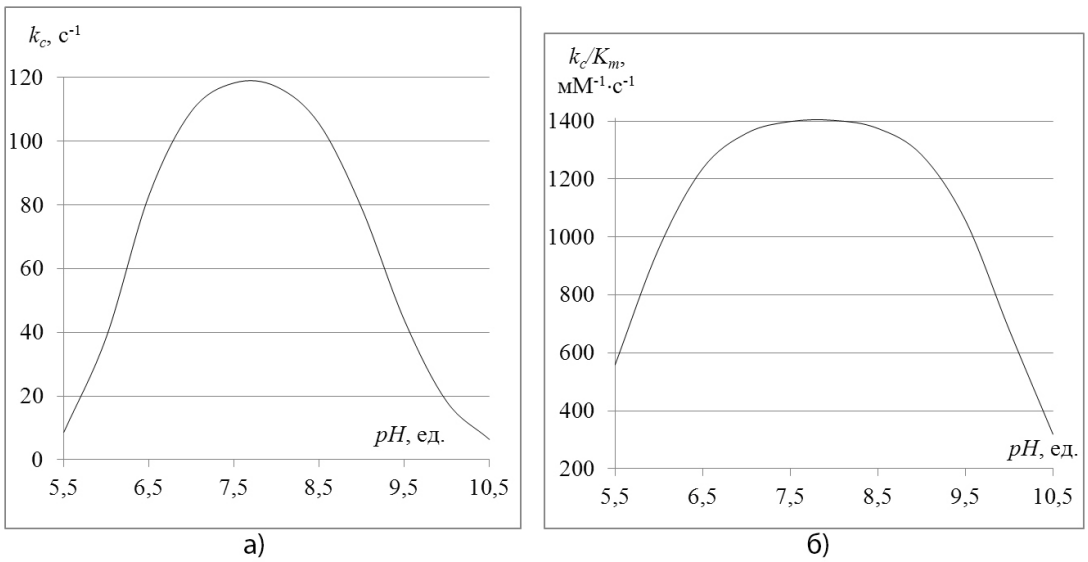
— для оценки объёмных долей $\alpha_V(\tau)$, безразм., в ткани ПЖ, соответствующих ДЗ:

● вокруг цилиндрической части ПП:

$$\alpha_{V_{цилПП}}(\tau) \approx \frac{\pi}{V_{ткПЖ}}\cdot\left\{\left[r_{\phi_{цилПП}}^2(\tau) - r_{ПП}^2\right]\cdot l_{ПП} - n_{пр}\cdot r_{пр}^2\cdot\left[r_{\phi_{цилПП}}(\tau) - r_{ПП}\right]\right\};$$ (11)

● вокруг мениска ПП:

$$\alpha_{V_{мПП}}(\tau) \approx \frac{2\cdot\pi}{3\cdot V_{ткПЖ}}\cdot\left[r_{\phi_{мПП}}^3(\tau) - r_{ПП}^3\right]$$ (11a)



а) б)

Рисунок 3. (а, б) Реакция гидролиза паранитрофенил-лаурата, катализируемая липазой. Зависимости констант кинетики Михаэлиса-Ментен от показателя *pH* [29].

а) — зависимость константы скорости реакции;

б) — зависимость отношения констант скорости и Михаэлиса

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Таблица 6

Функция (8): значения коэффициентов $c_{\nu_{VHCO_3^-}}$ и водородного показателя в максимуме [29]

$k_{c0_{лип}}$, с$^{-1}$	$pK_{k_{c1_{лип}}}$, безразм.	$pK_{k_{c}2_{лип}}$, безразм.	$pK_{k_{c}3_{лип}}$, безразм.
125,5	5,85	6,12	9,23
Показатель *pH* в максимуме $k_{c_{лип}}$			7,68

Таблица 7

Функция (8а): значения коэффициентов $\iota_{0_{лип}}$, $pK_{\iota_{j_{лип}}}$ и водородного показателя в максимуме [29]

$\iota_{0_{лип}}$, М$^{-1}$•с$^{-1}$	$pK_{\iota_{1_{лип}}}$, безразм.	$pK_{\iota_{2_{лип}}}$, безразм.	$pK_{\iota_{3_{лип}}}$, безразм.	$pK_{\iota_{4_{лип}}}$, безразм.
1424440,43	2,21	3,86	5,68	9,96
Показатель *pH* в максимуме $l_{лип}$				7,82

● вокруг цилиндрической части ППП

$$\alpha_{V_{цилпр}}(\tau) \approx \frac{\pi}{V_{ткПЖ}} \cdot n_{пр} \cdot \left[r^2_{ф_{цилпр}}(\tau) - r^2_{пр}\right] \cdot \left[l_{пр} - r_{ф_{цилПП}}(\tau) + r_{ПП}\right] \quad (11б)$$

в том числе оказывающейся включённой в ДЗ ПП:

$$\alpha_{V_{цилпр \cap ПП}}(\tau) \approx \frac{\pi}{V_{ткПЖ}} \cdot n_{пр} \cdot \int_{r_{ПП}}^{r_{ф_{цилПП}}(\tau)} \left[r^2_{ф_{цилпр}}(\wp) - r^2_{пр}\right] \cdot d\wp \quad (11в)$$

● вокруг мениска ППП:

$$\alpha_{V_{мпр}}(\tau) \approx \frac{2 \cdot \pi}{3 \cdot V_{ткПЖ}} \cdot n_{пр} \cdot \left[r^3_{ф_{мпр}}(\tau) - r^3_{пр}\right] \quad (11г)$$

● вокруг формализованной протоковой структуры:

$$\alpha_V(\tau) \approx \alpha_{V_{цилПП}}(\tau) + \alpha_{V_{мПП}}(\tau) + \alpha_{V_{цилпр}}(\tau) + \alpha_{V_{цилпр \cap ПП}}(\tau) + \alpha_{V_{мпр}}(\tau); \quad (11д)$$

— для расчёта тканевой концентрации $\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ_{цилпр \cap ПП}}(\tau)$ углекислого газа, осреднённой по объёму ДЗ ППП, включённому в ДЗ ПП:

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

$$\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ_{цилпр\cap ПП}}(\tau) \approx \frac{\int_{r_{ПП}}^{r_{ф_{цилПП}}(\tau)} \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_{цилпр}}(\wp)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ}(\wp)} \cdot \left[r^2_{ф_{цилпр}}(\wp) - r^2_{пр}\right] \cdot d\wp}{\int_{r_{ПП}}^{r_{ф_{цилПП}}(\tau)} \left[r^2_{ф_{цилпр}}(\wp) - r^2_{пр}\right] \cdot d\wp} \quad (12)$$

— для нахождения тканевой концентрации $\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ}(\tau)$ углекислого газа, осреднённой по всей ДЗ

$$\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ}(\tau) \approx \frac{\alpha_{V_{цилПП}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_{цил}}(\tau)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ_{ПП}}(\tau)} + \alpha_{V_{мПП}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_м}(\tau)\right)\right\rangle_{V_{мДЗ_{ПП}}(\tau)}}{\alpha_V(\tau)} +$$
$$+ \frac{\alpha_{V_{цилпр}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_{цил}}(\tau)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ_{пр}}(\tau)} + \alpha_{V_{мпр}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_м}(\tau)\right)\right\rangle_{V_{мДЗ_{пр}}(\tau)}}{\alpha_V(\tau)} +$$
$$+ \frac{\alpha_{V_{цилпр\cap ПП}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ_{цилпр\cap ПП}}(\tau)}{\alpha_V(\tau)}; \quad (12а)$$

— для отыскания средней концентрации CO_2, $\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ПЖ\infty}(\tau)$ которая может быть достигнута в объёме ткани ПЖ при распространении ДФ до анатомических границ органа после прекращения инсуфляции с длительностью τ

$$\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ПЖ\infty}(\tau) \approx \frac{10^{-3} \cdot P}{R \cdot T} \cdot \frac{V_{ППпр}}{V_{тклПЖ}} + c_{\nu_{Vф_{CO_2}}} \cdot \left[1 - \alpha_{V_{цилПП}}(\tau) - \alpha_{V_{мПП}}(\tau) - \alpha_{V_{цилпр}}(\tau) - \alpha_{V_{мпр}}(\tau) - \alpha_{V_{цилпр\cap ПП}}(\tau)\right] +$$
$$+ \alpha_{V_{цилПП}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_{цил}}(\tau)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ_{ПП}}(\tau)} + \alpha_{V_{мПП}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_м}(\tau)\right)\right\rangle_{V_{мДЗ_{ПП}}(\tau)} +$$
$$+ \alpha_{V_{цилпр}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_{цил}}(\tau)\right)\right\rangle_{S_{ДЗ_{пр}}(\tau)} + \alpha_{V_{мпр}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}}\left(r_{ф_м}(\tau)\right)\right\rangle_{V_{мДЗ_{пр}}(\tau)} +$$
$$+ \alpha_{V_{цилпр\cap ПП}}(\tau) \cdot \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ_{цилпр\cap ПП}}(\tau), \quad (13)$$

где R = 8,31441 Дж/моль · K — универсальная газовая постоянная [24] и 10^{-3} м^3/л — переводной коэффициент;

— для расчёта распределённого в ДЗ объёма углекислого газа $V_{CO_{2ДЗ}}(\tau)$, мл

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

$$V_{CO_{2ДЗ}}(\tau) \approx \frac{R \cdot T}{P} \cdot V_{ткПЖ} \cdot \alpha_{V_{цилПП}}(\tau) \cdot \left\{ \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \left(r_{ф_{цил}}(\tau) \right) \right\rangle_{S_{ДЗ_{ПП}}(\tau)} - c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}} \right\} +$$
$$+ \frac{R \cdot T}{P} \cdot V_{ткПЖ} \cdot \alpha_{V_{мПП}}(\tau) \cdot \left\{ \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \left(r_{ф_м}(\tau) \right) \right\rangle_{V_{мДЗ_{ПП}}(\tau)} - c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}} \right\} +$$
$$+ \frac{R \cdot T}{P} \cdot V_{ткПЖ} \cdot \alpha_{V_{цилпр}}(\tau) \cdot \left\{ \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \left(r_{ф_{цил}}(\tau) \right) \right\rangle_{S_{ДЗ_{пр}}(\tau)} - c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}} \right\} +$$
$$+ \frac{R \cdot T}{P} \cdot V_{ткПЖ} \cdot \alpha_{V_{мпр}}(\tau) \cdot \left\{ \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \left(r_{ф_м}(\tau) \right) \right\rangle_{V_{мДЗ_{пр}}(\tau)} - c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}} \right\} +$$
$$+ \frac{R \cdot T}{P} \cdot V_{ткПЖ} \cdot \alpha_{V_{цилпр \cap ПП}}(\tau) \cdot \left\{ \left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ_{цилпр \cap ПП}}(\tau) - c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}} \right\}. \quad (14)$$

Значения водородного показателя $p_{Нф}$, $pH\ (r;\ \tau)$, $p_{НДЗ}\ (\tau)$ и $pH_{ПЖ\infty}(\tau)$, соответствующие концентрациям $c_{\nu_{V\phi_{CO_2}}}$, $c_{\nu_{VCO_2}}(r;\tau)$, $\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ДЗ}(\tau)$ и $\left\langle c_{\nu_{VCO_2}} \right\rangle_{ПЖ\infty}(\tau)$, вычисляли по формуле (6). Подстановкой полученных величин в (7), (7а), (8) и (8а) получали значения констант ферментативной кинетики Михаэлиса- Ментен. Для оценки энзим-ингибирующего действия рассчитывали:

— индексы ингибирования активности трипсина $\kappa_{тр}$ и липазы $\kappa_{лип}$, безразм., в области малых концентраций субстрата в ДЗ

$$\kappa_{тр_{ДЗ}}(\tau) \approx \frac{k_{c_{тр}}\left[pH_{ДЗ}(\tau)\right]}{k_{c_{тр}}\left(pH_{ф}\right)} \cdot \frac{K_{m_{тр}}\left(pH_{ф}\right)}{K_{m_{тр}}\left[pH_{ДЗ}(\tau)\right]} \quad (15)$$

$$\kappa_{лип_{ДЗ}}(\tau) \approx \frac{\iota_{лип}\left[pH_{ДЗ}(\tau)\right]}{\iota_{лип}\left(pH_{ф}\right)} \quad (15а)$$

и в объёме ткани ПЖ при распространении ДФ до анатомических границ органа после прекращения инсуффляции с длительностью τ

$$\kappa_{тр_{ПЖ\infty}}(\tau) \approx \frac{k_{c_{тр}}\left[pH_{ПЖ\infty}(\tau)\right]}{k_{c_{тр}}\left(pH_{ф}\right)} \cdot \frac{K_{m_{тр}}\left(pH_{ф}\right)}{K_{m_{тр}}\left[pH_{ПЖ\infty}(\tau)\right]} \quad (15б)$$

$$\overline{\kappa_{лип_{ПЖ\infty}}(\tau) \approx \frac{\iota_{лип}\left[pH_{ПЖ\infty}(\tau)\right]}{\iota_{лип}\left(pH_{ф}\right)}} \quad (15в)$$

— индексы ингибирования активности трипсина $\omega_{тр}$ и липазы $\omega_{лип}$, безразм., в области больших концентраций субстрата в ДЗ

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

$$\omega_{тр_{ДЗ}}(\tau) \approx \frac{k_{c_{тр}}\left[pH_{ДЗ}(\tau)\right]}{k_{c_{тр}}\left(pH_{ф}\right)} \quad (16)$$

$$\omega_{лип_{ДЗ}}(\tau) \approx \frac{k_{c_{лип}}\left[pH_{ДЗ}(\tau)\right]}{k_{c_{лип}}\left(pH_{ф}\right)} \quad (16а)$$

и в объёме ткани ПЖ при распространении ДФ до анатомических границ органа после прекращения инсуффляции с длительностью τ

$$\omega_{тр_{ПЖ\infty}}(\tau) \approx \frac{k_{c_{тр}}\left[pH_{ПЖ\infty}(\tau)\right]}{k_{c_{тр}}\left(pH_{ф}\right)} \quad (16б)$$

$$\omega_{лип_{ПЖ\infty}}(\tau) \approx \frac{k_{c_{лип}}\left[pH_{ПЖ\infty}(\tau)\right]}{k_{c_{лип}}\left(pH_{ф}\right)} \quad (16в)$$

Расчёты выполняли с применением возможностей Excel 2010 и Mathcad 2001i Professional.

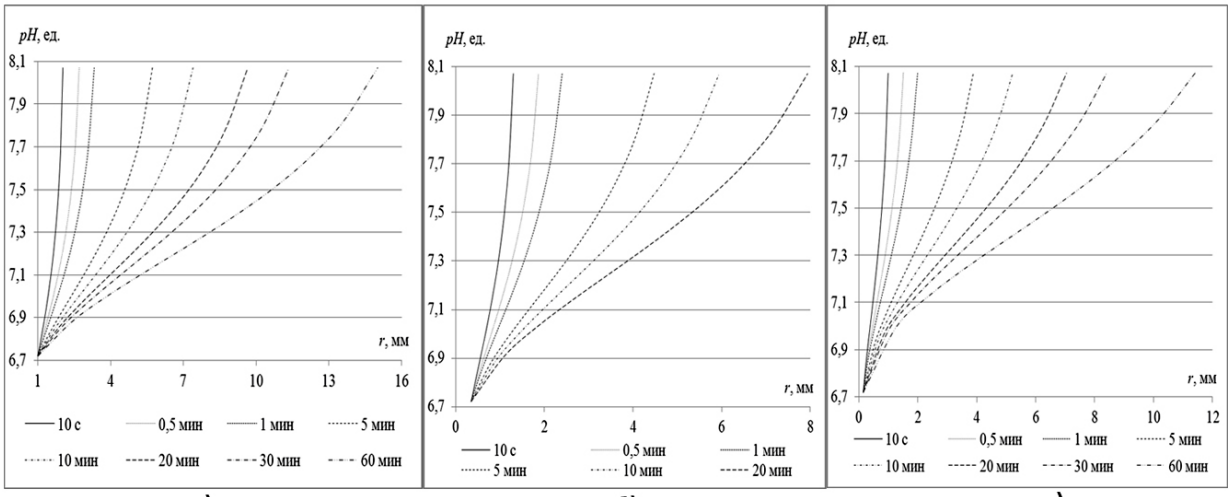
Обсуждение результатов

Выполненные вычисления показывают, что водородный показатель в зоне диффузии монотонно снижается от 8,07 в ткани ПЖ до 6,72 на внутренней поверхности заполненного углекислым газом протока (рис. 4). Следствием этого является монотонное снижение индексов ингибирования активности трипсина: от 1 до ~ 0,54 — для большой, и до ~ 0,29 — для малой концентрации субстрата (рис. 5, 6). Диапазоны, в пределах которых изменяются величины индексов ингибирования активности липазы существенно ỳже: от 1 до ~ 0,84 — для большой и до ~ 0,93 — для малой концентрации субстрата. Профили распределения индексов для липазы имеют небольшие (~ 1,02 и ~1,002) максимумы в связи с тем, что значения показателя pH в максимумах $k_{c_{лип}}$ и $\imath_{лип}$ ниже величины $pH_{ф}$ (таблицы 6, 7, рис. 7, 8).

На рис. 9 и 10 представлены результаты вычислительных экспериментов, соответствующие формализованным протоковым структурам с максимальной ($n_{пр}$ = 74; $r_{пр}$ = 0,35 мм; $l_{пр}$ = 10 мм; s = 4 мм; $V_{ткПЖ}$ ≈ 96 мл) и минимальной ($n_{пр}$ = 22; $r_{пр}$ = 0,15 мм; $l_{пр}$ = 18 мм; s = 10 мм; $V_{ткПЖ}$ ≈ 257 мл) возможностями доставки CO_2 к единице объёма ткани ПЖ в пределах диапазонов изменяемых структурных параметров [22]. Указанные возможности характеризует величина удельной поверхности системы протоков — $S_{V_{ППпр}}$ є {6,372•10^{-3}; 3,045•10^{-2}} мм-1 (2г).

Как показывает расчёт, при рекомендованном [18] режиме инсуффляции углекислого газа в течение 10 с толщина раскрытия наиболее важной цилиндрической части ДФ составит 0,84-1,04 мм, объёмная доля ДЗ CO_2 в ткани ПЖ — 0,0124-0,0575 (1,24-5,75 % об.), а объём растворённой в этой зоне двуокиси углерода не превысит 0,6-1,1 мл (рис. 9 а-в). Таким образом, из 10 мл введённого за 10 с углекислого газа полости ПП и ППП вкупе с ДЗ способны вместить не более 1,3-2 мл. Остальное количество CO_2, по-видимому, вытекает в *bulbus duodeni* через зазор между стенками катетера и устья ПП.

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru



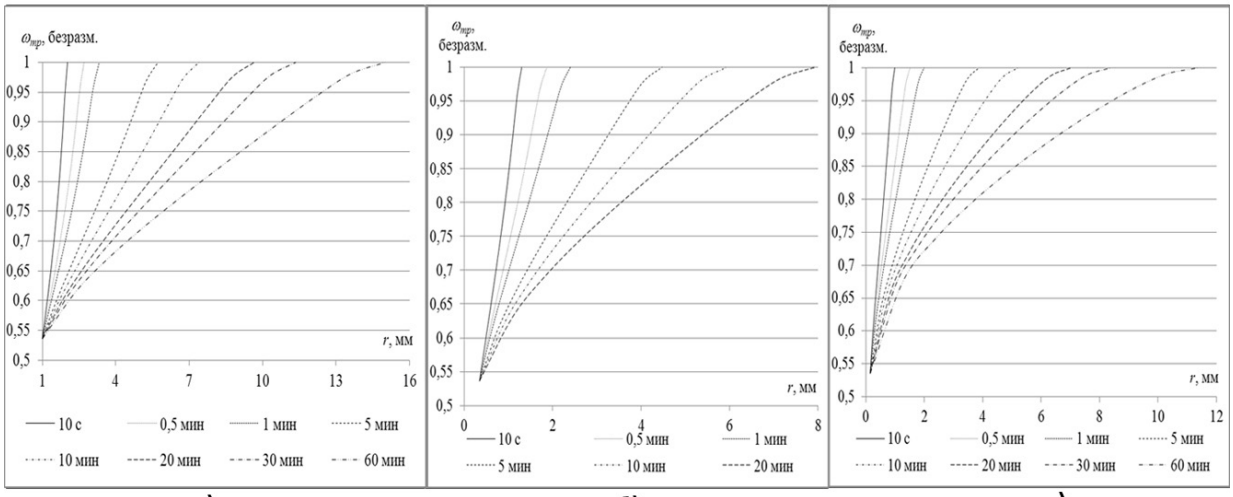
а) б) в)

Рисунок 4. (а-в). Профили распределения водородного показателя по радиусу в пределах цилиндрических диффузионных зон, рассчитанные для различной продолжительности инсуффляции

а) ДЗ панкреатического протока;

б) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,35 мм;

в) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,15 мм.



а) б) в)

Рисунок 5. (а-в). Профили распределения индекса ингибирования активности трипсина по радиусу в пределах цилиндрической диффузионной зоны, рассчитанные для большой концентрации субстрата при различной продолжительности инсуффляции

а) ДЗ панкреатического протока;

б) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,35 мм;

в) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,15 мм.

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

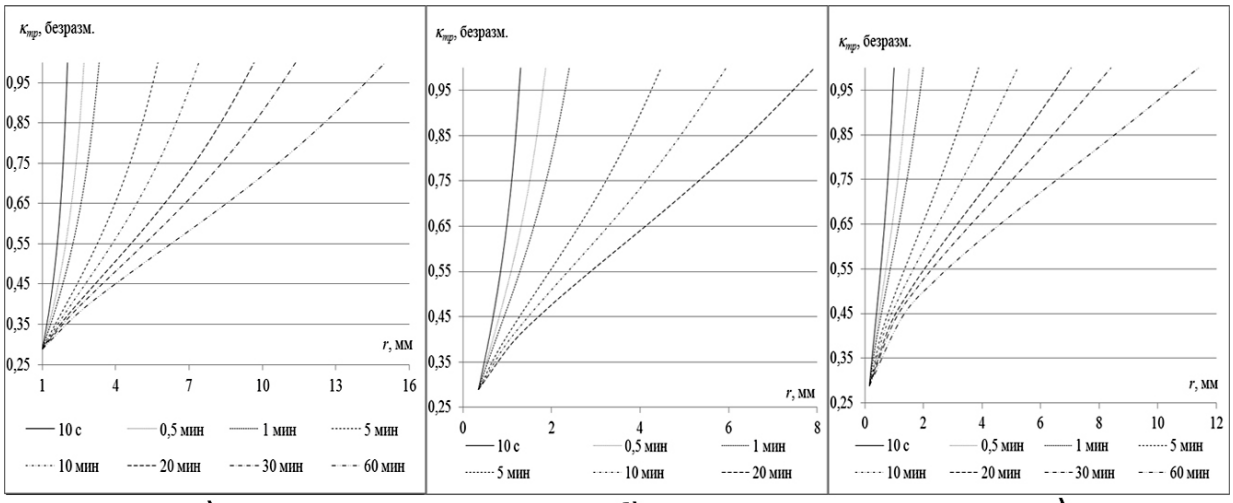


Рисунок 6. (а-в). Профили распределения индекса ингибирования активности трипсина по радиусу в пределах цилиндрической диффузионной зоны, рассчитанные для малой концентрации субстрата при различной продолжительности инсуффляции

а) ДЗ панкреатического протока;

б) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,35 мм;

в) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,15 мм.

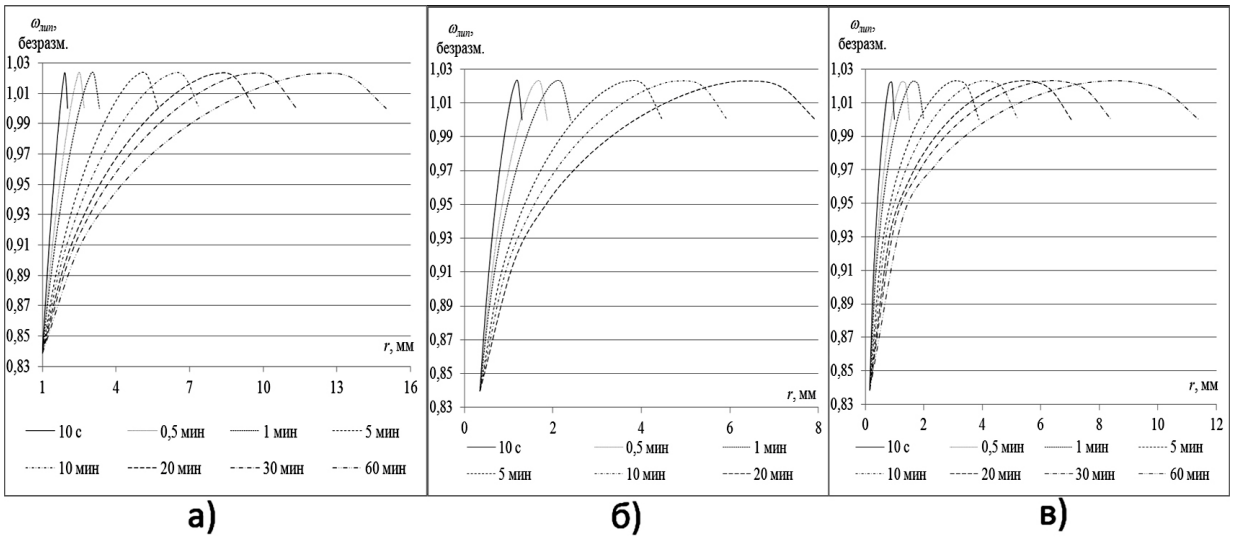


Рисунок 7. (а-в). Профили распределения индекса ингибирования активности липазы по радиусу в пределах цилиндрической диффузионной зоны, рассчитанные для большой концентрации субстрата при различной продолжительности инсуффляции

а) ДЗ панкреатического протока;

б) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,35 мм;

в) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,15 мм.

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

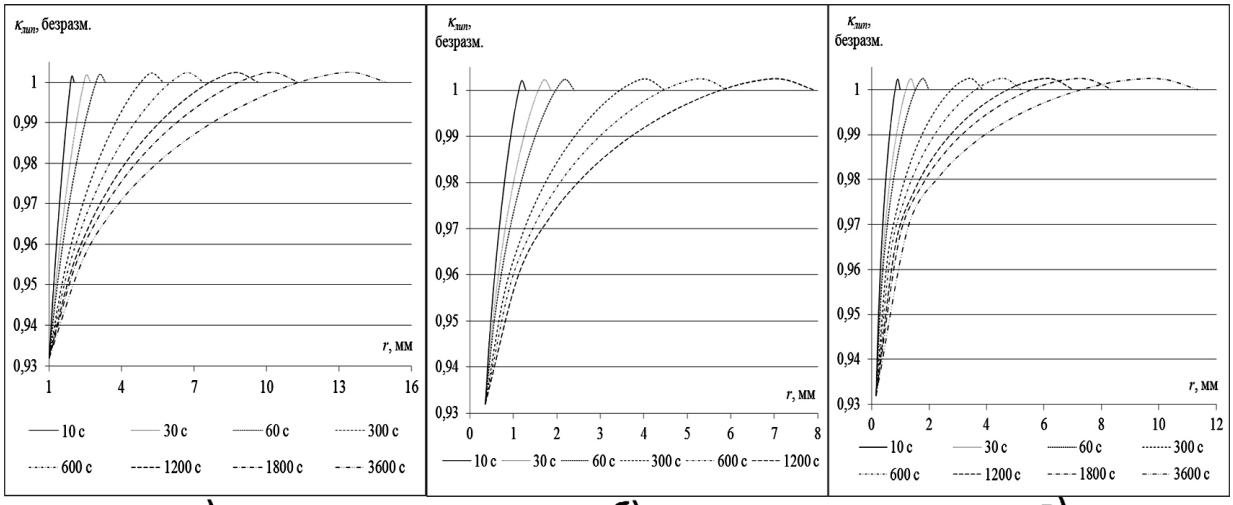


Рисунок 8. (а-в). Профили распределения индекса ингибирования активности липазы по радиусу в пределах цилиндрической диффузионной зоны, рассчитанные для малой концентрации субстрата при различной продолжительности инсуффляции

а) ДЗ панкреатического протока;

б) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,35 мм;

в) ДЗ протока первого порядка $r_{пр}$ = 0,15 мм.

В границах тонкой (0,84-1,04 мм) диффузионной зоны, окружающей просвет протоков, водородный показатель будет снижен с исходного значения в ткани ПЖ (рНПЖ ≈ 8,07) до осреднённого ~ 7,16-7,17 (рис. 9 г), что обусловит ингибирование протеолиза при малых и больших концентрациях субстрата соответственно на 45-46 и на 24% от исходного уровня ($\kappa_{тр_{ДЗ}}(\tau=10\,\text{с})$ ~ 0,54-0,55, $\omega_{тр_{ДЗ}}(\tau=10\,\text{с})\approx 0{,}76$, рис. 10 а, б). Липолиз в этой области замедлится не более, чем на 2% ($\kappa_{лип_{ДЗ}}(\tau=10\,\text{с})\approx\omega_{лип_{ДЗ}}(\tau=10\,\text{с})\approx 0{,}98$, рис. 10 в, г). После прекращения десятисекундной инсуффляции с объёмным расходом CO_2 $q_{V_{CO_2}}\approx 1\ \frac{\text{мл}}{\text{с}}$ [18] и дальнейшего распространения ДФ до анатомических границ ПЖ ожидаемая величина водородного показателя в её ткани составит ~ 7,8-8,0 (рис. 9 г). Такая депрессия *pH* может обеспечить незначительное снижение скорости протеолиза: при малой концентрации субстрата оно не превысит 2-8%, при большой — 0-2% ($\kappa_{тр_{ПЖ\infty}}(\tau=10\,\text{с})\in[0{,}92;\ 0{,}98]$, $\omega_{тр_{ПЖ\infty}}(\tau=10\,\text{с})\in[0{,}98;\ 1]$). Активность липазы изменится несущественно (рис. 10).

Следовательно, при десятисекундной инсуффляции малая толщина ДЗ (0,84-1,04 мм) не позволит понизить *pH* и активность трипсина в границах стенки ПП (1,2-1,8 мм, [30]), приостановив тем самым её протеолитическую деструкцию [31].

Расчёт показывает, что толщина ДЗ вокруг ПП становится соизмеримой с толщиной его стенки при увеличении времени инсуффляции до «терапевтического» значения $\tau \approx 1$ мин (рис. 9 а). В этом случае $r_{ф_{ПП}}(\tau=1\,\text{мин})-r_{ПП}\approx$ 2,3 мм, объёмная доля ДЗ в ткани ПЖ возрастёт до 0,04-0,19 (4-19% об.), а объём растворённой двуокиси углерода — до 1,8-3 мл (рис. 9 б, в). В стенках ПП и ППП и некотором слое ткани, охватывающем междольковые протоки, водородный показатель снизится до ~ 7,25 (рис. 9 г), что замедлит протеолиз при малых и больших концентрациях субстрата соответственно на 40 и на 20% ($\kappa_{тр_{ДЗ}}(\tau=1\,\text{мин})\approx 0{,}6$, $\omega_{тр_{ДЗ}}(\tau=1\,\text{мин})\approx 0{,}8$, рис. 10 а, б). Липолиз в этих областях замедлится не более, чем на 1% ($\kappa_{лип_{ДЗ}}(\tau=1\,\text{мин})\approx\omega_{лип_{ДЗ}}(\tau=1\,\text{мин})\approx 0{,}99$, рис. 10 в, г). После прекращения минутной инсуффляции с объёмным расходом CO_2 $q_{V_{CO_2}}\approx 1\ \frac{\text{мл}}{\text{с}}$ [18] и распространения ДФ до анатомических границ ПЖ ожидаемая величина *pH* в её ткани составит ~ 7,69-7,95 (рис. 9 г), что замедлит протеолиз в пределах органа уже на 4-15% при малой, и на 0-5% при большой концентрациях субстрата ($\kappa_{тр_{ПЖ\infty}}(\tau=1\,\text{мин})\in[0{,}85;\ 0{,}96]$, $\omega_{тр_{ПЖ\infty}}(\tau=1\,\text{мин})\in[0{,}95;\ 1]$). Прогнозируемое изменение активности липазы в анатомических гра-

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

ницах ПЖ при этой экспозиции, как и в предыдущем случае, является несущественным (рис. 10).

В соответствии с вычислениями, для охвата зоной диффузии всего объёма ткани ПЖ потребуется увеличение времени инсуффляции до ~ 11-73 минут в зависимости от удельной поверхности системы протоков (рис. 9 б). При этом прогнозируется осреднённое снижение активности трипсина в охваченном ДЗ объёме на 28-32% при малой, и на 12-15% при большой концентрациях субстрата ($\kappa_{mp_{ДЗ}} \approx \kappa_{mp_{ПЖ\infty}} \in [0{,}68; 0{,}72]$, $\omega_{mp_{ДЗ}} \approx \omega_{mp_{ПЖ\infty}} \in [0{,}85; 0{,}88]$, рис. 10 а, б).

Выводы

1. Для оценки снижения водородного показателя в ткани ПЖ при эндоскопической инсуффляции двуокиси углерода в ПП решена задача заполнения осесимметричного диффузионного профиля в допущении квазистационарности и одномерности диффузии CO_2 из протоковой системы ПЖ. Распределения величины *pH* рассчитаны для границ диапазонов структурных характеристик этой системы при разной продолжительности инсуффляции.

2. Для оценки вызванного депрессией *pH* в ткани ПЖ изменения активности панкреатических энзимов выполнены расчёты кинетических констант трипсина и липазы.

3. Показано, что водородный показатель в зоне диффузии монотонно понижается от 8,07 в ткани ПЖ до 6,72 на внутренней поверхности заполненного углекислым газом протока. Осреднённое по объёму зоны диффузии значение *pH* варьирует в диапазоне от 7,16 до 7,44. Снижение *pH* в указанных пределах несущественно изменяет активность липазы, но способно ингибировать катализируемый трипсином протеолиз при малых и больших концентрациях субстрата в среднем по объёму зоны диффузии соответственно на 28-46 и на 12-24% от исходного уровня.

4. Найдено, что при инсуффляции углекислого газа в ПП в течение 10 секунд с объёмным расходом, рекомендованным для контрастирования ПП и ПИП при выполнении 3D-МДКВПГ, в зоне диффузии успевает раствориться не более 0,6-1,1 мл двуокиси углерода. Поскольку сумма этого объёма с вместимостью контрастируемых протоков укладывается в диапазон 1,3-2 мл, избыток инсуффлируемого CO_2 вытекает в *bulbus duodeni* через зазор между стенками катетера и устья ПП.

5. Рассчитано, что при десятисекундной инсуффляции углекислого газа с объёмным расходом ~ 1 мл/с диффузионный фронт, в границах которого снижены *pH* и активность трипсина, не успеет охватить стенку ПП. После прекращения такой инсуффляции и дальнейшего распространения фронта диффузии до анатомических границ ПЖ ожидаемая величина водородного показателя в её ткани составит ~ 7,8-8,0. Такая депрессия *pH* может обеспечить незначительное снижение скорости протеолиза, не превышающее 2-8% при малой и 0-2% при большой концентрации субстрата.

6. Найдено, что увеличение времени инсуффляции до ~ 1 минуты позволит довести объём растворённой двуокиси углерода до 1,8-3 мл и раскрыть диффузионный фронт, соизмеримый с толщиной стенки ПП, замедлив в его границах протеолиз на 40% при малых, и на 20% при больших концентрациях субстрата. В результате последующего распространения фронта диффузии до анатомических границ ПЖ ожидаемая величина pH в её ткани составит ~ 7,69-7,95, а прогнозируемое замедление протеолиза — на 4-15% при малой, и на 0-5% при большой концентрациях субстрата.

7. Рассчитано, что охват зоной диффузии всего объёма ткани ПЖ потребует увеличения времени инсуффляции до ~ 11-73 минут в зависимости от удельной поверхности системы протоков. При таком пролонгировании прогнозируется снижение активности трипсина в указанном объёме на 28-32% при малой, и на 12-15% при большой концентрациях субстрата.

8. В реальности характеристики процесса диффузии и ингибирования активности трипсина могут оказаться более оптимистичными, поскольку на данном этапе не учтены аксиальная составляющая диффузионного потока и механизмы самоускорения ферментативных процессов.

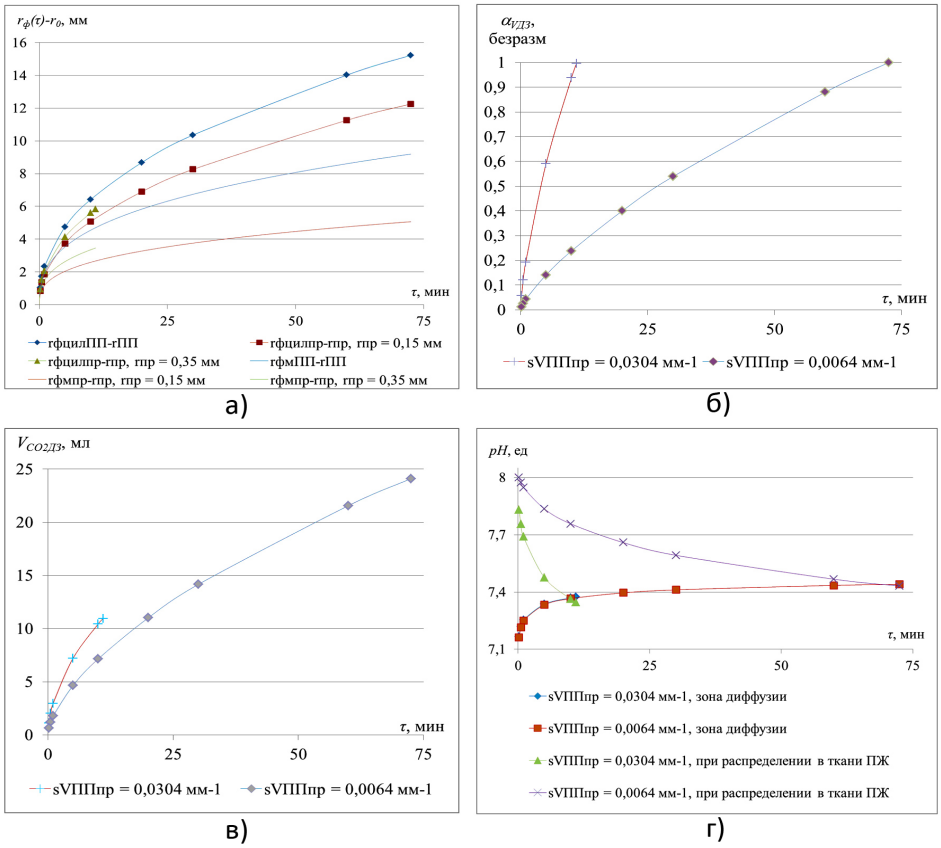


Рисунок 9. (а-г). Зависимости радиальной толщины раскрытия диффузионных фронтов (а), объёмной доли зоны диффузии (б), объёма растворённого углекислого газа (в) и осреднённого водородного показателя (г) от времени инсуффляции и удельной поверхности протоковой системы ПЖ

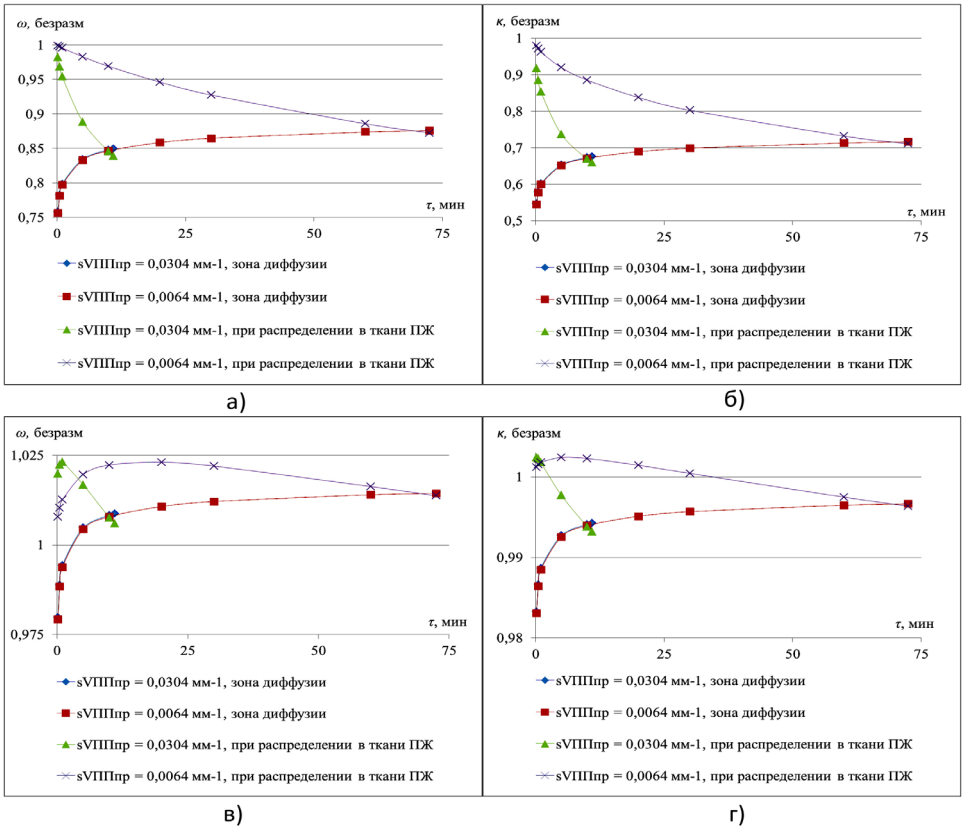


Рисунок 10. (а-г). Зависимости осреднённых величин индексов ингибирования активности трипсина (а, б) и липазы (в, г) от времени инсуффляции и удельной поверхности протоковой системы ПЖ, рассчитанные для областей больших (а, в) и малых (б, г) концентраций субстратов

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

ЛИТЕРАТУРА

1. Santhi Swaroop Vege, David C. Whitcomb, Shilpa Grover. Pathogenesis of acute pancreatitis. Available at: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis (accessed 10 July 2020).

2. Тотиков В. З., Калицова М. В., Тотиков З. В., Медоев В. В., Зураев К. Э. Острый панкреатит. Методическая разработка для студентов 5- 6 курсов лечебного, педиатрического и медико- профилактического факультетов по хирургии. Кафедра госпитальной хирургии с онкологией, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо–Осетинская государственная медицинская академия» министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Владикавказ, 2012.

3. An Independent Licensee of the Blue Cross and Blue Shield Association. Corporate Medical Policy. Pancreatic Enzyme Testing for Acute Pancreatitis AHS- G2153. Origination: 01.01.2019.

4. Acute Pancreatitis Pathogenesis. By Dr. Ananya Mandal, MD. Reviewed by April Cashin-Garbutt, MA (Editor).

5. Сборник методических материалов «Школы хирургии РОХ». Острый панкреатит. Редакция 1. Москва, 2015.

6. Бугаенко О.А. Патогенетическое значение локальных изменений неспецифических протеиназ и их ингибиторов при остром панкреатите. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Симферополь, 2017.

7. Chamara Basnayake, Dilip Ratnam. Blood tests for acute pancreatitis. Australian Prescriber. 2015, Vol. 38 (4), pp. 128- 130.

8. Gorelick F.S., Modlin I.M., Leach S.D., Carangelo R., Katz M. Intracellular Proteolysis of Pancreatic Zymogens. The Yale Journal of Biology and Medicine. 1992, Vol. 65, pp. 407- 420.

9. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Глущенко А.В., Колядко А.В., Ночная Ю.А. Острый панкреатит глазами анестезиолога-реаниматолога: комментарии к российским рекомендациям по лечению острого панкреатита. Вестник интенсивной терапии, 2016, № 4, с. 34- 40.

10. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2- х томах. Т. 2. Пер. с англ.:- М.: Мир, 1993.- 415 с., ил.

11. Долгов В.В., Меньшиков В.В., ред. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012.- 928 с.

12. Kasserra H.P., Laidler K.J. pH effects in trypsin catalysis. Canadian Journal of Chemistry. 1969, Vol. 47, pp. 4021- 4029.

13. Peter Melamed, Felix Melamed. The Role of the Metabolic Acidosis in the Development of Chronic Pancreatitis. Chronic Pancreatitis: Recent Advances. 2015, Vol. 10, SMGroup. www.smgebooks.com

14. Eric G. Ball. The Composition of Pancreatic Juice and Blood Serum as Influenced by the Injection of Acid and Base. J. Biol. Chem. 1930, Vol. 86, pp. 433- 448.

15. Vishal Sharma, Thingbaijam Shanti Devi, Ravi Sharma, Puneet Chhabra, Rajesh Gupta, Surinder S. Rana, Deepak K. Bhasin. Arterial pH, bicarbonate levels and base deficit at presentation as markers of predicting mortality in acute pancreatitis: a single- centre prospective study. Original article. Gastroenterology Report. 2014, Vol. 2, pp. 226- 231. DOI: 10.1093/gastro/gou037.

16. Simon K. Lo, Larissa L. Fujii- Lau, Brintha K. Enestvedt, Joo Ha Hwang, Vani Konda, Michael A. Manfredi, John T. Maple, Faris M. Murad, Rahul Pannala, Karen L. Woods, Subhas Banerjee. The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy. Technology Status Evaluation Report. Prepared by: ASGE Technology Committee. Gastrointestinal Endoscopy. 2016, Vol. 83, Issue 5, pp. 1- 9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.01.046

17. Yao Cheng, Xian- Ze Xiong, Si- Jia Wu, Jiong Lu, Yi- Xin Lin, Nan- Sheng Cheng, Tai- Xiang Wu. Carbon dioxide insufflation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis and systematic review. World Journal of Gastroenterology. 2012. October 21; 18(39): pp. 5622- 5631.

18. Maki Sugimoto, Hideki Yasuda, Keiji Koda, Masato Suzuki, Masato Yamazaki, Tohru Tezuka, Chihiro Kosugi, Ryota Higuchi, Yoshihisa Watayo, Yohsuke Yagawa, Shuichiro Uemura, Hironori Tsuchiya, Takeshi Azuma. Carbon dioxide- enhanced virtual MDCT cholangiopancreatography. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci., 2010, Vol. 17, pp. 601– 610.

19. Andrea Tringali, Arnaud Lemmers, Volker Meves, Grischa Terheggen, Jürgen Pohl, Guido Manfredi, Michael Häfner, Guido Costamagna, Jacques Devière, Horst Neuhaus, Fabrice Caillol, Marc Giovannini, Cesare

Hassan, Jean-Marc Dumonceau. Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. Endoscopy. 2015, Vol. 47: pp. 739– 753.

20. Takashi Muraki, Norikazu Arakura, Ryou Kodama, Suguru Yoneda, Masafumi Maruyama, Tetsuya Itou, Takayuki Watanabe, Masahiro Maruyama, Akihiro Matsumoto, Shigeyuki Kawa, Eiji Tanaka. Comparison of carbon dioxide and air insufflation use by non-expert endoscopists during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Department of Medicine, Gastroenterology, Endoscopic Examination Center, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390- 8621, Japan. pp. 1- 27.

21. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. Санкт- Петербург, 2000.

22. Елецкая О.И. Острый панкреатит. Медицина, Ленинградское отделение, 1971.

23. Худоярова А.Г. Секреция поджелудочной железы в условиях различного гидростатического давления в её протоках. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Томск, 1989.

24. Краткий справочник физико-химических величин. Изд. 8-е, перераб./ Под ред. А. А. Равделя и А. М. Пономарёвой.- Л.: Химия, 1983.- 232 с.

25. Выгодский М.Я. Справочник по высшей математике. М., 1965, 872 с.

26. Estelle Chaix, Carole Guillaume, and Val´erie Guillard. Oxygen and Carbon Dioxide Solubility and Diffusivity in Solid Food Matrices: A Review of Past and Current Knowledge. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2014, Vol. 13, pp. 261- 286.

27. Зайцев И.Д., Асеев Г.Г. Физико- химические свойства бинарных и многокомпонентных растворов неорганических веществ. Справ. изд.- М.: Химия, 1988. С. 416.

28. Бекман И.Н. Математика диффузии: учебное пособие - М.: Издательство «ОнтоПринт», 2016.- 400 с.

29. Marina Kokkinou, Leonidas G. Theodorou, Emmanuel M. Papamichael. Aspects on the Catalysis of Lipase from Porcine Pancreas (type VI-s) in Aqueous Media: Development of Ion- pairs. Braz. Arch. Biol. Technol. Mar/Apr 2012, Vol. 55 (2): pp. 231- 236.

30. Гульман М.И., Николаев В.Г., Винник Ю.С., Петрушко С.И. Анатомические особенности строения органов гепато- панкреато- дуоденальной зоны. Сибирский медицинский журнал.- 1999, 19 (4)- 99. с. 34- 37.

31. Kumaresan Sandrasegaran, Mark Tann, S. Gregory Jennings, Dean D. Maglinte, Sanjit D. Peter, Stuart Sherman, Thomas J. Howard. Disconnection of the Pancreatic Duct: An Important But Overlooked Complication of Severe Acute Pancreatitis. RadioGraphics. 2007, Vol. 27 (5): pp. 1389–1400. Published online 10.1148/rg.275065163.

Авторы

Тренин Дмитрий Станиславович

Кандидат медицинских наук, кандидат технических наук, преподаватель

Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Свердловский областной медицинский колледж» (ГБПОУ «СОМК») Министерства здравоохранения Свердловской области, Новоуральский филиал

Российская Федерация, 624130, г. Новоуральск, ул. Фурманова, д. 7

mdtrenin@bk.ru

Кульминский Андрей Викторович

Врач- эндоскопист

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Российская Федерация, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

pickweek@inbox.ru

Тренин Иван Дмитриевич

Студент

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

Федерации (ФГБОУ ВО «УГМУ» МЗ РФ)
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
treninjohn@gmail.com

Кульминский Михаил Андреевич
Студент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «УГМУ» МЗ РФ)
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
mikhail.kulminsky@gmail.com

D.S. Trenin[1], A.V. Kul'minskiy[2], I.D. Trenin[3], M.A. Kul'minskiy[3]

ENDOSCOPIC CARBON DIOXIDE INSUFFLATION INTO THE PANCREATIC DUCT: IS IT POSSIBLE TO MANAGE THE ACUTE PANCREATITIS BY DECREASING LOCAL pH TO SUPPRESS ENZYMATIC SELF-DIGESTION?

[1] State Budget Professional Educational Institution «Sverdlovsk Regional Medical College», Novoural'sk Branch, Novoural'sk, Russian Federation;
[2] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation;
[3] Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Yekaterinburg, Russian Federation.

Abstract. ***Background***: the main clinical symptoms of the acute pancreatitis (AP) used to be explained by a local and a systemic action of activated pancreatic enzymes. ***Methods***. To evaluate a conceptual possibility of the management of AP, the self-digestive enzyme suppression by the local *pH* lowering via the endoscopic carbon dioxide insufflation into the pancreatic duct has been simulated numerically. For the main patterns of a duct system structure, the CO_2 diffusion, *pH* distributions, kinetic constants of trypsin and lipase have been calculated. ***Results***. The CO_2 diffusion zone volume-averaged *pH* has been revealed to vary within 7,16-7,44. For such a decrease, the lipase activity been assessed as nearly intact, but the trypsin proteolysis - as suppressed per 28-46%, and per 12-24% of its initial level for a low and a high substrate concentration, respectively. The diagnostic insufflation of 10 ml of CO_2 within the time of 10 s been estimated to expand the near duct diffusion front for only 0,84-1,04 mm, which is not enough for embracing the entire wall of the main pancreatic duct to provide its anti-trypsin protection. To get it, the insufflation should be prolonged up to ~1 min, providing ~2,3 mm diffusion zone depth. Subsequent distribution of CO_2 within the gland volume has been shown to furnish the volume-averaged *pH* value for ~ 7,69-7,95, and to inhibit the proteolysis per 4-15% for a low, and per 0-5% for a high substrate concentration. As predicted, the diffusion zone spread up to the gland walls would require the prolongation up to ~ 11-73 min depending on a specific surface area of the duct system. ***Conclusion***. A possibility of the pancreatic enzyme suppression by endoscopic CO_2 insufflation into the pancreatic duct for AP management has been numerically assessed and conceptually confirmed.

Keywords: carbon dioxide, endoscopic insufflation, acute pancreatitis, self-digestion, *pH*, numerical simulation

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Dmitriy S. Trenin
mdtrenin@bk.ru
Received 08.02.2021

For citation:
Trenin D.S., Kul'minskiy A.V., Trenin I.D., Kul'minskiy M.A. Endoscopic Carbon Dioxide Insufflation into the Pancreatic Duct: is it Possible to Manage the Acute Pancreatitis by Decreasing Local pH to Suppress Enzymatic Self-Digestion? [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 161–185. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185 (In Russ)

REFERENCES

1. Santhi Swaroop Vege, David C. Whitcomb, Shilpa Grover. Pathogenesis of acute pancreatitis. Available at: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis (accessed 10 July 2020).
2. Totikov V. Z., Kalitsova M. V., Totikov Z. V., Medoev V. V., Zuraev K. E. Acute pancreatitis. Vladikavkaz: North-Ossetian St. Med. Acad.; 2012 (In Russian).
3. An Independent Licensee of the Blue Cross and Blue Shield Association. Corporate Medical Policy. Pancreatic Enzyme Testing for Acute Pancreatitis AHS- G2153; 01.01.2019.
4. Ananya Mandal. Acute Pancreatitis Pathogenesis. Available at: https://www.news-medical.net/health/Acute-Pancreatitis-Pathogenesis.aspx (accessed 1 July 2020).
5. Collection of Manuals of Russian Surgeon Society's School of Surgery. Acute Pancreatitis. Moscow; 2015 (In Russian).
6. Bugaenko O. A. Significance of local changes in nonspecific proteinases and their inhibitors in acute pancreatitis pathogenesis: diss. Simferopol'; 2017. (In Russian).
7. Chamara Basnayake, Dilip Ratnam. Blood tests for acute pancreatitis. Australian Prescriber. 2015, Vol. 38 (4), pp. 128- 130.
8. Gorelick F. S., Modlin I. M., Leach S. D., Carangelo R., Katz M. Intracellular Proteolysis of Pancreatic Zymogens. The Yale Journal of Biology and Medicine. 1992, Vol. 65, pp. 407- 420.
9. Orlov Yu. P., Govorova N. V., Glushchenko A. V., Kolyadko A. V., Nochnaya Yu. A. Acute pancreatitis through the eyes of an anesthesiologist-resuscitator: comments on Russian guidelines for the treatment of acute pancreatitis. Intensive care bulletin. Vestnik intensivnoy terapii; 2016, № 4, pp. 34- 40. (In Russian).
10. Murray R., Grenner D., Meyes P., Rodwell W. Human Biochemistry. Moscow: Mir; 1993. (In Russian).
11. Dolgov V. V., Men'shikov V. V., ed. Clinical Laboratory Diagnostics: National Guidelines. Moscow: GEOTAR; 2012. (In Russian).
12. Kasserra H. P., Laidler K. J. pH effects in trypsin catalysis. Canadian Journal of Chemistry. 1969, Vol. 47, pp. 4021- 4029.
13. Peter Melamed, Felix Melamed. The Role of the Metabolic Acidosis in the Development of Chronic Pancreatitis. Chronic Pancreatitis: Recent Advances. 2015, Vol. 10, SMGroup. http://www.smgebooks.com/chronic-pancreatitis/chapters/CP-15-01.pdf.
14. Eric G. Ball. The Composition of Pancreatic Juice and Blood Serum as Influenced by the Injection of Acid and Base. J. Biol. Chem. 1930, Vol. 86, pp. 433- 448.
15. Vishal Sharma, Thingbaijam Shanti Devi, Ravi Sharma, Puneet Chhabra, Rajesh Gupta, Surinder S. Rana, Deepak K. Bhasin. Arterial pH, bicarbonate levels and base deficit at presentation as markers of predicting mortality in acute pancreatitis: a single- centre prospective study. Original article. Gastroenterology Report. 2014, Vol. 2, pp. 226- 231. DOI: 10.1093/gastro/gou037.
16. Simon K. Lo, Larissa L. Fujii- Lau, Brintha K. Enestvedt, Joo Ha Hwang, Vani Konda, Michael A. Manfredi, John T. Maple, Faris M. Murad, Rahul Pannala, Karen L. Woods, Subhas Banerjee. The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy. Technology Status Evaluation Report. Prepared by: ASGE Technology Committee. Gastrointestinal Endoscopy. 2016, Vol. 83, Issue 5, pp. 1- 9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.01.046.
17. Yao Cheng, Xian- Ze Xiong, Si- Jia Wu, Jiong Lu, Yi- Xin Lin, Nan- Sheng Cheng, Tai- Xiang Wu. Carbon dioxide insufflation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis and systematic review. World Journal of Gastroenterology. 2012. October 21; 18(39): pp. 5622- 5631.
18. Maki Sugimoto, Hideki Yasuda, Keiji Koda, Masato Suzuki, Masato Yamazaki, Tohru Tezuka, Chihiro Kosugi, Ryota Higuchi, Yoshihisa Watayo, Yohsuke Yagawa, Shuichiro Uemura, Hironori Tsuchiya, Takeshi Azuma. Carbon dioxide- enhanced virtual MDCT cholangiopancreatography. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci., 2010, Vol. 17, pp. 601– 610.
19. Andrea Tringali, Arnaud Lemmers, Volker Meves, Grischa Terheggen, Jürgen Pohl, Guido Manfredi,

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-161-185

Michael Häfner, Guido Costamagna, Jacques Devière, Horst Neuhaus, Fabrice Caillol, Marc Giovannini, Cesare Hassan, Jean-Marc Dumonceau. Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. Endoscopy. 2015, Vol. 47: pp. 739– 753.

20. Takashi Muraki, Norikazu Arakura, Ryou Kodama, Suguru Yoneda, Masafumi Maruyama, Tetsuya Itou, Takayuki Watanabe, Masahiro Maruyama, Akihiro Matsumoto, Shigeyuki Kawa, Eiji Tanaka. Comparison of carbon dioxide and air insufflation use by non-expert endoscopists during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Department of Medicine, Gastroenterology, Endoscopic Examination Center, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390- 8621, Japan. pp. 1- 27.

21. Vashetko R. V., Tolstoy A. D., Kurygin A. A. Acute Pancreatitis and Pancreatic Trauma. Saint-Petersburg; 2000. (In Russian).

22. Eletskaya O. I. Acute Pancreatitis. Meditsina; 1971. (In Russian).

23. Khudoyarova A. G. Pancreatic secretion under conditions of different hydrostatic pressures in pancreatic ducts.: diss. Tomsk; 1989. (In Russian).

24. Ravdel' A. A., Ponomareva A. M. A quick reference book of physical and chemical values. 8th ed. Leningrad: Khimiya; 1983. (In Russian).

25. Vygodskiy M. Ya. Handbook of Higher Mathematics. Moscow; 1966. (In Russian).

26. Estelle Chaix, Carole Guillaume, and Val´erie Guillard. Oxygen and Carbon Dioxide Solubility and Diffusivity in Solid Food Matrices: A Review of Past and Current Knowledge. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2014. Vol. 13, pp. 261- 286.

27. Zaytsev I. D., Aseev G. G. Physicochemical properties of binary and multicomponent solutions of inorganic substances. Moscow: Khimiya; 1988. (In Russian).

28. Bekman I. N. Diffusion Mathematics: A Study Guide. Moscow: OntoPrint; 2016. (In Russian).

29. Marina Kokkinou, Leonidas G. Theodorou, Emmanuel M. Papamichael. Aspects on the Catalysis of Lipase from Porcine Pancreas (type VI-s) in Aqueous Media: Development of Ion- pairs. Braz. Arch. Biol. Technol. Mar/Apr 2012, Vol. 55 (2): pp. 231- 236.

30. Gul'man M. I., Nikolaev V. G., Vinnik Yu. S., Petrushko S. I. Anatomical features of the structure of the organs of the hepato-pancreatic-duodenal zone. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal; 1999, 19 (4)- 99. pp. 34- 37. (In Russian).

31. Kumaresan Sandrasegaran, Mark Tann, S. Gregory Jennings, Dean D. Maglinte, Sanjit D. Peter, Stuart Sherman, Thomas J. Howard. Disconnection of the Pancreatic Duct: An Important But Overlooked Complication of Severe Acute Pancreatitis. RadioGraphics. 2007, Vol. 27 (5): pp. 1389–1400. Published online 10.1148/rg.275065163.

Authors

Dmitriy S. Trenin
MD, PhD, teacher
State Budget Professional Educational Institution «Sverdlovsk Regional Medical College» (SBPEI «SRMC») of the Ministry of Health of Sverdlovsk Region, Novoural'sk Branch
7 Furmanova str., Novoural'sk, 624130, Russian Federation
mdtrenin@bk.ru

Andrey V. Kul'minskiy
Endoscopy doctor
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1
185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation
office@okb1.ru

Ivan D. Trenin
Student
Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE «USMU» MH RF)
3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation
treninjohn@gmail.com

Mikhail A. Kul'minskiy
Student
Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE «USMU» MH RF)
3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation
mikhail.kulminsky@gmail.com

РЕЦЕНЗИЯ НА СТАТЬЮ :

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ИНСУФФЛЯЦИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПРОТОК: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭНЗИМ- ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ ЗА СЧЁТ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ PH ?

1. Представленная работа достаточно оригинальная, исследований подобного материала я ранее в отечественной литературе не встречал. Возможно, подобная методика, предлагаемая автором, описана в иностранных источниках, но её описания в литературном обзоре со ссылкой на авторов и источник я не увидел.

2. Актуальность работы в данной статье не обозначена. Непонятно, что хотел доказать автор. В названии статьи звучит: «возможно ли энзим- ингибирующее действие при остром панкреатите..», однако во всей работе не проведено ни одного клинического испытания данной методики. Таким образом, ответ на данный вопрос так и не дан.

3. Цель работы сформулирована как: «расчётно-теоретическая оценка принципиальной возможности замедления энзимной аутоагрессии при ОП в результате локального снижения водородного показателя в ткани ПЖ, вызванного эндоскопической инсуффляцией двуокиси углерода в ПП.». Для достижения этой цели необходимо провести клинический эксперимент с контрольной группой больных без применения данной методики и с её использованием. Только так можно оценить, будет ли работать предложенная методика у больных с острым панкреатитом или нет. По результатам данной работы проведены только теоретические расчеты без практического применения.

4. Материалы и методы исследования описаны излишне подробно в контексте теоретических физических вычислений с обилием формул и диаграмм. Однако нет описания предлагаемой методики введения газа в общий панкреатический проток: введение через катетер для ЭРХПГ, проведение назопанкреатического дренажа или какие-либо другие методики. Не описано, при какой форме острого панкреатита предлагается применять эту методику, на какие сроки. Таким образом, опять же «материалы и методы» не соответствуют названию статьи и поставленным задачам.

5. Об оценке научных значений результатов данного исследования мне, как практическому врачу и исследователю-эндоскописту, судить сложно. Мне кажется, это удел физиков. Если говорить о практическом значении данной работы, то её дизайн не позволяет оценить практическую значимость проведенного исследования. Нет ни одного клинического примера эффективности методики. Я думаю, что если говорить о практическом внедрении данной методики, то нужно проводить клинические испытания с нормальной методической базой и сравнением в контрольной группе.

6. Если говорить об оценке полученных данных, то в них человек представлен как математическая модель. Если говорить о реальном применении методики, то необходимо учитывать уникальность каждого человека. Пока видится, что все расчеты сделаны на теоретических понятиях почти нормального человека. В названии работы звучит: «… при остром панкреатите…». В работе я не нашел измерений тех показателей ферментной активности панкреатического сока при различных формах острого панкреатита, на которые мы должны воздействовать и получить их снижение. Лечение человека — это практическое дело, а не теоретические расчеты. Если автор хочет доказать эффективность предлагаемой методики, то желательно все-таки измерить базовые показатели активности ферментов, уровня *pH* при разных формах панкреатита и показать, при какой форме панкреатита данная методика будет более эффективна.

7. Статистическая оценка теоретических результатов проведена на высоком математическом уровне.

8. Собственные данные исследователя не коррелируют с данными литературы. В литературном обзоре расписаны патогенетические и патоморфологические изменения при остром панкреатите, а в про-

веденном «математическом» эксперименте показателей острого панкреатита нет, а только теоретические предпосылки воздействия углекислого газа на ферментную систему поджелудочной железы через изменение показателей *pH*. В литературном обзоре вскользь упоминается применение углекислоты в эндоскопии, но в собственной работе эндоскопии по сути так и нет.

9. Выводы, полученные в результате работы, не соответствуют поставленной в названии статьи задаче. Так и не доказано, «возможно ли энзим-ингибирующее действие при остром панкреатите за счёт локальной депрессии *pH*?» Более того, выводы в статье и выводы в резюме разные.

10. Резюме отражает суть проведенной работы за исключением вывода. Мнение о выводе приведено в предыдущем пункте. Отсутствуют практические рекомендации. Таким образом, работа выглядит как теоретическое исследование в области патофизиологии. Оснований отнести работу к специальности «Эндоскопия» нет.

11. Работа соответствует этическим нормам, признаков плагиата не выявлено.

12. Статья написана современным грамотным языком. Обилие больших формул отвлекает от основной темы статьи. Вызывает сомнение объем статьи, более подходящий для монографии. Считаю, что текстовый объем статьи необходимо сократить.

На основании вышеперечисленного считаю, что статью необходимо доработать, изменить название и профиль публикации. Или дополнить исследование проведением клинических испытаний с оформлением соответствующих выводов и рекомендаций о возможности клинического применения данной методики в практике врача-эндоскописта и врача-хирурга.

КОММЕНТАРИИ КОЛЛЕКТИВА АВТОРОВ К РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ:

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ИНСУФФЛЯЦИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПРОТОК: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭНЗИМ-ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ ЗА СЧЁТ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ *pH*?

Положения рецензии	Комментарии
1. Представленная работа достаточно оригинальная, исследований подобного материала я ранее в отечественной литературе не встречал. Возможно, подобная методика, предлагаемая автором, описана в иностранных источниках, но её описания в литературном обзоре со ссылкой на авторов и источник я не увидел.	1. Работа действительно оригинальная, но это скорее её достоинство, а также гарантия отсутствия признаков плагиата, что любезно отмечено рецензентом в п. 11.
2. Актуальность работы в данной статье не обозначена. Непонятно, что хотел доказать автор. В названии статьи звучит: «возможно ли энзим-ингибирующее действие при остром панкреатите..», однако во всей работе не проведено ни одного клинического испытания данной методики. Таким образом, ответ на данный вопрос так и не дан.	2. Актуальность работы показана во введении, в котором говорится об ургентности ОП, зависимости его клинического сценария от активности протеолиза, катализируемого трипсином, и не оправдавшихся надеждах на терапевтическую эффективность фармакологического подавления панкреатической секреции. В этой связи, в контексте известной зависимости активности энзимов ПЖ от *pH* рассматривается перспектива возможного терапевтического применения эндоскопической инсуфляции CO_2 в протоковую систему ПЖ, уже активно используемой в диагностических целях. Ключевого слова «актуальность», действительно, в тексте статьи нет, как его нет и в редакционных требованиях журнала, отличных от требований к автореферату диссертации, а также в целом ряде статей, уже опубликованных в Вестнике. Тем не менее, трудно согласиться с утверждением рецензента о том, что «…актуальность работы в данной статье не обозначена…» вовсе. Коллективом авторов, не имевшим намерения доказывать кому-либо чего-либо, но искренне желавшим привлечь интерес коллег к обсуждаемой теме, была сформулирована цель работы, дословно процитированная рецензентом в п. 3. Название статьи максимально сокращено для соответствия требованиям журнала к оформлению публикаций. Ответ на содержащийся в нём вопрос дан, поскольку на данном этапе исследование не предполагает проведения клинических испытаний.

Положения рецензии	Комментарии
3. Цель работы сформулирована как: «расчётно-теоретическая оценка принципиальной возможности замедления энзимной аутоагрессии при ОП в результе локального снижения водородного показателя в ткани ПЖ, вызванного эндоскопической инсуффляцией двуокиси углерода в ПП». Для достижения этой цели необходимо провести клинический эксперимент с контрольной группой больных без применения данной методики и с её использованием. Только так можно оценить, будет ли работать предложенная методика у больных с острым панкреатитом или нет. По результатам данной работы проведены только теоретические расчеты без практического применения.	3. Поскольку на текущий момент цель работы заключалась в **«…расчётно-теоретической оценке принципиальной возможности…»**, для её достижения использовались методы цифровизации и математического моделирования. Вообще, прежде чем проводить «…клинический эксперимент с контрольной группой больных без применения данной методики и с её использованием…», необходимо убедиться в том, что лежащий в её основе механизм супрессии ферментативной аутодигестии работоспособен в принципе. Для этого и была выполнена расчётная оценка кинетики изменения и диапазонов смещения показателя *pH* и активностей панкреатических энзимов в процессе инсуффляции. Её результат вполне бы мог получиться пессимистичным, если бы оказалось, например, что скорость диффузии CO_2 из протоковой системы ПЖ в принципе не способна обеспечить какой-либо супрессии энзимов за приемлемое время. В этом случае потенциальные участники «…клинического эксперимента…» были бы избавлены от дальнейших хлопот.
4. Материалы и методы исследования описаны излишне подробно в контексте теоретических физических вычислений с обилием формул и диаграмм. Однако нет описания предлагаемой методики введения газа в общий панкреатический проток: введение через катетер для ЭРХПГ, проведение назопанкреатического дренажа или какие либо другие методики. Не описано, при какой форме острого панкреатита предлагается применять эту методику, на какие сроки. Таким образом, опять же «материалы и методы» не соответствуют названию статьи и поставленным задачам.	4. Использованные при достижении поставленной цели методы цифровизации и математического моделирования, по мнению коллектива авторов статьи, нуждались в некой детализации в разделе «Материалы и методы» для соблюдения принципа прослеживаемости, т. е. в целях обеспечения возможности их воспроизведения заинтересованными коллегами. При этом, исходя из редакционных требований к объёму публикаций, вывод ряда приведённых в статье формул был опущен. Возникший интерес рецензента к «…описанию предлагаемой методики введения газа в общий панкреатический проток…» может быть с лёгкостью удовлетворён прохождением по ссылке на работу [18] (Maki Sugimoto et al.,), присутствующей в необходимом контексте во втором абзаце на стр. 6 статьи. В упомянутой работе описывается метод 3D-МДКВПГ, основные параметры инсуффляции были взяты авторами рецензируемой статьи именно оттуда в качестве опорных характеристик вычислительного эксперимента. Авторы [18] (Maki Sugimoto et al.,) использовали перкутанный или назопанкреатический катетер, что, однако, не является существенным для построения математической модели и посему в рецензируемой статье не упоминается. Ответ на вопрос о том, «…на какие сроки… предлагается применять эту методику…», в статье может быть также найден при внимательном её прочтении. Он принципиально не отличается от ответа на вопрос о времени начала любой другой терапии — чем раньше, тем лучше.
5. Об оценке научных значений результатов данного исследования мне, как практическому врачу и исследователю-эндоскописту, судить сложно. Мне кажется, это удел физиков. Если говорить о практическом значении данной работы, то её дизайн не позволяет оценить практическую значимость проведенного исследования. Нет ни одного клинического примера эффективности методики. Я думаю, что если говорить о практическом внедрении данной методики, то нужно проводить клинические испытания с нормальной методической базой и сравнением в контрольной группе.	5. Коллектив авторов выражает своё согласие с рецензентом по вопросу о целесообразности проведения клинических испытаний метода эндоскопической инсуффляции CO_2 при ОП. Однако, организация таких испытаний, требующая административного и этически-правового обеспечения, на данном этапе выходит за пределы полномочий авторского коллектива и пока не рассматривается в качестве реальной цели. На текущий момент задача коллектива авторов заключалась в привлечении внимания к проблеме, активизации дискуссии, детальной теоретической проработке с демонстрацией того, что сама идея не выглядит дико, и ожидаемый результат принципиально достижим, а также в подготовке мнения профессионального сообщества к одобрению клинических испытаний.

Положения рецензии	Комментарии
6. Если говорить об оценке полученных данных, то в них человек представлен как математическая модель. Если говорить о реальном применении методики, то необходимо учитывать уникальность каждого человека. Пока видится, что все расчеты сделаны на теоретических понятиях почти нормального человека. В названии работы звучит: «… при остром панкреатите…». В работе я не нашел измерений тех показателей ферментной активности панкреатического сока при различных формах острого панкреатита, на которые мы должны воздействовать и получить их снижение. Лечение человека — это практическое дело, а не теоретические расчеты. Если автор хочет доказать эффективность предлагаемой методики, то желательно все-таки измерить базовые показатели активности ферментов, уровня *pH* при разных формах панкреатита и показать, при какой форме панкреатита данная методика будет более эффективна.	6. «…Уникальность каждого человека» на данном этапе математически формализована в работе учётом характеристик структуры протоковой системы ПЖ и, в частности, её удельной поверхности (рис. 9 а-г и 10 а-г). Существенная индивидуализация возможна при сопряжении метода 3D-МДКВПГ, дающего информацию о числе, диаметрах, длинах и проходимости протоков, с терапевтической инсуффляцией CO_2, выполняемой с учётом рекомендаций, выданных математической моделью на основании выявленных индивидуальных особенностей структуры. Смысл фразы «…расчёты сделаны на теоретических понятиях почти нормального человека» не ясен. Поиск «…измерений тех показателей ферментной активности панкреатического сока при различных формах острого панкреатита, на которые мы должны воздействовать и получить их снижение» смысла не имеет, поскольку, согласно преобладающей в литературе и отражённой в литобзоре точке зрения, активность энзимов при ОП инверсно канализована в направлении ткани железы и сконцентрирована на её аутолизе. Ключевая роль в патогенезе ОП отводится трипсину, что также отражено в литобзоре. В этой связи имел бы смысл мониторинг внутритканевой активности трипсина и внутритканевых значений показателя *pH*, однако это пока не представляется возможным методически. Лечение человека — как практическое дело, так и теоретические расчёты, включающие хотя бы расчёты доз фармпрепаратов и ионизирующих излучений, когда это необходимо. Категорическое отрицание рецензентом роли теоретических расчётов не выглядит ни грамотным, ни обоснованным, поскольку без таковых не было бы возможным применение современных технических средств визуализации, функциональной и лабораторной диагностики, ряда методов лечения, прогнозирование эпидемического процесса. Когда рецензент пишет о том, что «…желательно все-таки измерить базовые показатели активности ферментов, уровня *pH* при разных формах панкреатита…», вероятнее всего, речь идёт об определении в крови маркеров повреждения ткани ПЖ-амилазы и липазы. В ходе будущих доклинических или клинических испытаний метода инсуффляции CO_2 традиционные подходы клинико-лабораторного контроля эффективности терапии авторами планируются.
7. Статистическая оценка теоретических результатов проведена на высоком математическом уровне.	7. Коллектив авторов выражает искреннюю признательность рецензенту за лестную характеристику «…математического уровня статистической оценки теоретических результатов», если под таковой понимается расчет статистических критериев качества построения регрессионных зависимостей.
8. Собственные данные исследователя не коррелируют с данными литературы. В литературном обзоре расписаны патогенетические и патоморфологические изменения при остром панкреатите, а в проведенном «математическом» эксперименте показателей острого панкреатита нет, а только теоретические предпосылки воздействия углекислого газа на ферментную систему поджелудочной железы через изменение показателей *pH*. В литературном обзоре вскользь упоминается применение углекислоты в эндоскопии, но в собственной работе эндоскопии по сути так и нет.	8. «Собственные данные исследователя не коррелируют с данными литературы», но базируются на них и используют опубликованные функциональные и графические зависимости при построении математической модели. «В литературном обзоре расписаны патогенетические…изменения при остром панкреатите…», так как проведение «математического эксперимента» имело целью демонстрацию принципиальной возможности повлиять на ключевое звено патогенеза ОП воздействием «…углекислого газа на ферментную систему поджелудочной железы через изменение показателей *pH*». Применение углекислоты в эндоскопии освещено в литературном обзоре в основном для преодоления понятных авторам опасений последствий внутрипротоковой инсуффляции CO_2.
9. Выводы, полученные в результате работы, не соответствуют поставленной в названии статьи задаче. Так и не доказано, «возможно ли энзим-ингибирующее действие при остром панкреатите за счёт локальной депрессии *pH*?» Более того, выводы в статье и выводы в резюме разные.	9. Выводы соответствуют цели работы, формулировка которой всегда является детализацией названия. В вычислительном эксперименте показана принципиальная возможность ингибирования энзимов при ОП именно благодаря локальной депрессии *pH* — это почти буквальная формулировка вывода резюме. Выводы в статье не могут быть калькой вывода резюме ввиду ограничений на объём резюме. Вместе с тем, дополнение и детализация вывода резюме в выводах к основному тексту статьи является обычной практикой, заимствованной авторским коллективом.

Положения рецензии	Комментарии
10. Резюме отражает суть проведенной работы за исключением вывода. Мнение о выводе приведено в предыдущем пункте. Отсутствуют практические рекомендации. Таким образом, работа выглядит как теоретическое исследование в области патофизиологии. Оснований отнести работу к специальности «Эндоскопия» нет.	10. «Резюме отражает суть проведённой работы…», включая вывод, что обосновано в предыдущем пункте. Выводы №№ 6 и 7 являются по сути практическими рекомендациями, поскольку в них речь идёт об увеличении длительности диагностической инсуфляции (10 секунд, [18] (Maki Sugimoto et al.,)) до 1 минуты, или, что предпочтительнее, до 11-73 минут в зависимости от удельной поверхности, т. е. с учётом «…уникальности каждого человека». Императивные основания для отнесения работы к специальности «Эндоскопия», возможно, отсутствуют, но коллектив авторов на этом и не настаивает.
11. Работа соответствует этическим нормам, признаков плагиата не выявлено.	11. На данном этапе работа, вероятно, вошла бы в противоречие с этическими и юридическими нормами, если бы явочным порядком, без необходимой предварительной подготовки вопроса авторами был бы проведён «…клинический эксперимент с контрольной группой больных без применения данной методики и с её использованием», о котором пишет рецензент. «…Признаков плагиата не выявлено», поскольку работа оригинальная.
12. Статья написана современным грамотным языком. Обилие больших формул отвлекает от основной темы статьи. Вызывает сомнение объем статьи, более подходящий для монографии. Считаю, что текстовый объем статьи необходимо сократить.	12. Использованные для раскрытия темы статьи и достижения поставленной цели методы цифровизации и математического моделирования предполагают приведение основных уравнений математической модели. Объём публикации, рекомендуемый редакционными требованиями — не более 25 стр. для оригинальной статьи и не более 30 стр. для обзора. Бóльший объём статей с оригинальными исследованиями допускается в индивидуальном порядке, по решению редколлегии. Объём предлагаемой статьи — 31 стр., из которых 7 стр. отведено диаграммам, иллюстрирующим результаты вычислительного эксперимента. Авторам неизвестны примеры монографий такого объёма.
На основании вышеперечисленного считаю, что статью необходимо доработать, изменить название и профиль публикации. Или дополнить исследование проведением клинических испытаний с оформлением соответствующих выводов и рекомендаций о возможности клинического применения данной методики в практике врача-эндоскописта и врача-хирурга.	Организация клинических испытаний, требующая подготовленного к их одобрению мнения профессионального сообщества и административного ресурса, пока не выглядит реализуемой в приемлемые сроки. Коллектив авторов использует доступные ему возможности для привлечения внимания коллег к проблеме и активизации профессиональной дискуссии, в том числе опубликованием полученных результатов в Вестнике уральской медицинской академической науки. Профиль вестника не ограничивается специальностью «Эндоскопия», поскольку в его редколлегии представлены именитые учёные, работающие в области фундаментальных академических дисциплин, включая лауреата Нобелевской премии проф. Цинкернагеля Р.М.