

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт гидродинамики им. Лаврентьева  
Сибирского отделения Российской академии наук

**ВЫПУСКНАЯ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

аспиранта Валовой Галины Сергеевны

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛИКВОРОДИНАМИКИ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕЕ СВЯЗИ С МОЗГОВЫМ  
КРОВООБРАЩЕНИЕМ**

Направление 01.06.01 «Математика и механика»

Направленность 1.1.9 «Механика жидкости, газа и плазмы»

Научный руководитель:



к.ф.-м.н.,  
Черевко А.А.

Аспирант:



Новосибирск – 2022

## Оглавление

<b>Введение</b> . . . . .	4
<b>Глава 1. Модель многожидкостной пороупругой фильтрации</b>	15
1.1 Общая постановка задачи . . . . .	15
1.2 Интерпретация модели . . . . .	18
1.3 Осесимметричная геометрия . . . . .	23
1.3.1 Постановка задачи . . . . .	24
1.3.2 Зависимость смещения от параметров взаимодействия поровых жидкостей . . . . .	25
1.3.3 Зависимость поровых давлений от параметров взаимодействия поровых жидкостей . . . . .	27
1.3.4 Область параметров физиологической нормы . . . . .	28
1.3.5 Интерпретация результатов . . . . .	29
1.3.6 Выводы по осесимметричной постановке задачи . . . . .	30
1.4 Экспериментальная геометрия . . . . .	31
1.4.1 Постановка задачи . . . . .	31
1.4.2 Численный алгоритм . . . . .	33
1.4.3 Зависимость смещения внутренней границы от параметров взаимодействия поровых жидкостей . . . . .	41
1.4.4 Зависимость поровых давлений от параметров взаимодействия поровых жидкостей . . . . .	46
1.4.5 Интерпретация результатов. . . . .	48
1.4.6 Область параметров физиологической нормы . . . . .	49
1.4.7 Локализация максимального смещения внутренней границы области . . . . .	51
1.4.8 Выводы по задаче в случае экспериментальной геометрии . . . . .	54
<b>Глава 2. Регрессионная модель взаимодействия поровых         жидкостей</b> . . . . .	56

2.1	Построение и выбор регрессионной модели . . . . .	56
2.1.1	Предварительные сведения и подготовка данных . . .	56
2.1.2	Поиск оптимального параметра регрессионной модели	61
2.2	Анализ коэффициентов регрессии . . . . .	68
2.3	Интерпретация результатов . . . . .	69
2.4	Выводы по регрессионному анализу . . . . .	72
<b>Заключение . . . . .</b>		<b>74</b>
<b>Список литературы . . . . .</b>		<b>76</b>

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Головной мозг является сложным органом, работа которого до конца не изучена, также как и не до конца ясны механизмы обеспечивающие его жизнедеятельность. Жидкими средами головного мозга являются кровь и цереброспинальная жидкость (ликвор), которая образуется путем фильтрации капиллярной крови как через стенки внутримозговых желудочков, расположенных в центре черепа, так и непосредственно через стенки мозговых капилляров в веществе головного мозга. Движение цереброспинальной жидкости имеет сложный пульсирующий характер и связано с сердечной деятельностью. На сегодняшний день согласно данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые и неврологические заболевания занимают лидирующие позиции по распространенности, смертности и инвалидизации населения. В основе большого количества таких патологий лежат нарушения внутричерепной гидродинамики жидких сред головного мозга. В связи с этим актуальным является улучшение имеющегося понимания процессов взаимодействия ткани головного мозга и жидких сред центральной нервной системы в целом и при различных формах патологий, механизмы развития которых до сих пор до конца не ясны. В сложившейся ситуации математическое моделирование совместного течения внутричерепных жидкостей (гемоликвородинамики) и их взаимодействие с тканью головного мозга является мощным инструментом для улучшения понимания внутримозговых процессов в норме и при различных патологиях.

**Степень разработанности темы исследования.** Для описания внутричерепной гидродинамики используются математические модели разного уровня сложности. Одним из подходов к изучению внутричерепной гидродинамики является применение моделей с сосредоточенными параметрами (компармент-моделей). В рамках данного подхода содержимое черепа, представляющее собой церебральные жидкости и



вещество головного мозга, подразделяется на ряд взаимодействующих друг с другом отделов. Как правило, каждый отдел содержит один физический компонент, например, кровь, цереброспинальную жидкость, интерстициальную жидкость или вещество головного мозга. Однако, в зависимости от сложности модели, данный компонент может присутствовать более чем в одном отделе модели. Динамика в каждом отделе определяется усредненными по пространству и зависящими от времени функциями, задающими давление и расход жидкости. Как правило, потоки жидкости между отделами определяются разницей гидростатического давления. Кроме того, предполагается, что взаимодействие между соседними отделами модели происходит на их границах раздела. Формулировка таких моделей приводит к системе обыкновенных дифференциальных уравнений [1–4].

Одной из основополагающих компартмент-моделей внутричерепной системы, является модель, сформулированная в 1783 году в работе А. Монро [5]. В этой модели рассматривались два отдела, представляющие несжимаемое вещество головного мозга и кровь. В работе Г. Келли [6] сосудистый компонент был дополнительно разделен на артериальную и венозную кровь. В данных работах впервые появились основные предположения, используемые и по сей день, для формулировки уравнений компартмент-моделей. Во-первых, предполагается постоянство объема внутри жесткого черепного свода. Во-вторых, скорость потока жидкости между отделами предполагается пропорциональной перепадам давления. Наконец, вещество мозга рассматривается как линейный упругий материал. В дальнейшем данные предположения, известные также как «доктрина Монро-Келли», легли в основу многих математических моделей внутричерепной динамики [7–10]. Впоследствии модель [8] была усовершенствована путем добавления элемента цереброваскулярного кровообращения в работах [2; 11–14]. В современных работах, которые также основаны на «доктрине Монро-Келли», авторы добавляют новые жидкостные отделы [15–20].

Стоит заметить, что вышеприведенные исследования внутричерепной динамики рассматривали внутричерепную систему как ограниченную

в пределах почти жесткого свода черепа. Связь с сердечно-сосудистой системой всего тела обычно считается косвенной, вводимой в основном через условия сосудистого взаимодействия в модели. В работе [21] приведено взаимодействие внутричерепной динамики со спинным каналом. Эта модель включает дифференциальные уравнения, основанные на гидродинамической модели для спинного канала, сопряженной с компартмент-моделью головного мозга. Комплексная модель внутричерепной динамики с учетом субарахноидального пространства спинного канала предложена в [3]. Рассматриваемая в этой работе математическая модель направлена на описание связи между церебральной гемодинамикой, деформацией паренхимы головного мозга и динамикой потока ликвора. Кровь и цереброспинальная жидкость считаются несжимаемой вязкой ньютоновской жидкостью. Вещество головного мозга моделируется как двухфазный материал, заполняющий два отдела: левое и правое полушария. Поток жидкости определяется заданной разницей давлений между артериальным и венозным отделами. Итоговая математическая модель состоит из 58 обыкновенных дифференциальных уравнений. Модель была валидирована путем сравнения с экспериментом. В работе [22] представлена математическая модель, учитывающая внутричерепную систему и сердечно-сосудистой систему всего тела. Математическая модель описывается системой из 22 обыкновенных дифференциальных уравнений и включает в себя 16 взаимодействующих отделов, из которых 9 полностью находятся за пределами внутричерепного свода. В силу нелинейности итоговой математической модели калибровка многочисленных параметров модели на основе экспериментальных данных и полученных соотношений создает дополнительные издержки при использовании этой модели для моделирования. В работах [23–26] также рассматривается взаимодействие внутричерепной динамики с экстракраниальным кровообращением. Математическая модель глобальной артериовенозной циркуляции во всем организме человека в сочетании с компартмент-моделью динамики цереброспинальной жидкости в краниоспинальной полости представлена в работе [27]. Модель включает одномерные нелинейные системы дифференциальных уравнений в частных производных для

323 основных кровеносных сосудов и 85 нульмерных дифференциально-алгебраических систем для остальных компонентов. Полученные одномерные параболические системы дифференциальных уравнений в частных производных для всех крупных сосудов аппроксимируются гиперболическими системами в соответствии с релаксационным подходом.

Как видно компартмент-модели предоставляют многообещающий метод математического изучения внутричерепной динамики в норме и при патологических состояниях. Кроме того, последние результаты в данной области показывают возможность изучения взаимодействия внутричерепной динамики с экстракраниальным кровообращением во всем организме человека. Как правило, математические модели такого типа состоят из нескольких десятков дифференциальных уравнений, что создает сложности при их использовании и численной реализации сторонними авторами. Кроме того, пространственные изменения не рассматриваются ни для одного из физических параметров моделей такого типа, поэтому невозможно описать распределение напряжений и деформаций в ткани головного мозга.

В рамках подхода, использующего методы вычислительной гидродинамики (Computational Fluid Dynamics), изучается течение цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах. Геометрия расчетной области обычно строится на основе данных магнитно-резонансной томографии пациента, что позволяет напрямую сравнивать результаты моделирования с данными *in vivo*. При таком моделировании ламинарный поток цереброспинальной жидкости описывается уравнениями Навье-Стокса для движения несжимаемой ньютоновской жидкости с динамической вязкостью порядка 0.8 мПа·с [28]. Чаще всего в качестве граничных условий на входе расчетной области задается профиль скорости цереброспинальной жидкости, на выходе — давление. В основном используется приближение жестких стенок и задается условие прилипания на поверхности расчетной области [29–32]. При моделировании взаимодействия потока жидкости и упругой стенки (задача *fluid-structure interaction*) вычисляются поток жидкости и деформации стенки, связанные через условия на границе раздела жидкость-твердое тело [33–36]. В рамках такого подхода предполагается, что стенка является изотропным линейным

упругим материалом, на границе раздела жидкость-твердое тело задаются кинематическое и динамическое условия, выражающие непрерывность скоростей жидкости и стенки на границе раздела и непрерывность напряжений на границе сопряжения соответственно.

Влияние неврологических патологий на поток цереброспинальной жидкости исследовалось в [37–41]. Первая анатомически точная трехмерная CFD-модель всего желудочкового пространства представлена в [31]. В этой работе в качестве граничного условия на выходе использовалось давление, которое вычислялось с помощью упрощенной трехмерной конфигурации краниального и спинального ликворных пространств. Такой подход, в принципе, предпочтительнее использования постоянного давления, но его трудно реализовать на практике. Непрерывное увеличение вычислительной мощности и достижения в области технологии магнитного резонанса позволили постепенно расширять размеры исследуемых ликворных пространств, усложнять постановки задач гидродинамики цереброспинальной жидкости. Полная модель течения ликвора в центральной нервной системе с учетом деформируемых стенок была разработана группой Линнингера [3; 42–44]. Следует заметить, что хотя FSI часто полезно, оно не всегда необходимо. Недавнее исследование спинномозгового канала показало, что прогнозируемое давление цереброспинальной жидкости почти не изменилось по сравнению с CFD исследованием в приближении жестких стенок, хотя профили скоростей показали значительные различия [45].

Несмотря на наличие значительного количества литературы, касающейся изучения течения цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах методами CFD, остается несколько не до конца решенных вопросов, сдерживающих развитие этого направления. С точки зрения правильного описания физиологии на данный момент недостаточно изучена циркуляция цереброспинальной жидкости для количественного определения уровней производства и поглощения для использования в граничных условиях CFD. Также важно усовершенствовать и применить на практике инструменты автоматической сегментации для большей детализации геометрии ликворных пространств. Несмотря на то, что FSI исследования

проводились в сочетании с компартмент-моделями и двухмерными моделями, автору диссертации известно только одно комплексное трехмерное исследование гидродинамики цереброспинальной жидкости [43]. Кроме того, крайне желательно усовершенствование аппаратного и программного обеспечения, чтобы моделирование нестационарных потоков на сетках, содержащих миллиарды ячеек, можно было проводить в разумные сроки.

Наряду с описанием течения цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах важную роль играет моделирование совместного течения цереброспинальной жидкости и крови через ткань головного мозга. Такое моделирование имеет решающее значение для улучшения понимания процессов взаимодействия нервной ткани и жидких сред центральной нервной системы как в целом, так и при различных формах патологий. Одним из подходов для изучения данных процессов является применение теории пороупругости. В рамках данного подхода вещество головного мозга моделируется как пороупругий материал, насыщенный поровой жидкостью. Для описания деформации пористой среды с учетом фильтрации жидкости была предложена концепция эффективного напряжения К. Терцаги [46], которая впоследствии была усовершенствована М. Био [47]. В данном подходе тензор напряжений в среде представляется в виде суммы тензора эффективных напряжений, отвечающего за деформацию твердой фазы, и слагаемого, уравнивающего давление жидкости в порах. Это положение отражает тот факт, что жидкость несет на себе часть нагрузки. Определяющим уравнением для порового давления служит уравнение фильтрации с учетом деформирования упругого скелета и сжимаемости пор. Использование пороупругого подхода в рамках сферически симметричной геометрии было впервые предложено в работе [48]. Позже в [49] представленная математическая модель была расширена. Вслед за [49; 50] в литературе были предложены многочисленные другие исследования пороупругой модели вещества головного мозга [51–55]. Интенсивное изучение связи цереброспинальной жидкости с церебральным кровотоком привело к осознанию необходимости учета всей системы внутричерепной гидродинамики и ее связи с веществом головного мозга. В работах

[53; 55] представлена модель многожидкостной пороупругой фильтрации. Вещество головного мозга моделируется как насыщенный линейный пороупругий материал с двумя [53] или тремя [55] поровыми жидкостями. В работах [54; 56] предложена более сложная пороупругая модель, которая включает в себя четыре поровых жидкости. Данная математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации является в настоящее время одной из наиболее развитых и применяется для изучения внутричерепной гидродинамики как в норме, так и при описании патологических процессов [57–60].

Математические модели многожидкостной пороупругой фильтрации зависят от физических параметров, описывающих механические и фильтрационно-емкостные свойства головного мозга живого человека. В работе [49] коэффициент Пуассона  $\nu = 0.499$ , что означает, что авторы смоделировали пористую матрицу по существу несжимаемой. Это привело к результатам за пределами физиологических диапазонов. В работе [61] авторы проанализировали экспериментальные данные, представленные в [62] для оценки коэффициента Пуассона. Полученная величина  $\nu = 0.35$  учитывает относительную сжимаемость твердой фазы многофазной среды и в дальнейшем использовалась при моделировании совместной фильтрации внутричерепных жидкостей сквозь пороупругое вещество головного мозга, например, в работах [51; 54; 63–65]. В ряде работ для модуля Юнга использовались величины порядка  $10^3 \text{ Па} \div 10^5 \text{ Па}$  [51; 66]. В [63] авторы рассматривали паренхиму головного мозга как материал, зависящий от скорости деформации, что привело к получению значительно более низкого значения модуля Юнга, примерно 584 Па. Клинические исследования показывают, что свойства (например, модуль Юнга) белого и серого вещества различны [67; 68]; однако многие численные модели [54; 69; 70] по-прежнему рассматривают паренхиму головного мозга как однородный материал из-за отсутствия количественных экспериментальных данных для человеческого мозга. В этом аспекте магнитно-резонансная эластография, которая является неинвазивным методом визуализации для количественной оценки механических свойств ткани [71; 72], может предложить более реалистичные значения для численного моделирования. Однако на данный

момент получаемые с помощью магнитно-резонансной эластографии величины различаются на порядки [73]. Другими величинами, для которых отсутствуют соответствующие экспериментальные данные, являются проницаемости поровых составляющих и коэффициенты, отвечающие за взаимодействие поровых жидкостей. В работе [54] был выполнен параметрический поиск, в результате которого было установлено, что проницаемость поровых составляющих оказывает незначительное влияние на конечный результат и соотносится с ранее представленными в литературе данными [66]. Авторы исследования [70] извлекают информацию о проницаемости головного мозга для цереброспинальной жидкости из данных диффузионно-взвешенной визуализации. Коэффициенты, отвечающие за взаимодействие поровых жидкостей, также были получены с помощью параметрического поиска [54]. Стоит заметить, что авторы изучали данные параметры с точки зрения патологического состояния и роль некоторых параметров не была уточнена, также как не были получены величины данных параметров для описания нормальной физиологии.

Обзор математических моделей, представленных здесь, подчеркивает важность изучения внутричерепной системы, состоящей из множества связанных отделов, наделенных собственной индивидуальной динамикой. В связи с этим необходима математическая модель, которая позволяет исследовать гидродинамику жидких сред головного мозга в сочетании с динамикой мозгового вещества в норме и при патологических состояниях. Такая модель должна быть верифицирована, учитывать реалистичную геометрию и соответствующие граничные условия, поскольку динамические взаимосвязанные структуры, составляющие головной мозг, предполагают, что классические формулировки краевых задач, включающие дифференциальные уравнения и граничные условия Дирихле и/или Неймана, могут быть не самыми подходящими для изучения внутричерепной системы. Такой подход был предложен [53; 55] и в дальнейшем развит [54; 56; 64; 65]. Математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации включает в себя связь между интракраниальными компонентами, позволяет исследовать транспорт жидкости между ликвором, церебральной кровью и веществом головного мозга, деформации мозгового вещества в

рамках патологий. Стоит заметить, что данная математическая модель, основанная на теории пороупругости, содержит ряд коэффициентов, которые описывают структуру головного мозга и его фильтрационно-емкостные свойства. При этом некоторые из коэффициентов могут быть непосредственно измерены, другие же на данный момент возможно лишь оценить с помощью математического аппарата. На настоящий момент такими коэффициентами являются параметры, отвечающие за взаимодействие поровых жидкостей. Остается открытым вопрос о характере влияния данных параметров на решение краевой задачи многожидкостной пороупругой фильтрации, а также отсутствуют диапазоны величин данных параметров, соответствующие нормальной физиологии.

**Цели и задачи исследования.** Мотивацией данной выпускной научно-квалификационной работы является медицинская проблематика: на сегодняшний день не до конца ясны причины и ход развития такого тяжелого заболевания как гидроцефалия. Данное заболевание проявляется как патологическое смещение стенок мозговых желудочков — полостей, расположенных в центре головного мозга и заполненных цереброспинальной жидкостью. В связи с этим **целью выпускной научно-квалификационной работы** является исследование зависимости решения математические модели многожидкостной пороупругой фильтрации на внутренней границе области (представляющей границу церебральных желудочков) от параметров модели, описывающих взаимодействие между жидкими средами головного мозга. Для достижения данной цели были решены следующие задачи:

- Анализ влияния параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей, на смещение внутренней границы области и давление поровых жидкостей в случае осесимметричной геометрии.
- Поиск области значений параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей, которым соответствуют физиологически допустимые смещения внутренней границы области и давления поровых жидкостей на внутренней границе области.
- Анализ влияния параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей, на смещение внутренней границы области и



давление поровых жидкостей в случае экспериментальной геометрии, соответствующей реальному добровольцу.

— Поиск закономерности локализации мест максимального смещения внутренней границы области.

— Анализ взаимосвязи среднего смещения внутренней границы области и параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей, с помощью методов статистического обучения.

**Научная новизна.** Научная новизна работы заключается в следующих полученных результатах:

— На основе стационарной математической модели многожидкостной пороупругой фильтрации найдены закономерности влияния параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей, на смещение внутренней границы области и давление поровых жидкостей в случаях осесимметричной геометрии и экспериментальной геометрии.

— Построена область физиологически допустимых значений параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей.

— Найдены закономерности локализации мест максимального смещения внутренней границы области в зависимости от величины среднего смещения внутренней границы области. Во всех рассмотренных случаях обнаружена одинаковая зависимость мест максимального смещения внутренней границы области от среднего смещения. Численно показано, что изменение локализации максимального смещения происходит при увеличении среднего смещения внутренней границы области более, чем на 2 мм. Данный результат позволяет качественно и количественно охарактеризовать медицинское понятие «патологическая дилатация желудочков».

— С помощью множественной линейной регрессии выявлена взаимосвязь параметров взаимодействия поровых жидкостей и среднего смещения внутренней границы области. На этой основе выявлен характер влияния параметров взаимодействия поровых жидкостей. Обнаружено, что зависимость решения рассматриваемой краевой задачи от параметров взаимодействия поровых жидкостей носит логарифмический характер. Найдены наборы коэффициентов

взаимодействия поровых жидкостей, которые соответствуют клинической картине различных неврологических патологий.

Основные результаты выпускной научно-квалификационной работы прошли процедуру рецензирования и опубликованы в международных и российских журналах [74–77], изложены в тезисах докладов [78–85].

## Глава 1. Модель многожидкостной пороупругой фильтрации

### 1.1 Общая постановка задачи

Рассмотрим задачу многожидкостной пороупругой фильтрации в ограниченной области  $\Omega$  с внутренней границей  $\Gamma_V$  и внешней границей  $\Gamma_S$ . Математическая модель содержит уравнения для перемещения и давления четырех поровых жидкостей, которые получаются из уравнения равновесия и неразрывности, соответственно. Обозначим вектор смещения пористой среды через  $\mathbf{u}$ , а давление фильтрующихся жидкостей через  $p_a, p_v, p_c, p_e$ . В стационарном приближении напряженно-деформированное состояние пористой среды описывается с помощью уравнения равновесия [47; 86]:

$$\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}, p_a, p_v, p_c, p_e) = 0, \quad (1.1)$$

где  $\boldsymbol{\sigma}$  — тензор общего напряжения, который для изотропного тела задан через обобщенный закон Гука [47; 86]:

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}' - \sum_{i=a,v,c,e} \alpha_i p_i \mathbf{I} = 2\mu \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) + \lambda \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) \mathbf{I} - \sum_{i=a,v,c,e} \alpha_i p_i \mathbf{I}, \quad (1.2)$$

где  $\boldsymbol{\sigma}$  — тензор эффективного напряжения Био,  $\alpha_i$  — коэффициенты Био, характеризующий связь между смещением и давлением,  $\mathbf{I}$  — единичный тензор,  $\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})$  — тензор деформации:

$$\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) = \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T), \quad (1.3)$$

$\mu, \lambda$  — коэффициентами Ламе. Они могут быть выражены через модуль Юнга  $E$  и коэффициент Пуассона  $\nu$ :

$$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)}, \quad \lambda = \frac{2\nu E}{(1+\nu)(1-2\nu)}.$$

Модуль Юнга описывает жесткость тела, т.е. способность тела сопротивляться одноосному сжатию, а коэффициент Пуассона — продольное расширение относительно продольного сжатия.

Объемная деформация  $\epsilon(\mathbf{u})$  определяется как сумма элементов главной диагонали тензора деформаций  $\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})$  (1.3):

$$\epsilon(\mathbf{u}) = \text{tr } \boldsymbol{\varepsilon} = \text{div } \mathbf{u} \quad (1.4)$$

Процесс фильтрации  $i$ -ой жидкости в пористой среде описывается уравнением неразрывности, выражающего закон сохранения массы, ( $i = \{a, v, c, e\}$ ):

$$\frac{\partial \zeta_i}{\partial t} + \mathbf{v}_i = f_i, \quad (1.5)$$

где  $\zeta_i$  — масса  $i$ -ой жидкости в единице объема,  $\mathbf{v}_i$  — скорость фильтрации  $i$ -ой жидкости,  $f_i = \sum_{j \neq i} s_{j \rightarrow i} = \sum_{j \neq i} \gamma_{ji} (p_i - p_j)$  — члены, описывающие потоки между поровыми составляющими под действие перепада гидростатического давления поровых жидкостей,  $\gamma_{ji}$  — параметры, определяющие взаимодействие поровых жидкостей.

Для выражения скорости фильтрации жидкости используется линейный закон Дарси [86]:

$$\mathbf{v}_i = -\frac{k_i}{\mu_i} \nabla p_i. \quad (1.6)$$

Здесь,  $k_i$  — коэффициенты проницаемости  $i$ -ой жидкости,  $\mu_i$  — динамическая вязкость  $i$ -ой жидкости. Масса жидкости определяется следующим образом [47; 86]:

$$\zeta_i = \alpha_i \epsilon(\mathbf{u}) + \beta_i p_i, \quad (1.7)$$

где  $\beta_i = \frac{1}{M_i}$ ,  $M_i$  — модуль Био, характеризующий сжимаемость  $i$ -ой жидкости с учетом деформирования пористой среды. Комбинируя (1.1)–

(1.7), получим стационарное уравнение равновесия пористой среды

$$\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}) - \sum_{i=a,v,c,e} \alpha_i \nabla p_i = 0, \quad (1.8)$$

и стационарные уравнения фильтрации поровых жидкостей:

$$-\frac{k_i}{\mu_i} \Delta p_i = \sum_{j \neq i} \gamma_{ji} (p_i - p_j), \quad i = \{a, v, c, e\}. \quad (1.9)$$

Уравнения (1.8)–(1.9) дополняются следующими граничными условиями [54]:

$$\Gamma_V : 2\mu \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + \lambda \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) \mathbf{n} = \sum_{i=a,c,e,v} (\alpha_i - 1) p_i \mathbf{n}, \quad (1.10)$$

$$\nabla p_a \mathbf{n} = 0, \quad (1.11)$$

$$\nabla p_v \mathbf{n} = 0, \quad (1.12)$$

$$\kappa_{cv} \nabla p_c \mathbf{n} = Q_p, \quad (1.13)$$

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128 \mu L} (p_e|_{\Gamma_V} - p_e|_{\Gamma_S}) - \oint_{\Gamma_V} \left( -\frac{k_e}{\mu_e} \nabla p_e \right) \cdot \mathbf{n} dS. \quad (1.14)$$

$$\Gamma_S : \mathbf{u} = 0, \quad (1.15)$$

$$p_a = p_a^*, \quad (1.16)$$

$$p_v = p_v^*, \quad (1.17)$$

$$\nabla p_c \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (1.18)$$

$$p_e = p_v + \mu_e R Q_0, \quad (1.19)$$

$\mathbf{n}$  — внешний вектор единичной нормали. Таким образом, система уравнений (1.8)–(1.19) составляет стационарную математическую модель многожидкостной пороупругой фильтрации, которая представлена Я. Вентикосом и соавторами в цикле работ [54; 57; 64; 65]. Физиологическая интерпретация данной системы уравнений (1.8)–(1.19) приведена в § 1.2 настоящей главы диссертации.

Представленная модель (1.8)–(1.19) зависит от четырех параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$ , определяющих взаимодействие поровых жидкостей. Целью данной работы является изучение зависимости решения краевой задачи (1.8)–(1.19) на внутренней границе области от этих параметров взаимодействия. В работе рассматриваются параметры, лежащие в диапазоне:  $10^{-4} \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}} \div 10^4 \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}}$ , Д — дарси. Это не ограничивает общности результатов поскольку при значениях параметров, лежащих вне данного диапазона, получаемые решения имеют нефизиологические значения давления поровых жидкостей [87]. При численных расчетах каждый параметр  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  независимо принимал значения из 15-элементного набора, семплирование диапазона было выполнено в логарифмическом масштабе:  $10^{-4}$ ,  $6.8 \cdot 10^{-4}$ ,  $1.4 \cdot 10^{-2}$ ,  $1.4 \cdot 10^{-1}$ ,  $8.8 \cdot 10^{-1}$ , 3.8,  $1.3 \cdot 10^1$ ,  $3.8 \cdot 10^1$ ,  $9.8 \cdot 10^1$ ,  $2.3 \cdot 10^2$ ,  $5.0 \cdot 10^2$ ,  $1.0 \cdot 10^3$ ,  $2.1 \cdot 10^3$ ,  $4.5 \cdot 10^3$ ,  $10^4$ .

## 1.2 Интерпретация модели

Одним из специфических для головного мозга процессов является течение цереброспинальной жидкости (ликвора), представляющей собой прозрачную жидкость, плотность и вязкость которой близки к плотности и вязкости воды [76]. Считается, что цереброспинальная жидкость образуется путем фильтрации капиллярной крови через стенки мозговых капилляров в веществе головного мозга и заполняет все межклеточное пространство головного мозга (является интерстициальной (межклеточной) жидкостью). Также ликвор образуется путем фильтрации капиллярной крови через стенки внутримозговых желудочков, расположенных в центре черепа. Из церебральных желудочков цереброспинальная жидкость проходит через мозговой водопровод и поступает в субарахноидальное пространство головного и спинного мозга. Далее цереброспинальная жидкость из субарахноидального пространства всасывается через арахноидальные грануляции в венозные синусы, расположенные в твердой мозговой оболочке. Ликвор не только заполняет желудочки и окружает мозг, но и просачивается

в ткань мозга, проходя через проницаемые стенки боковых желудочков. Движение цереброспинальной жидкости имеет сложный пульсирующий характер и связано с сердечной деятельностью.

В рамках математической модели многожидкостной пороупругой фильтрации (1.8)–(1.19) делается ряд следующих предположений. Ограниченная область  $\Omega$  представляет вещество головного мозга и моделируется как однородная, изотропная, пористая среда в силу отсутствия соответствующих экспериментальных данных для количественной оценки различий между белым и серым веществом головного мозга. Граница желудочков головного мозга, представляющая собой внутреннюю границу  $\Omega$ , обозначается как  $\Gamma_V$ . Поскольку математическая модель предназначена для исследования взаимодействия внутричерепной гидродинамики жидких сред головного мозга и мозгового вещества в норме и при наличии патологий, то череп считается жестким и представляет собой внешнюю границу  $\Gamma_S$  области  $\Omega$ . В работе [66] выполненное численное моделирование, включающее субарахноидальное пространство в виде толстого слоя, заполненного ликвором, не показало никакого влияния на давление жидкости и смещение вещества головного мозга. В связи с этим авторы пренебрегли субарахноидальным пространством в математической модели (1.8)–(1.19). Также полагается отсутствие действия внешних сил, силой гравитации пренебрегают поскольку вещество головного мозга находится в условиях «гидроневесомости». Математическая модель (1.8)–(1.19) полагается стационарной, поскольку она используется для исследования хронической формы неврологической патологии временной масштаб развития которой составляет порядка месяцев и лет. В связи с этим пульсация стенки желудочков не учитывается.

Полагается, что сквозь вещество головного мозга фильтруются четыре несжимаемые жидкости с динамической вязкостью  $\mu_i$ , представляющие ликвор (величины с индексом  $e$ ), артериальную (величины с индексом  $a$ ), венозную (величины с индексом  $v$ ) и капиллярную (величины с индексом  $c$ ) кровь. При этом направленный транспорт жидкости между поровыми составляющими происходит согласно следующей схеме: из артериального бассейна в капиллярный бассейн ( $s_{a \rightarrow c}$ ), из капиллярного бассейна либо

в ликворный ( $s_{c \rightarrow e}$ ) либо в венозный бассейн ( $s_{c \rightarrow v}$ ), и ликвор оттекает в венозный бассейн ( $s_{e \rightarrow v}$ ). При этом нет прямого перетока жидкости из артериального бассейна ни в ликворный ( $s_{a \rightarrow e} = 0$ ), ни в венозный бассейн ( $s_{a \rightarrow v} = 0$ ), рисунок 1.1. Транспорт жидкости между бассейнами обусловлен перепадом гидростатического давления:

$$s_{a \rightarrow c} = \gamma_{ac}(p_c - p_a), \quad s_{c \rightarrow e} = \gamma_{ce}(p_e - p_c),$$

$$s_{c \rightarrow v} = \gamma_{cv}(p_v - p_c), \quad s_{e \rightarrow v} = \gamma_{ev}(p_v - p_e).$$

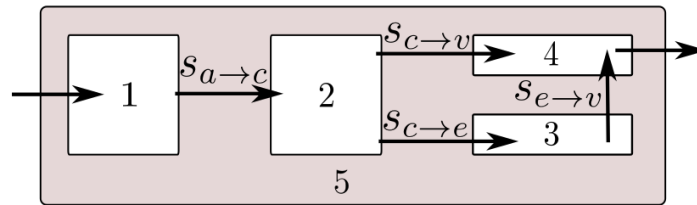


Рисунок 1.1 — Схема транспорта крови и цереброспинальной жидкости через вещество головного мозга: 1 — артериальный бассейн, 2 — капиллярный бассейн, 3 — ликворный бассейн, 4 — венозный бассейн, 5 — вещество головного мозга [54]

Проницаемости поровых составляющих  $k_i$  полагаются постоянными и изотропными из-за отсутствия данных клинических измерений.

Таким образом, уравнение равновесия пористой среды, записанное в терминах перемещений  $\mathbf{u}$  и уравнения фильтрации поровых жидкостей



имеют вид [54; 86]:

$$\mu \Delta \mathbf{u} + (\mu + \lambda) \nabla(\operatorname{div} \mathbf{u}) - (\alpha_a \nabla p_a + \alpha_c \nabla p_c + \alpha_e \nabla p_e + \alpha_v \nabla p_v) = 0, \quad (1.20)$$

$$- \frac{k_a}{\mu_a} \Delta p_a - \gamma_{ac}(p_c - p_a) = 0, \quad (1.21)$$

$$- \frac{k_v}{\mu_v} \Delta p_v + \gamma_{cv}(p_v - p_c) + \gamma_{ev}(p_v - p_e) = 0, \quad (1.22)$$

$$- \frac{k_c}{\mu_c} \Delta p_c + \gamma_{ac}(p_c - p_a) - \gamma_{ce}(p_e - p_c) - \gamma_{cv}(p_v - p_c) = 0, \quad (1.23)$$

$$- \frac{k_e}{\mu_e} \Delta p_e + \gamma_{ce}(p_e - p_c) - \gamma_{ev}(p_v - p_e) = 0. \quad (1.24)$$

Граничные условия математической модели (1.8)–(1.19) имеют следующую физиологическую интерпретацию. На границе желудочков головного мозга  $\Gamma_V$ :

1. Напряжения полагаются непрерывными:

$$2\mu \varepsilon(\mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + \lambda \varepsilon(\mathbf{u}) \mathbf{n} = \sum_{i=a,c,e,v} (\alpha_i - 1) p_i \mathbf{n} \quad (1.25)$$

$\varepsilon(\mathbf{u})$  — тензор деформаций;  $\varepsilon(\mathbf{u}) = \operatorname{tr} \varepsilon(\mathbf{u}) = \varepsilon(\mathbf{u})_{ii} = \operatorname{div} \mathbf{u}$ ;  $\mathbf{n}$  — внешний вектор единичной нормали.

2. Для артериального бассейна отсутствует поток:

$$\nabla p_a \mathbf{n} = 0, \quad (1.26)$$

3. Для венозного бассейна отсутствует поток:

$$\nabla p_v \mathbf{n} = 0, \quad (1.27)$$

4. Цереброспинальная жидкость секретруется с постоянной скоростью  $Q_p$  в желудочках головного мозга. В условии сохранения массы жидкости в желудочковой системе первый член (1.28) моделирует поток жидкости через церебральный водопровод, обусловленный разностью давлений между желудочками и субарахноидальным пространством ( $p_e|_{\Gamma_V} - p_e|_{\Gamma_S}$ ),  $d$  и  $L$  представляют эффективный диаметр и длину

водопровода соответственно. Второй член моделирует поток жидкости через стенку желудочка в вещество головного мозга, используя скорость потока из закона Дарси:

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128\mu L} (p_e|_{\Gamma_V} - p_e|_{\Gamma_S}) - \oint_{\Gamma_V} \left( -\frac{k_e}{\mu_e} \nabla p_e \right) \cdot \mathbf{n} dS \quad (1.28)$$

$d$ ,  $L$  — диаметр и длина церебрального водопровода.

5. Образование цереброспинальной жидкости из капиллярной крови приводит к падению давления в капиллярном бассейне:

$$\kappa_{cv} \nabla p_c \mathbf{n} = Q_p, \quad (1.29)$$

где  $\kappa_{cv}$  — сопротивление потока, фильтрующегося из капиллярной сети в внутримозговые желудочки.

На границе черепа  $\Gamma_S$  принимаются следующие предположения:

1. Поскольку рассматривается мозг взрослого человека, то череп считается жестким. Таким образом, смещения границы черепа равны нулю:

$$\mathbf{u} = 0. \quad (1.30)$$

2. Капиллярный поток на границе черепа отсутствует:

$$\nabla p_c \mathbf{n} = 0, \quad (1.31)$$

3. Заданы артериальное и венозное давления:

$$p_a = p_a^*, \quad (1.32)$$

4.

$$p_v = p_v^*, \quad (1.33)$$

5. Всасывание ликвора в венозную сеть приводит к повышению давления:

$$p_e = p_v + \mu_e R Q_0, \quad (1.34)$$

где  $R$  — сопротивление, обусловленное наличием арахноидальных

грануляций;  $Q_0$  — отток цереброспинальной жидкости в венозную сеть,  $\mu_e$  — вязкость ликвора.

Описанная выше математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34) используется для дальнейшего анализа зависимости решения на внутренней границе области от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$ . Значения величин, характеризующие поровые жидкости и пористую среду приведены в таблице (1.1) согласно литературным данным [56; 63; 66; 88] и в дальнейшем используются в численных расчетах, § 1.3, § 1.4.

Таблица 1.1

Величины, используемые в математической модели многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34)

Параметр	Значение	Единицы измерения	Параметр	Значение	Единицы измерения
$E$	584	Па	$p_v^*$	650	Па
$\nu$	0,35	—	$Q_p, Q_0$	$5,8 \cdot 10^{-9}$	$\frac{\text{м}^3}{\text{с}}$
$k_{a,c,v}$	$10^{-10}$	$\text{м}^2$	$d$	0,004	м
$k_e$	$1,4 \cdot 10^{-14}$	$\text{м}^2$	$L$	0,07	м
$\mu_{a,c,v}$	$2,67 \cdot 10^{-3}$	$\frac{\text{Н}\cdot\text{с}}{\text{м}^2}$	$R$	$8,5 \cdot 10^{13}$	$\frac{1}{\frac{\text{м}^3}{\text{с}}}$
$\mu_e$	$8,9 \cdot 10^{-4}$	$\frac{\text{Н}\cdot\text{с}}{\text{м}^2}$	$\kappa_{cv}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$\frac{\text{м}^5 \cdot \text{с}}{\text{кг}}$
$p_a^*$	8000	Па	$\alpha_{a,e,c,v}$	0,99	—

### 1.3 Осесимметричная геометрия

Данный параграф посвящен исследованию зависимости решения математические модели многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34) от параметров взаимодействия поровых жидкостей на внутренней границе области в случае осесимметричной геометрии [74]. Результаты этого параграфа могут использоваться для оценок параметров, обеспечивающих нормальные физиологические величины, в случае более сложной геометрии, соответствующей реальному добровольцу.

### 1.3.1 Постановка задачи

Рассмотрим задачу многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34) в осесимметричном приближении. Пороупругая ткань головного мозга моделируется между двумя концентрическими окружностями, представляющими череп и желудочки, с радиусами  $r_S = 0.1$  м и  $r_V = 0.03$  м соответственно. В таком случае система уравнений модели (1.20)–(1.34) принимает следующий вид:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} - \frac{u}{r^2} - \frac{1}{\lambda + 2\mu} \left( \alpha_a \frac{\partial p_a}{\partial r} + \alpha_c \frac{\partial p_c}{\partial r} + \alpha_e \frac{\partial p_e}{\partial r} + \alpha_v \frac{\partial p_v}{\partial r} \right) = 0, \quad (1.35)$$

$$- \frac{k_a}{\mu_a} \left( \frac{\partial^2 p_a}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial p_a}{\partial r} \right) - \gamma_{ac} (p_c - p_a) = 0, \quad (1.36)$$

$$- \frac{k_v}{\mu_v} \left( \frac{\partial^2 p_v}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial p_v}{\partial r} \right) + \gamma_{cv} (p_v - p_c) + \gamma_{ev} (p_v - p_e) = 0, \quad (1.37)$$

$$- \frac{k_c}{\mu_c} \left( \frac{\partial^2 p_c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial p_c}{\partial r} \right) + \gamma_{ac} (p_c - p_a) - \gamma_{ce} (p_e - p_c) - \gamma_{cv} (p_v - p_c) = 0, \quad (1.38)$$

$$- \frac{k_e}{\mu_e} \left( \frac{\partial^2 p_e}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial p_e}{\partial r} \right) + \gamma_{ce} (p_e - p_c) - \gamma_{ev} (p_v - p_e) = 0. \quad (1.39)$$

$$\Gamma_V : \quad (\lambda + 2\mu) \frac{\partial u(r_V)}{\partial r} + \frac{\lambda}{r_V} u(r_V) = \sum_{i=a,c,e,v} (\alpha_i - 1) p_i(r_V), \quad (1.40)$$

$$\frac{\partial p_a(r_V)}{\partial r} = 0, \quad (1.41)$$

$$\frac{\partial p_v(r_V)}{\partial r} = 0, \quad (1.42)$$

$$k_{cv} \frac{\partial p_c(r_V)}{\partial r} = Q_p, \quad (1.43)$$

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128\mu L} (p_e(r_V) - p_e(r_S)) - 4\pi \frac{k_e}{\mu_e} (r_V + u_1)^2 \frac{\partial p_e(r_V)}{\partial r}. \quad (1.44)$$

$$\Gamma_S : u(r_S) = 0, \quad (1.45)$$

$$p_a(r_S) = p_a^*, \quad (1.46)$$

$$p_v(r_S) = p_v^*, \quad (1.47)$$

$$\frac{\partial p_c(r_S)}{\partial r} = 0, \quad (1.48)$$

$$p_e(r_S) = p_v(r_S) + \mu R Q_0. \quad (1.49)$$

Граничное условие (1.44) содержит слагаемое  $4\pi \frac{k_e}{\mu_e} (r_V + u_1)^2 \frac{\partial p_e(r_V)}{\partial r}$ , которое выражает изменение объема желудочков в терминах начального радиуса  $r_V$  и смещения границы желудочка  $u_1$ . Для анализа зависимости решения краевой задачи (1.35)–(1.49) от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}, \gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ev}$  на внутренней границе области, представляющей границу церебральных желудочков, построены численные решения данной системы уравнений. Расчет проводился с использованием явного метода Рунге — Кутты с автоматическим выбором шага интегрирования и порядка метода в пакете Wolfram Mathematica [89]. Каждый параметр  $\gamma_{ac}, \gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ev}$  независимо принимал значения из 15-элементного набора, семплированного в логарифмическом масштабе:  $10^{-4}, 6.8 \cdot 10^{-4}, 1.4 \cdot 10^{-2}, 1.4 \cdot 10^{-1}, 8.8 \cdot 10^{-1}, 3.8, 1.3 \cdot 10^1, 3.8 \cdot 10^1, 9.8 \cdot 10^1, 2.3 \cdot 10^2, 5.0 \cdot 10^2, 1.0 \cdot 10^3, 2.1 \cdot 10^3, 4.5 \cdot 10^3, 10^4$ . Таким образом, рассчитано  $15^4$  вариантов. Далее результаты этих расчетов приводятся в интерполированном виде.

### 1.3.2 Зависимость смещения от параметров взаимодействия поровых жидкостей

В данном пункте приведены результаты зависимости смещения внутренней границы области от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}, \gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ev}$ . В ходе анализа численных расчетов было обнаружено, что значения параметра  $\gamma_{ev} = 10^{-4} \div 10^3$  Д/(Н·с) практически

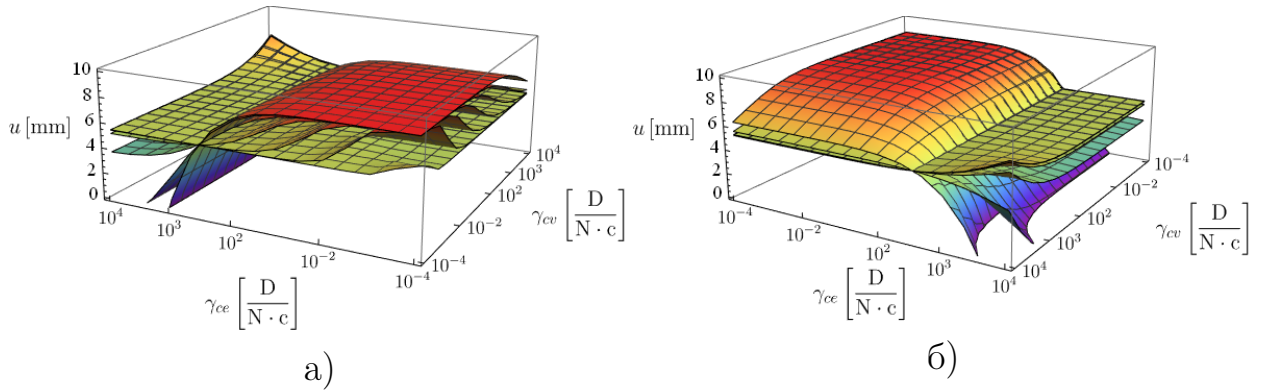


Рисунок 1.2 — Зависимость смещения внутренней границы области от параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \left[ \frac{\text{Д}}{\text{Н} \cdot \text{с}} \right]$  и  $\gamma_{ac} = 6.8 \cdot 10^{-4}$ ,  $1.4 \cdot 10^{-1}$ ,  $3.8$ ,  $3.8 \cdot 10^1$ ,  $2.3 \cdot 10^2$ ,  $1.0 \cdot 10^3$ ,  $4.5 \cdot 10^3 \left[ \frac{\text{Д}}{\text{Н} \cdot \text{с}} \right]$ : (а) — вид со стороны малых значений параметров, (б) — вид со стороны больших значений параметров.

не влияют на величину смещения внутренней границы области. При больших значениях  $\gamma_{ev}$  величина смещения начинает расти, увеличиваясь при  $\gamma_{ev} = 10^4 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$  на 3,5 мм. При этом характер зависимостей сохраняется. Поэтому в дальнейшем при изложении результатов значение данного параметра было принято равным  $\gamma_{ev} = 10^2 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$ . На рисунке 1.2 приведена зависимость смещения внутренней границы области от параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$ .

На данном рисунке различным поверхностям соответствуют различные значения  $\gamma_{ac}$ : большим значениям  $\gamma_{ac}$  соответствуют поверхности с большими значениями смещения  $\mathbf{u}$  при  $\gamma_{ce} = 0$ ,  $\gamma_{cv} = 0$ . Заметим, что вдоль оси параметра  $\gamma_{ce}$  в диапазоне значений  $\gamma_{ce} = 10^2 \div 10^3 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$  зависимость меняет характер и разбивается на две качественно различные области, рисунок 1.2. В области малых значений  $\gamma_{ce}$  смещения внутренней границы области достаточно велики:  $|\mathbf{u}| > 2 \text{ мм}$ , что по клиническому опыту на данный момент считается не соответствующими физиологической норме. Малые смещения внутренней границы области наблюдаются лишь в подобласти больших значений  $\gamma_{ce}$  и при значениях  $\gamma_{ac} > 10^2 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$ . В этой области наблюдается смещение внутренней границы области, соответствующее физиологической норме  $|\mathbf{u}| \leq 2 \text{ мм}$  [90]. Параметр  $\gamma_{cv}$  начинает оказывать влияние на смещение внутренней границы области при  $\gamma_{cv} > 10^2 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$ . Таким образом, область значений  $\gamma_{cv} = 10^2 \div 10^3$

Д/(Н·с), является для всех параметров областью перехода, вне которой параметры оказывают различное влияние на смещение внутренней границы области.

### 1.3.3 Зависимость поровых давлений от параметров взаимодействия поровых жидкостей

В данном пункте приведены результаты зависимости поровых давлений от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  на внутренней границе области. В ходе анализа численных расчетов было обнаружено, что  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_e$  остаются на внутренней границе области приблизительно постоянными во всей области изменения параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  соответственно и равны физиологической норме:  $p_a = 60.15$  мм рт.ст.,  $p_v = 4.88$  мм рт.ст.,  $p_e = 8.18$  мм рт.ст. [87]. Разброс значений этих давлений не превышает 0.01 мм рт.ст.

Зависимость капиллярного давления  $p_c$  от параметров взаимодействия поровых жидкостей имеет следующий характер. Аналогично результатам, представленным в п. 1.3.2, значения параметра  $\gamma_{ev}$  практически не оказывают влияния на капиллярное давление и в дальнейшем при изложении результатов данный параметр был зафиксирован и равен  $\gamma_{ev} = 10^2$  Д/(Н·с). На рисунке 1.3 приведена зависимость капиллярного давления от параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$ . Различным поверхностям соответствуют различные значения параметра  $\gamma_{ac}$ , указанные на рисунке 1.3: бóльшим значениям  $\gamma_{ac}$  соответствуют поверхности с бóльшими значениями  $p_c$ . Наибольшие значения капиллярного давления достигаются при малых значениях параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ , рисунок 1.3. Увеличение любого из этих параметров приводит к уменьшению капиллярного давления. Существенное снижение давления наблюдается при  $\gamma_{ce} = 10^2 \div 10^3$  Д/(Н·с),  $\gamma_{cv} = 10^2 \div 10^3$  Д/(Н·с). Физиологическая норма для капиллярного давления составляет 15 ÷ 30 мм рт.ст. Этот диапазон давлений показан на графике между двумя жирными черными линиями.

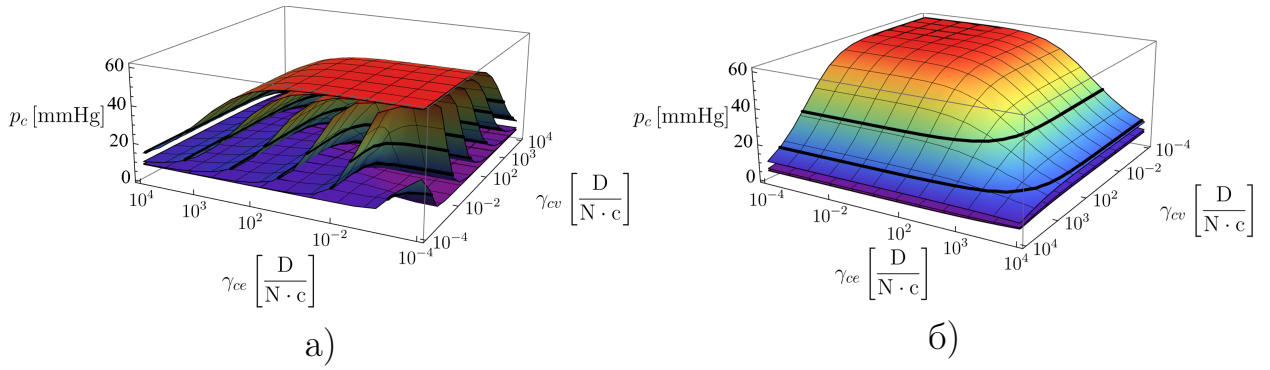


Рисунок 1.3 — Зависимость капиллярного давления от параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \left[ \frac{\text{Д}}{\text{Н} \cdot \text{с}} \right]$  и  $\gamma_{ac} = 6.8 \cdot 10^{-4}, 1.4 \cdot 10^{-1}, 3.8, 3.8 \cdot 10^1, 2.3 \cdot 10^2, 1.0 \cdot 10^3, 4.5 \cdot 10^3 \left[ \frac{\text{Д}}{\text{Н} \cdot \text{с}} \right]$ : (а) — вид со стороны малых значений параметров, (б) — вид со стороны больших значений параметров.

### 1.3.4 Область параметров физиологической нормы

В настоящее время на основании клинического опыта считается, что для здорового человека стенки желудочков головного мозга смещаются не более чем на 2 мм [90]. Диапазон физиологической нормы для капиллярного давления составляет  $15 \div 30$  мм рт.ст. [87]. На рисунке 1.4 в пространстве параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  показаны поверхности постоянных давлений  $p_c = 15$  мм рт.ст.,  $p_c = 30$  мм рт.ст. и поверхности постоянных смещений при  $\mathbf{u} = 0$  мм,  $\mathbf{u} = 2$  мм.

Видно, что эти поверхности ограничивают в пространстве параметров область, в которой значения давления и смещения находятся в пределах физиологической нормы, рисунок 1.4б. При бóльших значениях  $\gamma_{ev}$  эта область смещается в сторону бóльших значений  $\gamma_{ce}$  в пределах одного порядка.



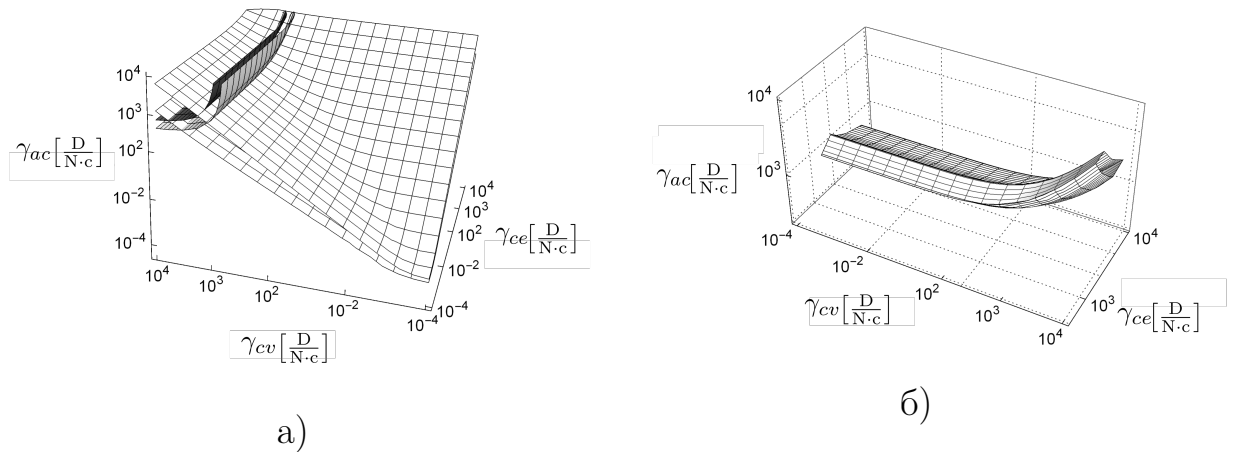


Рисунок 1.4 — (а) — поверхности постоянных давлений (белый цвет) и смещений (серый цвет) в пространстве параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$ , (б) — область физиологической нормы.

### 1.3.5 Интерпретация результатов

В данном пункте приведена физиологическая интерпретация результатов, представленных в п. 1.3.2, п. 1.3.3. Ниже установлено качественное совпадение результатов, демонстрируемых математической моделью и физиологических механизмов гемоликвородинамики.

Уменьшение параметра  $\gamma_{ce}$  означает ослабление взаимного влияния движения капиллярной крови и ликвора, что может соответствовать ослаблению передаточной пульсации, вызывающей задержку ликвора в желудочках головного мозга и тем самым увеличение смещения стенки желудочков, рисунок 1.2. Затруднение капиллярного оттока приводит к повышению капиллярного давления, рисунок 1.3.

Увеличение параметра  $\gamma_{ac}$  означает усиление взаимного влияния артериального и капиллярного звеньев, приводит к правильному распределению пульсовой волны от артериального к капиллярному звену и соответствует малым смещениям стенки желудочка, рисунок 1.2. Уменьшение  $\gamma_{ac}$  соответствует затруднению артериально-капиллярного перетока и приводит к уменьшению капиллярного давления и существенному смещению стенки желудочка.

При увеличении параметра  $\gamma_{cv}$  происходит усиление взаимного влияния капиллярного и венозного звеньев, что приводит к перегрузке венозной составляющей и увеличению ее влияния на ликворный компонент. Вследствие этого смещение стенки желудочка увеличивается, рисунок 1.2.

Увеличение параметра  $\gamma_{cv}$  может соответствовать усилению капиллярного оттока, что приводит к уменьшению капиллярного давления, рисунок 1.2.

Следует отметить, что головной мозг обладает большими компенсаторными возможностями и колебания реальных физиологических параметров не всегда приводят к изменению его функционирования. Изменение параметра  $\gamma_{ev}$  также оказывает влияние на давление и смещение стенки желудочка только при достаточно больших значениях, что коррелирует с физиологическими особенностями центральной нервной системы.

### 1.3.6 Выводы по осесимметричной постановке задачи

Таким образом, математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации (1.35)–(1.49) позволяет учитывать патофизиологические особенности гемо- и ликвородинамики. Описано изменение смещения внутренней границы области и давлений поровых жидкостей в зависимости от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  в норме и при патологических изменениях в случае осесимметричной геометрии. Кроме того, построена область физиологически допустимых значений параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$ . Значения данных параметров рассматриваемой области позволяют качественно описать взаимодействие жидких сред центральной нервной системы в норме и при патологии.

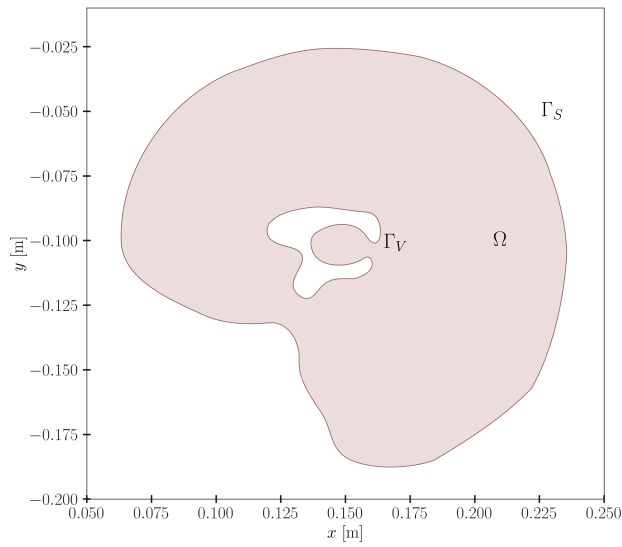
## 1.4 Экспериментальная геометрия

Данный параграф посвящен исследованию зависимости решения математической модели многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34) на внутренней границе области от параметров взаимодействия поровых жидкостей в случае экспериментальной геометрии, соответствующей реальным МРТ данным здоровых добровольцев [77].

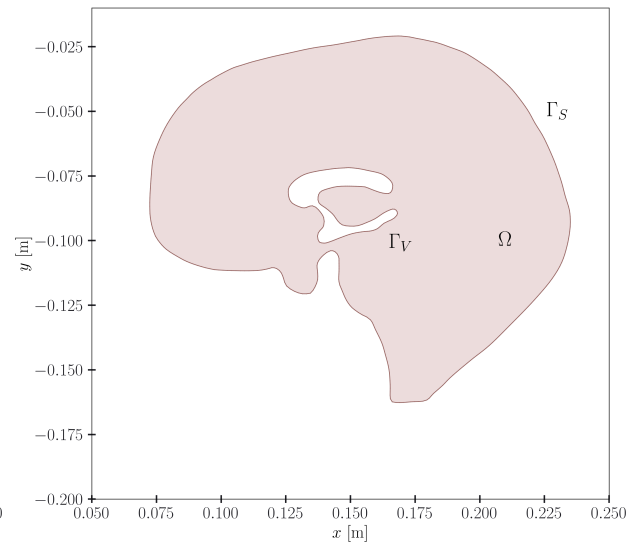
### 1.4.1 Постановка задачи

Рассмотрим задачу многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34) в случае экспериментальной геометрии. В работе рассмотрены четыре геометрии сагиттальных срезов головного мозга, полученные по данным МРТ. Данные для первого случая взяты из [34]. Для остальных трех случаев взяты реальные данные добровольцев без патологии, обследованных в МТЦ СО РАН на томографе Philips Ingenia с силой поля 3Т. Полученная геометрия расчетной области для четырех добровольцев представлена на рисунке 1.5.

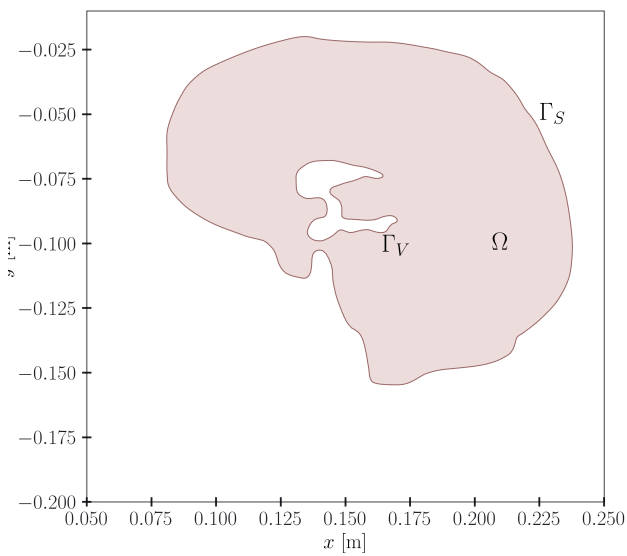
На основании этих данных выполняется математическое моделирование в двумерном приближении. Моделирование процессов в головном мозге с использованием двумерных срезов является широко распространенным подходом [34; 91–93]. Выбор сагиттального среза обусловлен тем, что он проходит через исследуемые анатомические структуры и расположен в плоскости симметрии, что минимизирует возможные отличия в двумерных и трехмерных деформациях (этот срез остается в целом плоским в случае трехмерных деформаций). Аналогично п.1.3 каждый из параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  независимо принимал значения из 15-элементного набора, семплированного в логарифмическом масштабе:  $10^{-4}$ ,  $6.8 \cdot 10^{-4}$ ,  $1.4 \cdot 10^{-2}$ ,  $1.4 \cdot 10^{-1}$ ,  $8.8 \cdot 10^{-1}$ ,  $3.8$ ,  $1.3 \cdot 10^1$ ,  $3.8 \cdot 10^1$ ,  $9.8 \cdot 10^1$ ,  $2.3 \cdot 10^2$ ,  $5.0 \cdot 10^2$ ,



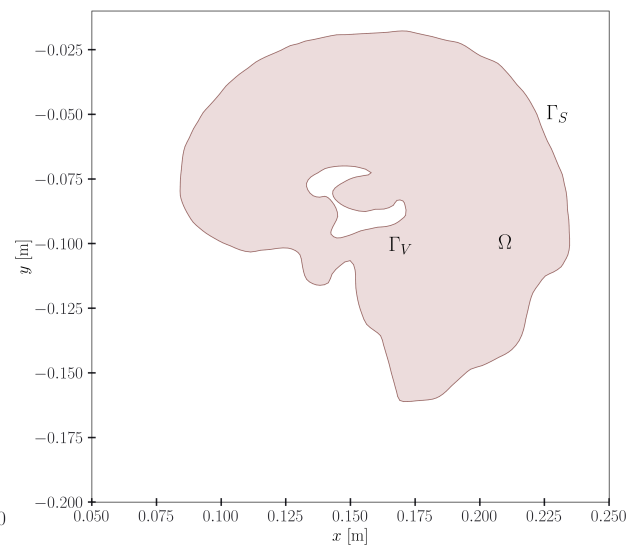
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2



в) Доброволец 3



г) Доброволец 4

Рисунок 1.5 — Геометрия расчетной области четырех добровольцев.

$1.0 \cdot 10^3$ ,  $2.1 \cdot 10^3$ ,  $4.5 \cdot 10^3$ ,  $10^4$ . Исследуются зависимость от параметров взаимодействия средних и максимальных величин смещения внутренней границы области, а также средние величины поровых давлений на внутренней границе.

### 1.4.2 Численный алгоритм

Для численного решения уравнений (1.20)–(1.24) с граничными условиями (1.25) – (1.34) использовался метод конечных элементов [94]. Для дискретизации по пространству на триангуляции расчетной области  $\Omega$  использовались квадратичные P2-элементы для компонент вектора перемещений и кусочно-линейные P1-элементы для компонент давлений поровых жидкостей. Дискретизации расчетной области проводилась с использованием открытого генератора конечноэлементных сеток GMSH [95]. Расчеты производились в открытом пакете FreeFem++ [96]. Нелинейность задачи, которая содержится в граничном условии (1.28), разрешалась методом простой итерации.

Для решения задачи в конечно-элементном пакете FreeFem++ необходимо использовать слабую постановку задачи (1.20)–(1.24). Для постановки задачи в слабой формулировке умножим уравнения (1.20)–(1.24) на пробные функции  $\boldsymbol{\xi}$ ,  $\varphi_a$ ,  $\varphi_v$ ,  $\varphi_c$ ,  $\varphi_e \in H^1(\Omega)$  соответственно и проинтегрируем по области  $\Omega$  с учетом граничных условий

$$\boldsymbol{\xi}|_{\Gamma_S} = 0, \quad \varphi_a|_{\Gamma_S} = 0, \quad \varphi_v|_{\Gamma_S} = 0, \quad \varphi_e|_{\Gamma_S} = 0. \quad (1.50)$$

При использовании формулы Гаусса и граничных условий (1.25)–(1.34) задача имеет следующую постановку: найти функции  $\mathbf{u}$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e \in H^1(\Omega)$ , удовлетворяющие граничным условиям (1.25)–(1.34) и интегральным

СООТНОШЕНИЯМ

$$\int_{\Omega} \left( \left( -\lambda \operatorname{div} \mathbf{u} + \sum_{i=a,c,e,v} \alpha_i p_i \right) \operatorname{div} \boldsymbol{\xi} - 2\mu \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) : \boldsymbol{\varepsilon}(\boldsymbol{\xi}) \right) d\Omega - \int_{\Gamma_V} \left( \sum_{i=a,c,e,v} p_i \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\xi} \right) ds = 0, \quad (1.51)$$

$$\int_{\Omega} \left( \frac{k_a}{\mu_a} \nabla p_a \cdot \nabla \varphi_a - \gamma_{ac}(p_c - p_a) \varphi_a \right) d\Omega = 0, \quad (1.52)$$

$$\int_{\Omega} \left( \frac{k_v}{\mu_v} \nabla p_v \cdot \nabla \varphi_v + (\gamma_{cv}(p_v - p_c) + \gamma_{ev}(p_v - p_e)) \varphi_v \right) d\Omega = 0, \quad (1.53)$$

$$\int_{\Omega} \left( \frac{k_c}{\mu_c} \nabla p_c \cdot \nabla \varphi_c + (\gamma_{ac}(p_c - p_a) - \gamma_{ce}(p_e - p_c)) \varphi_c \right) d\Omega - \int_{\Omega} (\gamma_{cv}(p_v - p_c) \varphi_c) d\Omega - \int_{\Gamma_V} \frac{k_c}{\mu_c} \frac{Q_p}{\kappa_{cv}} \varphi_c ds = 0, \quad (1.54)$$

$$\int_{\Omega} \left( \frac{k_e}{\mu_e} \nabla p_e \cdot \nabla \varphi_e + (\gamma_{ce}(p_e - p_c) - \gamma_{ev}(p_v - p_e)) \varphi_e \right) d\Omega - \int_{\Gamma_V} \left( \frac{\pi d^4}{4\pi(r_1 + u)^2 128 L \mu_e} (p_v^* + \mu_e R Q_0 - p_e) \right) \varphi_e ds - \int_{\Gamma_V} \left( \frac{Q_p}{4\pi(r_1 + u)^2} \right) \varphi_e ds = 0. \quad (1.55)$$

для произвольных пробных функций  $\boldsymbol{\xi}$ ,  $\varphi_a$ ,  $\varphi_v$ ,  $\varphi_c$ ,  $\varphi_e$ , удовлетворяющих граничным условиям (1.50). В граничном условии (1.55) знаменатель содержит множитель  $4\pi(r_1 + u)^2$ , что соответствует сферическому приближению поверхности желудочков для второго (интегрального) члена в (1.28). Здесь  $r_1 = 0.03$  м соответствует средней величине радиуса желудочка головного мозга [54; 97].

Была выполнена проверка численной сходимости вычислительного метода для всех четырех вариантов геометрии. Используемые для расчета величины приведены в таблице 1.1, модули упругости  $\lambda$  и  $\mu$  выражены через модуль Юнга  $E$  и коэффициент Пуассона  $\nu$  по стандартным формулам.

Параметры взаимодействия  $\gamma_{xy}$  принимали следующие значения:  $\gamma_{ac} = 4.53 \cdot 10^{-3} \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}}$ ,  $\gamma_{ce} = 4.53 \cdot 10^{-3} \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}}$ ,  $\gamma_{cv} = 5.08 \cdot 10^{-2} \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}}$ ,  $\gamma_{ev} = 1.50 \cdot 10^2 \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}}$ , что приводит к физиологичным значениям давлений и смещения в решении задачи. Для анализа сходимости для каждой неизвестной функции  $u$ ,  $v$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$  были рассчитаны относительные разницы между решениями на двух последовательных сетках в норме пространства  $L_2$ :

$$\varepsilon(h) = \frac{\|f_h - f_{\frac{h}{2}}\|_{L_2}}{\|f_{\frac{h}{2}}\|_{L_2}}, \quad (1.56)$$

$f_h$  — одна из функций  $u$ ,  $v$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$ , посчитанная на сетке с величиной  $h = \sqrt{S_{max}}$ ,  $S_{max}$  — максимальная безразмерная площадь среди всех треугольников в соответствующей сетке. В таблицах 1.2–1.3 приведены количество элементов сетки, значения шага  $h$  и относительной погрешности  $\varepsilon(h)$  для каждой из функций  $u$ ,  $v$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$  всех четырех добровольцев.

На рисунке 1.6 показаны результаты теста на сходимость. Заметим, что сходимость численного метода с порядком  $k$  по определению означает, что  $\varepsilon(h) = Ch^k + o(h^k)$ . В логарифмических координатах тангенс угла наклона пунктирной линии  $\log \varepsilon(h) = k \log h + C$  на рисунке 1.6, аппроксимирующей данные из таблиц 1.2–1.3, выражает фактический порядок сходимости метода. Из рисунка 2.2а можно заключить, что для добровольца 1 для неизвестных функций  $u$ ,  $v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$  наблюдается сходимость приблизительно с порядком  $k = 2$ , для функций  $p_a$ ,  $p_v$  — приблизительно с порядком  $k = 1.5$ . Для остальных добровольцев для всех неизвестных функций  $u$ ,  $v$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$  наблюдается сходимость со вторым порядком, рисунок 2.2б–2.2г.

Кроме того, для всех четырех добровольцев была исследована зависимость решения задачи (1.20)–(1.34) от количества элементов расчетной сетки. На рисунке 1.7 приведены графики зависимости средних величин  $u$ ,  $v$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$  от  $\log N$ ,  $N$  — количество элементов расчетной сетки.

Видно, что эти величины стремятся к горизонтальной асимптоте по мере увеличения числа элементов расчетной сетки при  $\log N = 10.1$  ( $N = 24640$ ). Таким образом, для дальнейшего моделирования использовалась расчетная сетка, состоящая не менее, чем из 25000 элементов.

Таблица 1.2

Результаты теста на сходимость для добровольцев 1 и 2: относительная погрешность численного решения на сетках с различным шагом  $h = \sqrt{S_{max}}$  в  $L_2$ -норме,  $N$  — количество элементов сетки,  $N_v$  — количество узлов сетки.

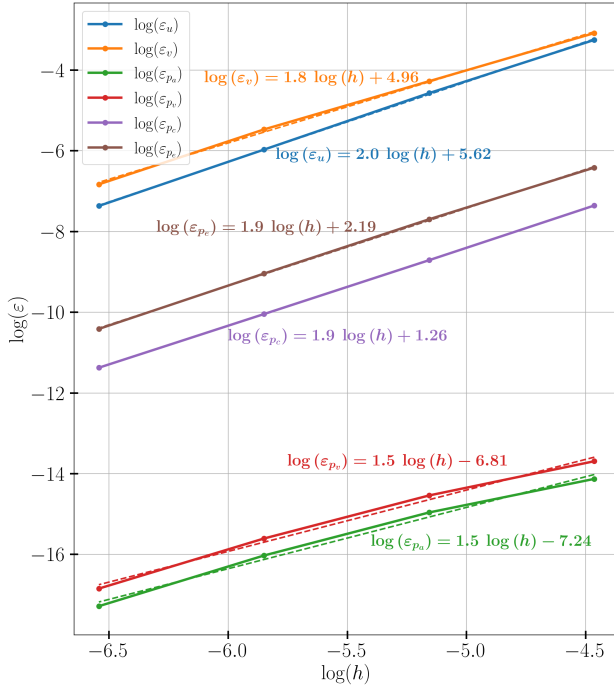
Доброволец 1					
$N$	$N_v$	$h = \sqrt{S_{max}}$			
404	237	$1.1 \cdot 10^{-2}$			
1616	878	$5.7 \cdot 10^{-3}$			
6464	3372	$2.8 \cdot 10^{-3}$			
25856	13208	$1.4 \cdot 10^{-3}$			
103424	52272	$7.2 \cdot 10^{-4}$			
$\varepsilon_u$	$\varepsilon_v$	$\varepsilon_{p_a}$	$\varepsilon_{p_v}$	$\varepsilon_{p_e}$	$\varepsilon_{p_c}$
$3.8 \cdot 10^{-2}$	$4.5 \cdot 10^{-2}$	$7.3 \cdot 10^{-7}$	$1.1 \cdot 10^{-6}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$6.3 \cdot 10^{-4}$
$1.0 \cdot 10^{-2}$	$1.3 \cdot 10^{-2}$	$3.1 \cdot 10^{-7}$	$4.8 \cdot 10^{-7}$	$4.5 \cdot 10^{-4}$	$1.6 \cdot 10^{-4}$
$2.5 \cdot 10^{-3}$	$4.2 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-7}$	$1.6 \cdot 10^{-7}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$4.3 \cdot 10^{-5}$
$6.3 \cdot 10^{-4}$	$1.0 \cdot 10^{-3}$	$3.1 \cdot 10^{-8}$	$4.8 \cdot 10^{-8}$	$3.0 \cdot 10^{-5}$	$1.1 \cdot 10^{-5}$
Доброволец 2					
$N$	$N_v$	$h = \sqrt{S_{max}}$			
385	226	$1.2 \cdot 10^{-2}$			
1540	837	$6.2 \cdot 10^{-3}$			
6160	3214	$3.1 \cdot 10^{-3}$			
24640	12588	$1.5 \cdot 10^{-3}$			
98560	49816	$7.9 \cdot 10^{-4}$			
$\varepsilon_u$	$\varepsilon_v$	$\varepsilon_{p_a}$	$\varepsilon_{p_v}$	$\varepsilon_{p_e}$	$\varepsilon_{p_c}$
$3.7 \cdot 10^{-2}$	$3.7 \cdot 10^{-2}$	$1.2 \cdot 10^{-7}$	$1.9 \cdot 10^{-7}$	$1.5 \cdot 10^{-3}$	$5.4 \cdot 10^{-4}$
$1.1 \cdot 10^{-2}$	$9.8 \cdot 10^{-3}$	$3.3 \cdot 10^{-8}$	$5.2 \cdot 10^{-8}$	$4.1 \cdot 10^{-4}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$
$3.2 \cdot 10^{-3}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$7.5 \cdot 10^{-9}$	$1.1 \cdot 10^{-8}$	$9.5 \cdot 10^{-5}$	$3.1 \cdot 10^{-5}$
$8.9 \cdot 10^{-4}$	$6.7 \cdot 10^{-4}$	$1.8 \cdot 10^{-9}$	$2.8 \cdot 10^{-9}$	$2.3 \cdot 10^{-5}$	$7.4 \cdot 10^{-6}$



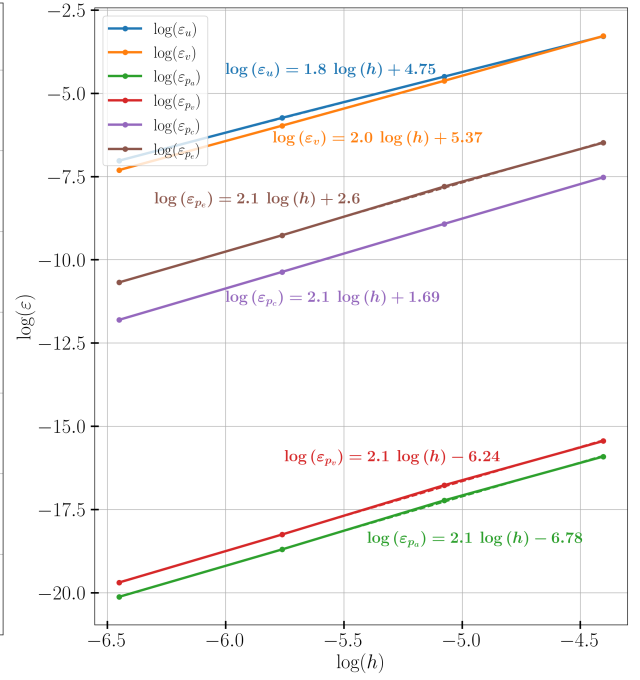
Таблица 1.3

Результаты теста на сходимость для добровольцев 3 и 4: относительная погрешность численного решения на сетках с различным шагом  $h = \sqrt{S_{max}}$  в  $L_2$ -норме,  $N$  — количество элементов сетки,  $N_v$  — количество узлов сетки.

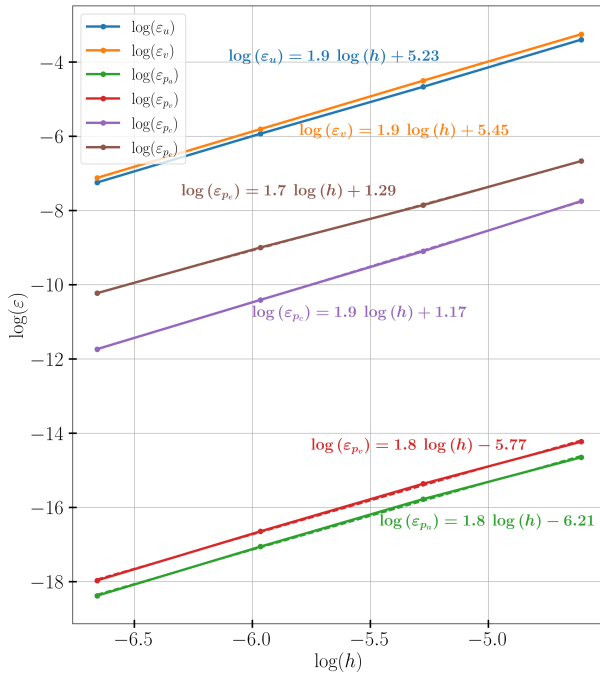
Доброволец 3					
$N$			$N_v$	$h = \sqrt{S_{max}}$	
386			220	$9.9 \cdot 10^{-3}$	
1544			826	$5.1 \cdot 10^{-3}$	
6176			3196	$2.5 \cdot 10^{-3}$	
24704			12568	$1.2 \cdot 10^{-3}$	
98816			49840	$6.4 \cdot 10^{-4}$	
$\varepsilon_u$	$\varepsilon_v$	$\varepsilon_{p_a}$	$\varepsilon_{p_v}$	$\varepsilon_{p_e}$	$\varepsilon_{p_c}$
$3.3 \cdot 10^{-2}$	$3.8 \cdot 10^{-2}$	$4.3 \cdot 10^{-7}$	$6.6 \cdot 10^{-7}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$	$4.3 \cdot 10^{-4}$
$9.4 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-7}$	$2.1 \cdot 10^{-7}$	$3.8 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$
$2.6 \cdot 10^{-3}$	$3.0 \cdot 10^{-3}$	$3.9 \cdot 10^{-8}$	$5.9 \cdot 10^{-8}$	$1.2 \cdot 10^{-4}$	$3.0 \cdot 10^{-5}$
$7.1 \cdot 10^{-4}$	$8.0 \cdot 10^{-4}$	$1.0 \cdot 10^{-8}$	$1.5 \cdot 10^{-8}$	$3.6 \cdot 10^{-5}$	$8.0 \cdot 10^{-6}$
Доброволец 4					
$N$			$N_v$	$h = \sqrt{S_{max}}$	
385			222	$1.1 \cdot 10^{-2}$	
1540			829	$5.8 \cdot 10^{-3}$	
6160			3198	$2.9 \cdot 10^{-3}$	
24640			12556	$1.4 \cdot 10^{-3}$	
98560			49752	$7.3 \cdot 10^{-4}$	
$\varepsilon_u$	$\varepsilon_v$	$\varepsilon_{p_a}$	$\varepsilon_{p_v}$	$\varepsilon_{p_e}$	$\varepsilon_{p_c}$
$3.7 \cdot 10^{-2}$	$7.1 \cdot 10^{-2}$	$3.2 \cdot 10^{-7}$	$4.9 \cdot 10^{-7}$	$1.1 \cdot 10^{-3}$	$4.8 \cdot 10^{-4}$
$8.6 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-7}$	$1.7 \cdot 10^{-7}$	$3.1 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$
$2.5 \cdot 10^{-3}$	$5.3 \cdot 10^{-3}$	$3.6 \cdot 10^{-8}$	$5.4 \cdot 10^{-8}$	$9.9 \cdot 10^{-5}$	$3.2 \cdot 10^{-5}$
$6.6 \cdot 10^{-4}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$1.0 \cdot 10^{-8}$	$1.6 \cdot 10^{-8}$	$3.3 \cdot 10^{-5}$	$8.8 \cdot 10^{-6}$



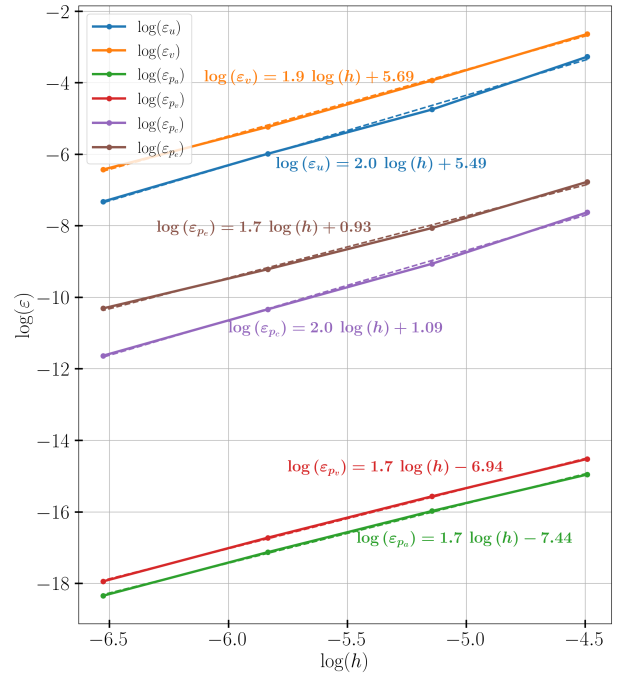
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2

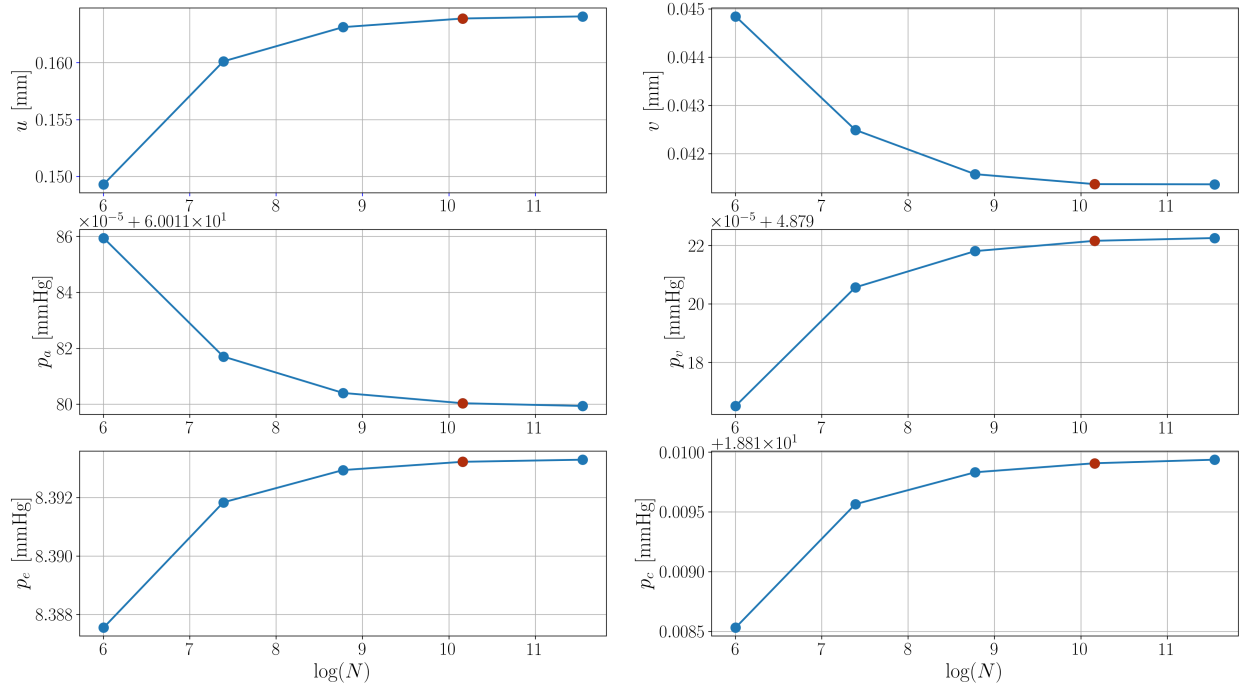


в) Доброволец 3

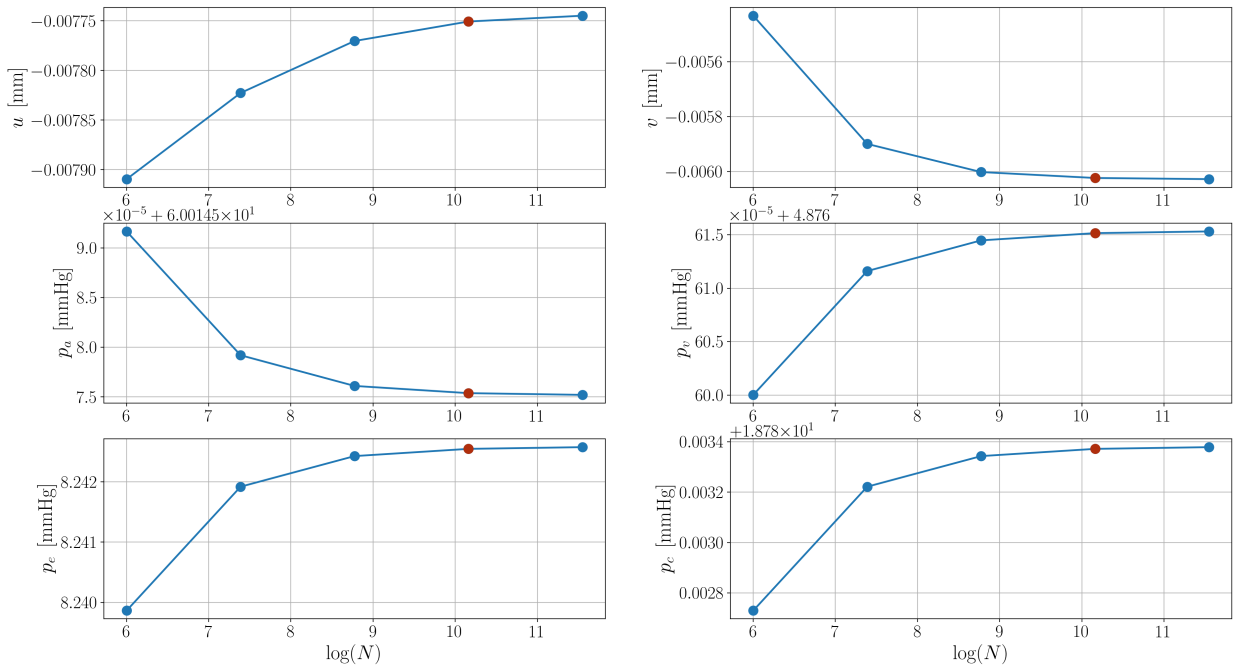


г) Доброволец 4

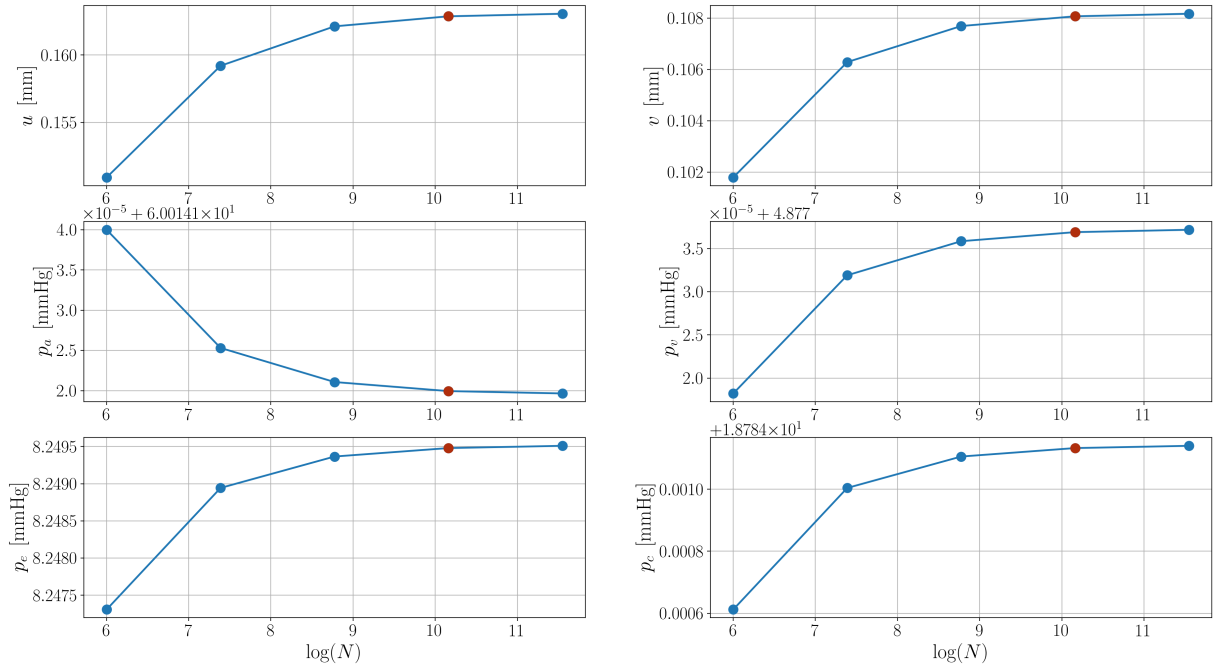
Рисунок 1.6 — Относительная  $L_2$ -ошибка для каждой компоненты 2 решения  $u, v, p_a, p_v, p_c, p_e$  краевой задачи (1.20)–(1.34) в зависимости от размера сетки  $h$  в логарифмическом масштабе. Тангенс угла наклона графиков в логарифмическом масштабе показывает фактический порядок сходимости.



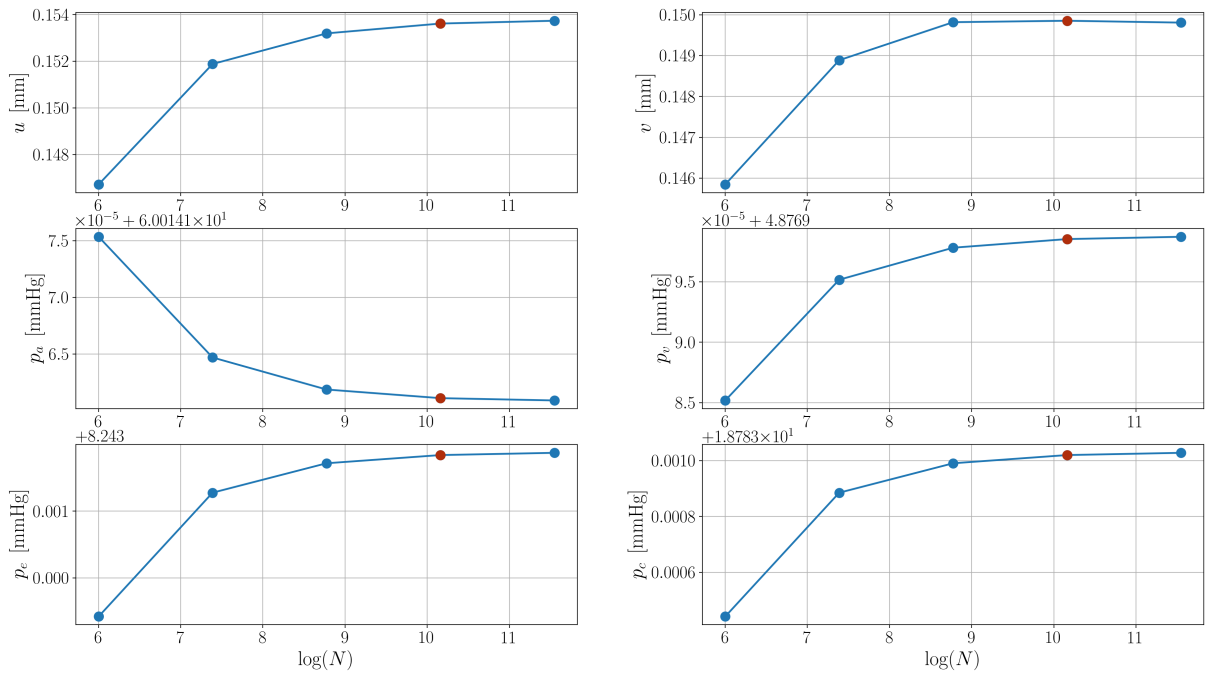
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2



в) Доброволец 3



г) Доброволец 4

Рисунок 1.7 — Средние значения величин смещения  $u$ ,  $v$  и порового давления  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_c$ ,  $p_e$  в зависимости от количества элементов расчетной области.

### 1.4.3 Зависимость смещения внутренней границы от параметров взаимодействия поровых жидкостей

Результаты численных расчетов позволяют выделить и проанализировать закономерности влияния параметров взаимодействия  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$ ,  $\gamma_{ev}$  на среднее смещение внутренней границы области. Для дальнейшего анализа введем логарифмические параметры взаимодействия  $g_{xy} = \lg \gamma_{xy}$ .

Графики зависимости среднего смещения внутренней границы области  $u$  от логарифмических параметров взаимодействия приведены на рисунках 1.8–1.11 для всех четырех добровольцев. На данных рисунках линии на поверхности соответствуют значениям среднего смещения внутренней границы области с шагом 0.1 мм. Жирные сплошные линии соответствуют значениям  $u = \pm 3$  мм. Данный диапазон выбран исходя из опыта клинических исследований гидроцефалии, согласно которому такая величина смещения стенки церебральных желудочков соответствует выраженной гидроцефалии [90; 98]. Розовым цветом выделена область, где  $u > 3$  мм, голубым цветом – область, где  $u < -3$  мм. В диапазоне  $[-3 \text{ мм}, 3 \text{ мм}]$  цвет заливки соответствует величине  $u$ . Штриховым линиям соответствуют значения  $u = \pm 2$  мм, а точечной линии соответствует значение  $u = 0$  мм.

Стоит заметить, что в случае экспериментальной геометрии в отличие от осесимметричной геометрии, был дополнительно выявлен характер влияния параметра взаимодействия  $\gamma_{ev}$  на смещение внутренней границы области.

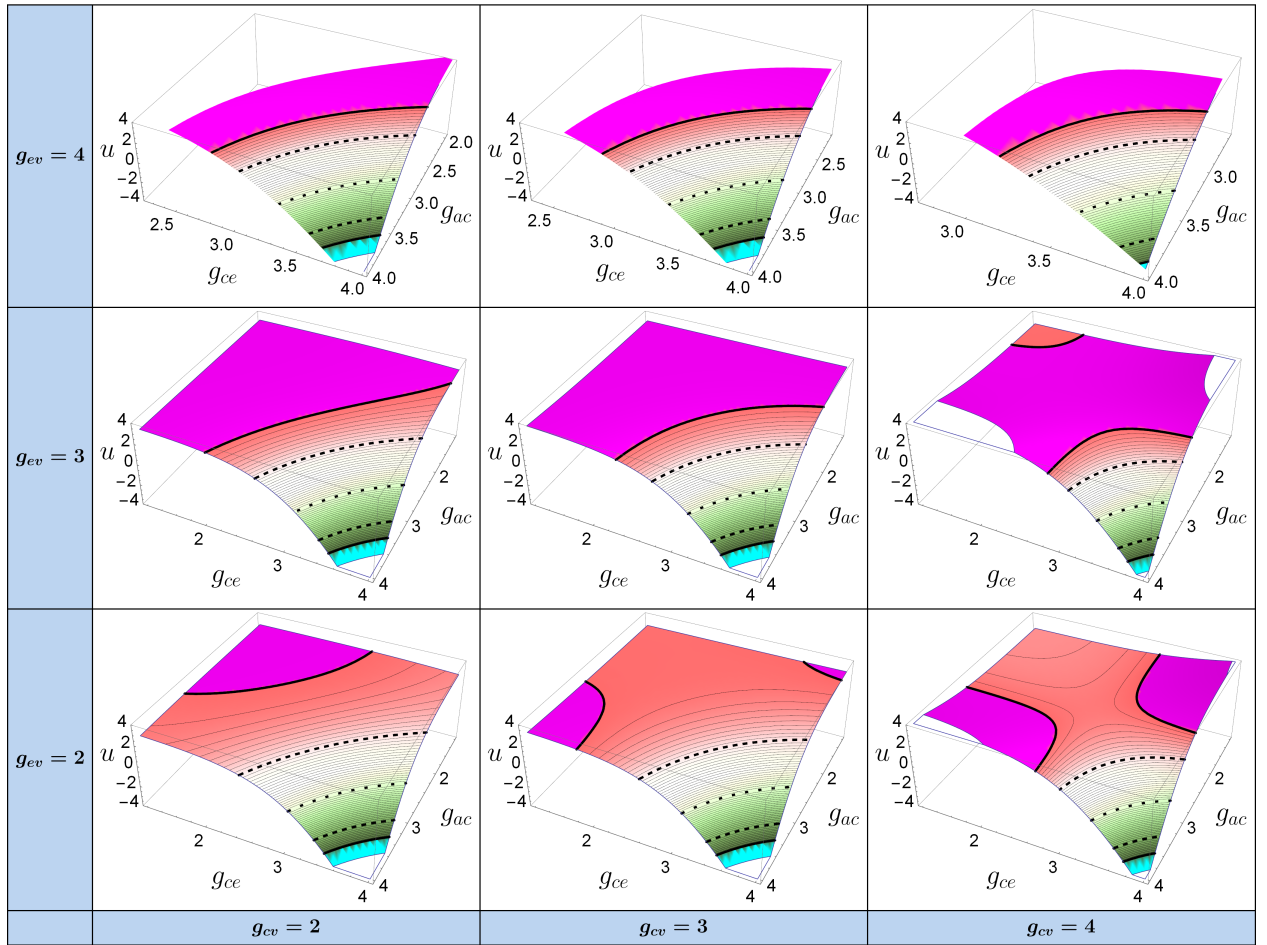


Рисунок 1.8 — Зависимость среднего смещения внутренней границы области от логарифма параметров взаимодействия поровых жидкостей для добровольца 1.

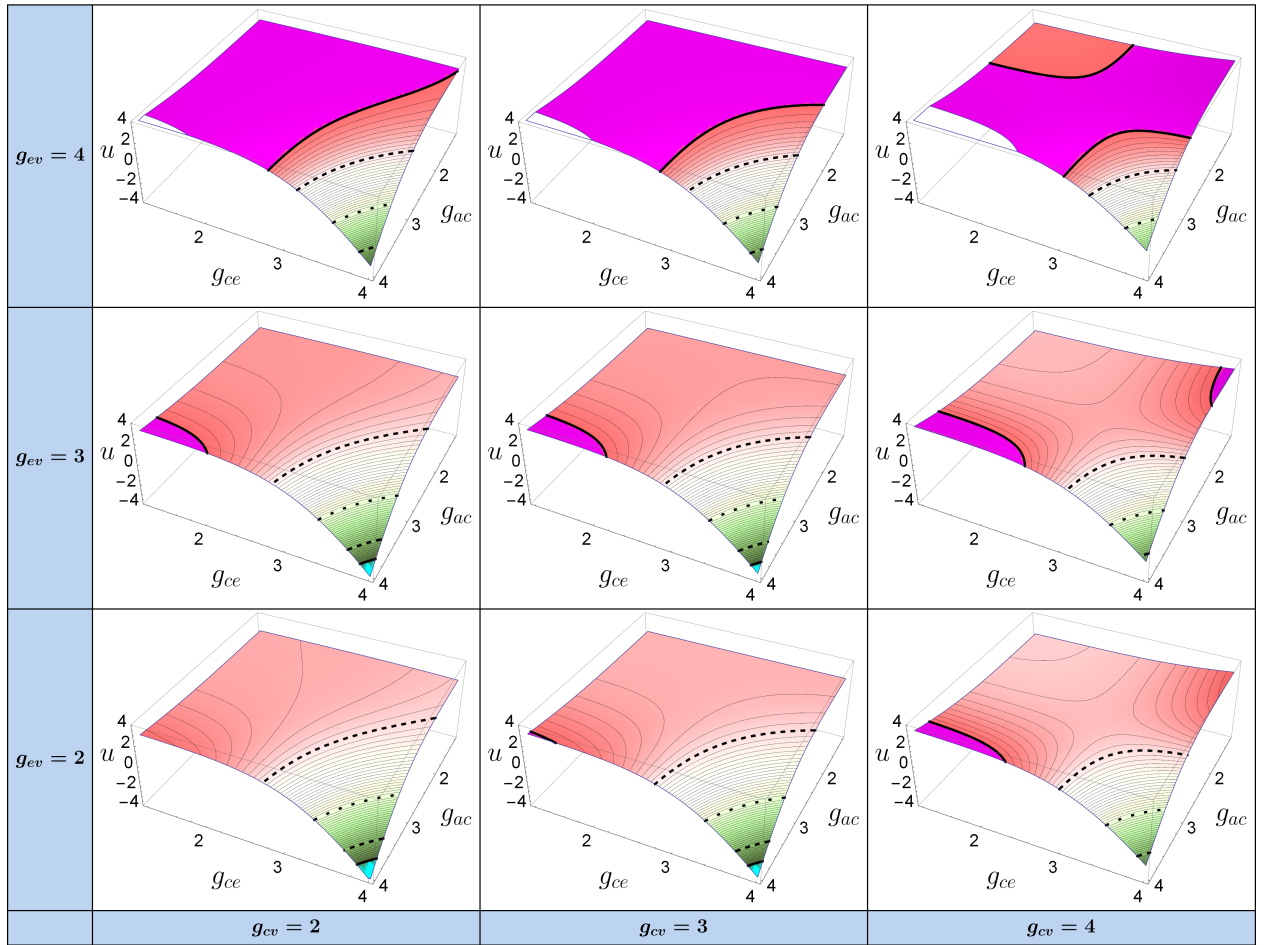


Рисунок 1.9 — Зависимость среднего смещения внутренней границы области от логарифма параметров взаимодействия поровых жидкостей для добровольца 2.

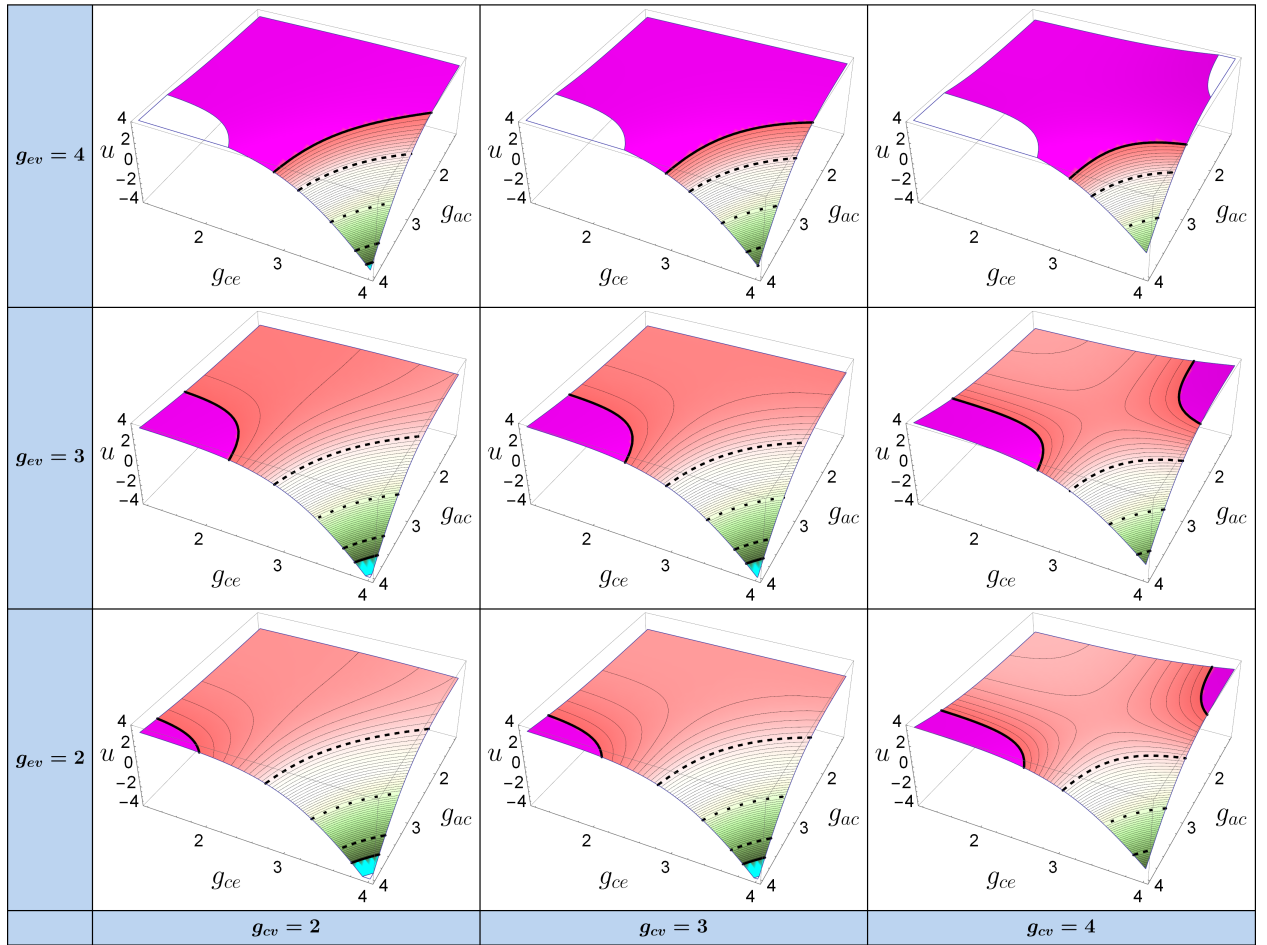


Рисунок 1.10 — Зависимость среднего смещения внутренней границы области от логарифма параметров взаимодействия поровых жидкостей для добровольца 3.



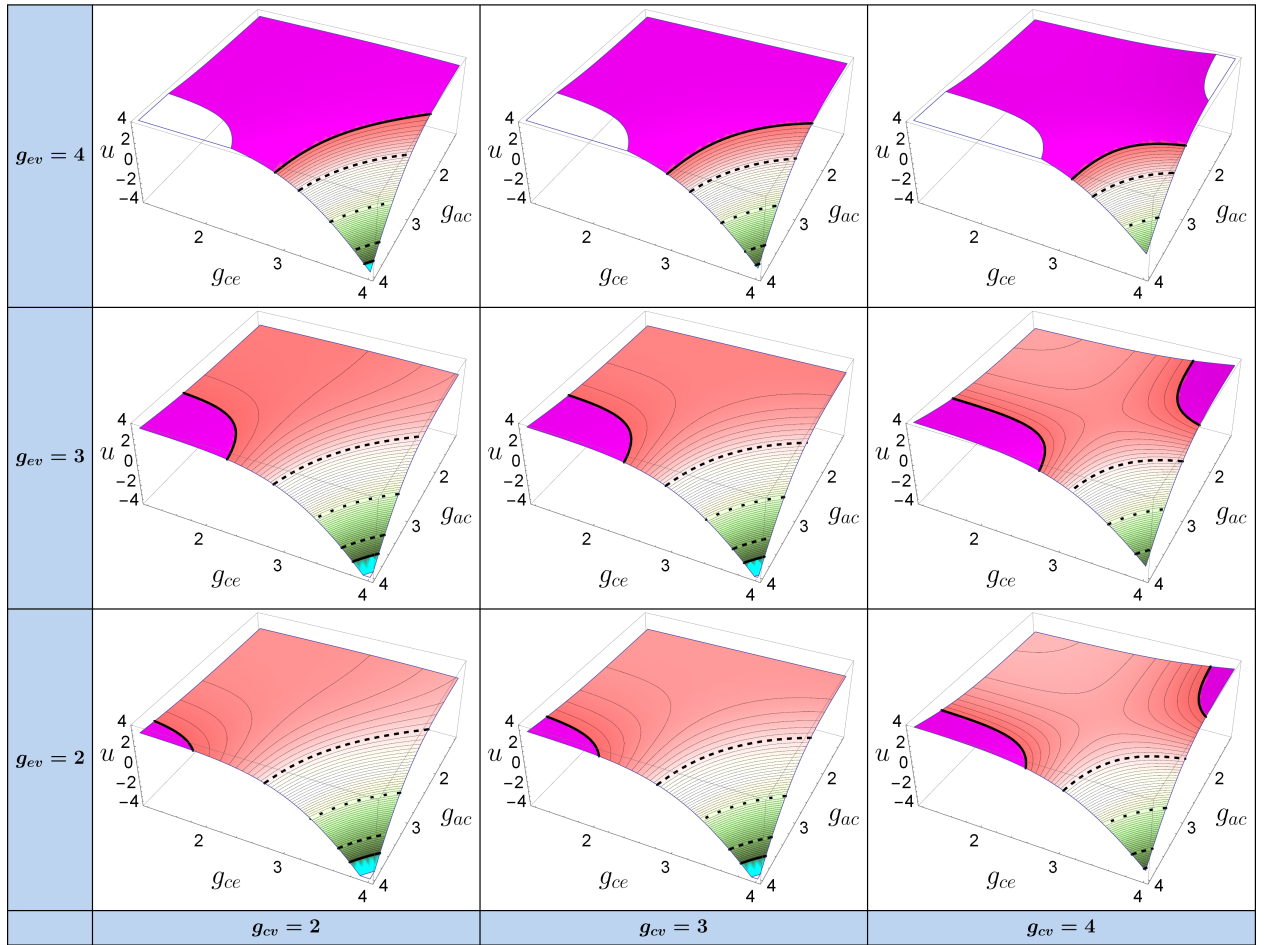


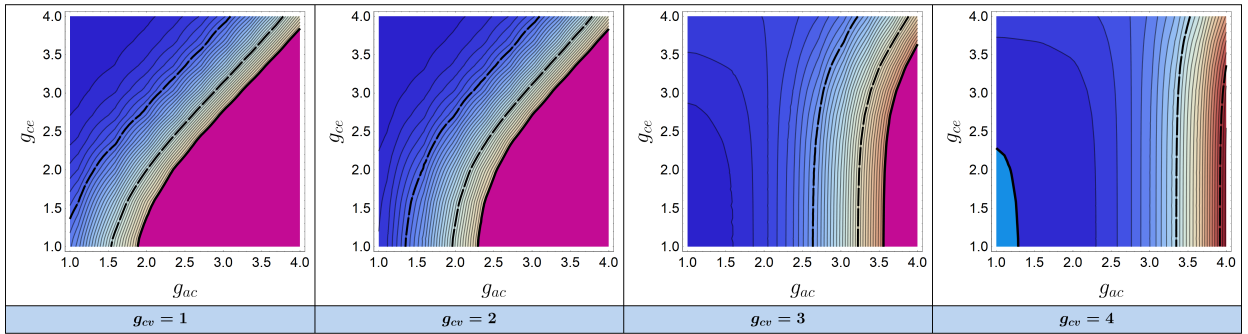
Рисунок 1.11 — Зависимость среднего смещения внутренней границы области от логарифма параметров взаимодействия поровых жидкостей для добровольца 4.

#### 1.4.4 Зависимость поровых давлений от параметров взаимодействия поровых жидкостей

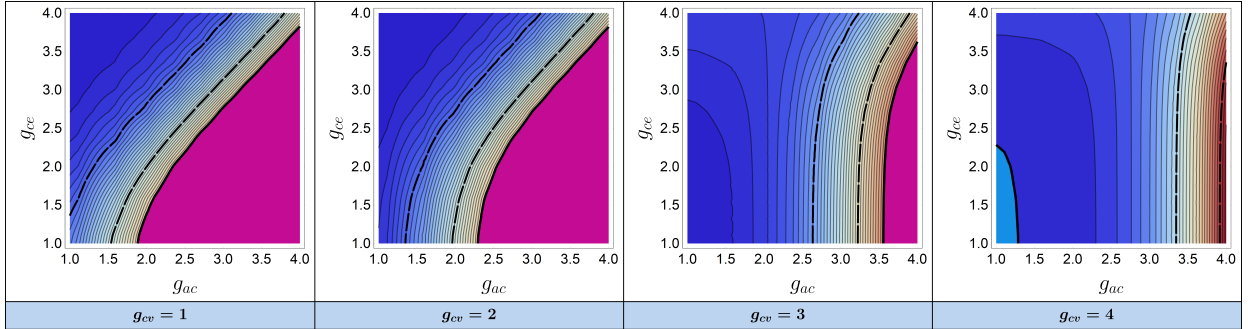
В данном пункте приведены результаты зависимости поровых давлений от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  на внутренней границе области. В ходе анализа численных расчетов было обнаружено, что  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_e$  остаются на внутренней границе области приближенно постоянными во всей области изменения параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  и равны физиологической норме:  $p_a = 60.15$  мм рт.ст.,  $p_v = 4.88$  мм рт.ст.,  $p_e = 8.18$  мм рт.ст. [87]. Разброс значений этих давлений не превышает 0.025 мм рт.ст. Таким образом, в рамках математической модели многожидкостной пороупругой фильтрации взаимодействие жидких сред головного мозга между собой не влияет на артериальное, венозное и ликворное давление. Это является следствием того, что данная модель не учитывает механизмы мозговой ауторегуляции со стороны центральной нервной системы.

Аналогично результатам, представленным в п. 1.4.3 капиллярное давление зависит от значений параметров взаимодействия логарифмичеки образом, причем для фиксированного набора значений параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  вариация  $p_c$  на внутренней границе области не превышает 0.0001 мм рт. ст. При изменении параметров взаимодействия вариация капиллярного давления целиком охватывает физиологический диапазон.

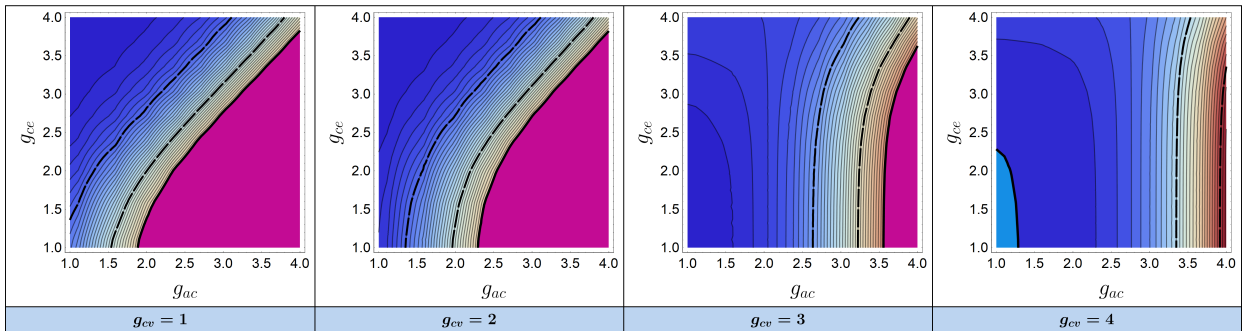
Аналогично результатам, представленным в п. 1.3.3, значения логарифмического параметра  $g_{ev}$  практически не оказывают влияния на капиллярное давление. Влияние остальных параметров показано на рисунке 1.12 для всех четырех добровольцев. Здесь изображены линии уровня капиллярного давления с шагом 1 мм рт. ст.: цвет заливки соответствует величине давления, розовый цвет соответствует  $p_c > 40$  мм рт. ст., голубой цвет соответствует величине  $p_c < 5$  мм рт. ст.. Выход за эти границы приводит к не физиологичным значениям давления. Штриховые линии ограничивают диапазон капиллярного давления 15 мм рт. ст.  $< p_c < 30$  мм рт. ст., что соотносится с диапазоном



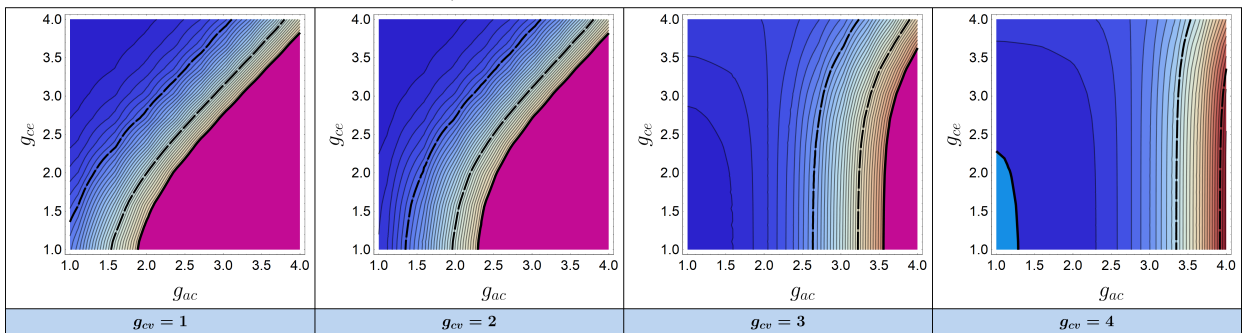
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2



в) Доброволец 3



г) Доброволец 4

Рисунок 1.12 — Зависимость среднего значения капиллярного давления на внутренней границы области от логарифма параметров взаимодействия поровых жидкостей для четырех добровольцев.

капиллярного давления для здорового организма.

#### 1.4.5 Интерпретация результатов.

Ниже установлено качественное совпадение результатов, демонстрируемых математической моделью и физиологических механизмов гемоликвородинамики.

Графики на рисунках 1.8–1.11 почти симметричны относительно параметров  $g_{ce}$  и  $g_{ac}$ , что показывает их сравнимое влияние на  $u$ . При увеличении любого из этих параметров увеличивается содержание мозговых жидкостей в веществе головного мозга, что приводит к сдавлению желудочков и уменьшению их размеров. При этом рост параметра  $g_{ev}$  увеличивает отток цереброспинальной жидкости из вещества головного мозга в венозное русло, что приводит к расширению желудочков. При увеличении  $g_{cv}$  размер желудочков также увеличивается, что согласуется с уменьшением капиллярного давления  $p_c$  на его границе. При малых значениях  $g_{ce}$  и  $g_{ac}$  наблюдается сложное поведение среднего смещения стенки желудочков, которое наиболее ярко наблюдается при малых значениях  $g_{ev}$ . В этой области параметров поверхность приобретает седловидную форму. Интерпретация этого явления затруднена, но, в то же время, вариация среднего смещения стенки желудочков при этих значениях параметров относительно невелика и составляет около миллиметра.

Поведение капиллярного давления  $p_c$  в зависимости от логарифмических параметров взаимодействия также может быть интерпретировано в рамках физиологии. Слева на рисунке 1.12 видно, что при малых значениях логарифмического параметра капиллярно-венозного взаимодействия  $g_{cv}$  одновременное увеличение или уменьшение артериально-капиллярного  $g_{ac}$  и капиллярно-ликворного  $g_{ce}$  параметров практически не влияет на давление. Это представляется естественным поскольку в таком случае объем капиллярной крови мало меняется. При увеличении  $g_{cv}$  параметр  $g_{ce}$  оказывает все меньшее влияние на капиллярное

давление поскольку оба этих параметра отвечают на сброс капиллярной крови.

#### 1.4.6 Область параметров физиологической нормы

В п. 1.3.4 для осесимметричной геометрии вещества головного мозга проанализированы характер смещения внутренней границы области и поведение капиллярного давления при различных значениях параметров взаимодействия  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$ . Такая простая геометрическая модель позволяет исследовать поведение поровых давлений и деформации мозгового вещества с использованием обыкновенных дифференциальных уравнений, вследствие чего скорость расчетов увеличивается почти на два порядка. Поэтому представляет интерес сравнение значений смещений внутренней границы области и капиллярного давления, полученных для осесимметричной геометрии и экспериментальной геометрии четырех добровольцев [75].

На рисунке 1.13 приведены проекции области допустимых значений  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  на трехмерное пространство  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$  при фиксированном значении  $\gamma_{ev} = 10^2$  Д/(Н · с) для случая экспериментальной геометрии четырех добровольцев, представляющие собой изогнутые трубки четырехугольного сечения. При бóльших значениях  $\gamma_{ev}$  эти области смещаются в сторону бóльших значений  $\gamma_{ce}$  в пределах одного порядка.

Результаты сравнения областей физиологической нормы для случая осесимметричной геометрии (показана синим цветом на рисунке 1.14) и случая экспериментальной геометрии четырех добровольцев приведены на рисунке 1.14. Видно, что область, соответствующая осесимметричной геометрии, вложена в область, соответствующую экспериментальной геометрии. Две пары противоположных сторон данных четырехугольников соответствуют ограничениям по смещению внутренней границы области (индекс 1 на рисунке 1.14) и по капиллярному давлению на внутренней границе области (индекс 2 на рисунке 1.14). При этом ограничения по

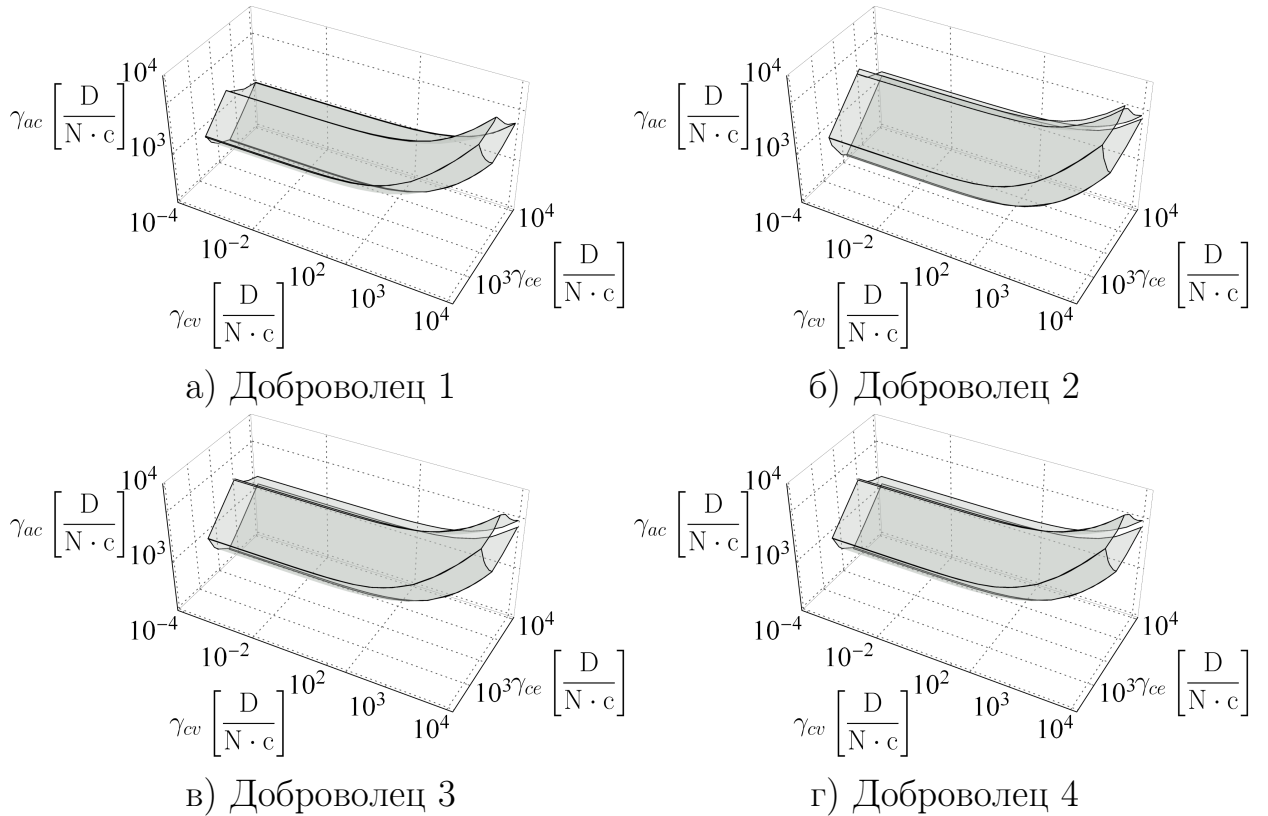


Рисунок 1.13 — Области физиологической нормы для случая экспериментальной геометрии четырех добровольцев в пространстве параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \left[ \frac{D}{H \cdot c} \right]$ .

капиллярному давлению выделяют практически одну и ту же область пространства параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$  как для осесимметричной геометрии, так и для экспериментальной геометрии. Участки границы областей допустимых значений параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$  для различных геометрий приблизительно параллельны друг другу. При увеличении параметра  $\gamma_{ev}$  взаимное расположение трехмерных проекций не меняется, однако, они синхронно сдвигаются в область больших значений  $\gamma_{ce}$ . Такое расположение областей допустимых значений  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  позволяет выбирать физиологически допустимые значения  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  на основе модели с осесимметричной геометрией, что гарантирует допустимость с физиологической точки зрения этих значений  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  для экспериментального случая.

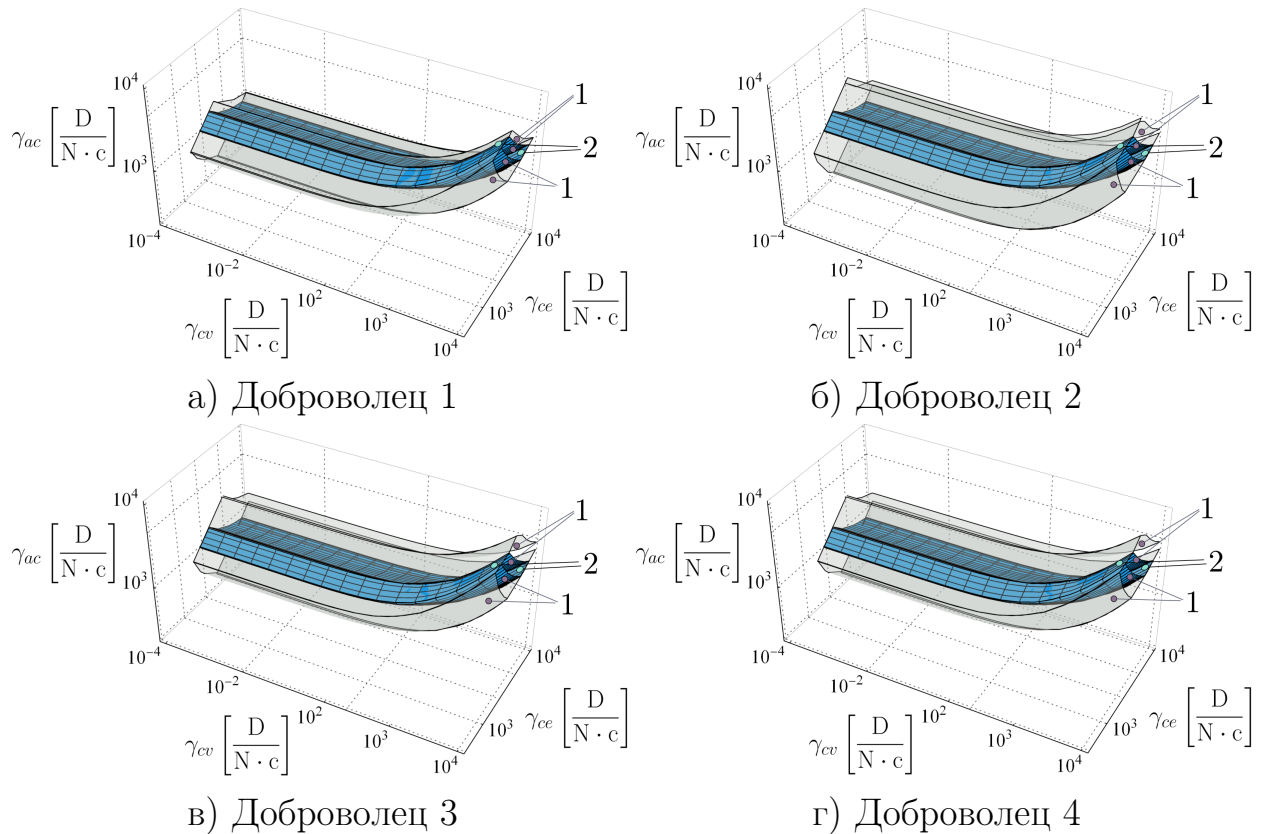


Рисунок 1.14 — Сравнение областей физиологической нормы в случае осесимметричной геометрии (показана синим цветом) и экспериментальной геометрии четырех добровольцев в пространстве параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \left[ \frac{D}{H \cdot c} \right]$ : 1 — ограничения по смещению внутренней границы области, 2 — ограничения по капиллярному давлению.

#### 1.4.7 Локализация максимального смещения внутренней границы области

Наряду с величиной среднего смещения внутренней границы области важную роль играет место ее максимального смещения. В ходе исследования, в результате анализа 50625 численных расчетов, было обнаружено, что для всех рассмотренных случаев существует только три локализованных зоны максимального смещения. Таким образом, все исследованные случаи (характеризуемые различными наборами значений параметров взаимодействия) разбиваются на три не пересекающихся класса в соответствии с расположением этих зон. Расположение зон

максимального смещения для четырех добровольцев приведено на рисунке 1.15. Точкам на рисунке соответствуют отдельные наборы значений параметров взаимодействия. Причем на каждом рисунке приведены точки, соответствующие всем 50625 случаям, большинство из которых накладываются друг на друга. Различными цветами обозначены три локализованные зоны максимального смещения. Группировка точек по зонам происходит в соответствии с величиной среднего смещения и объяснена далее.

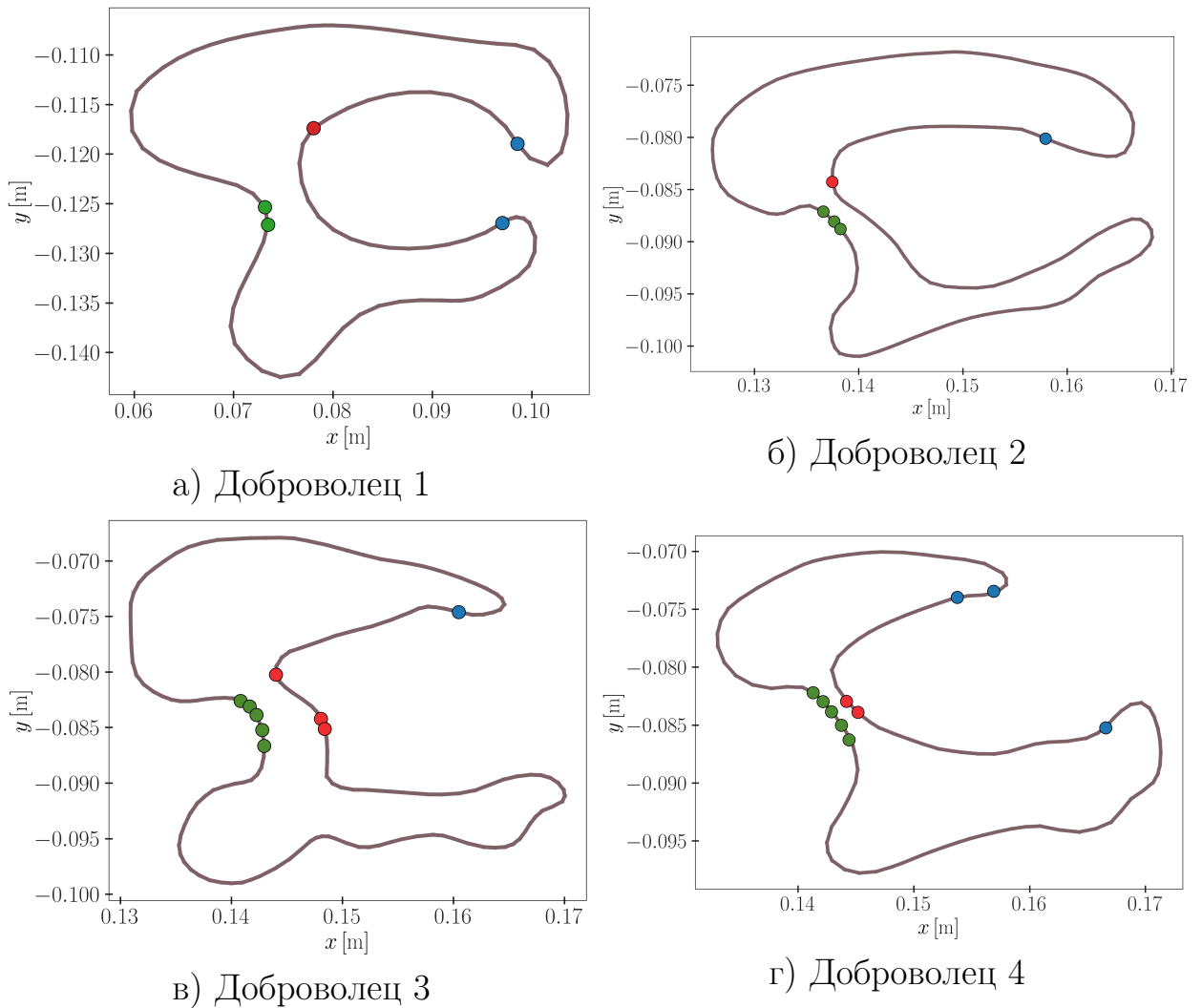
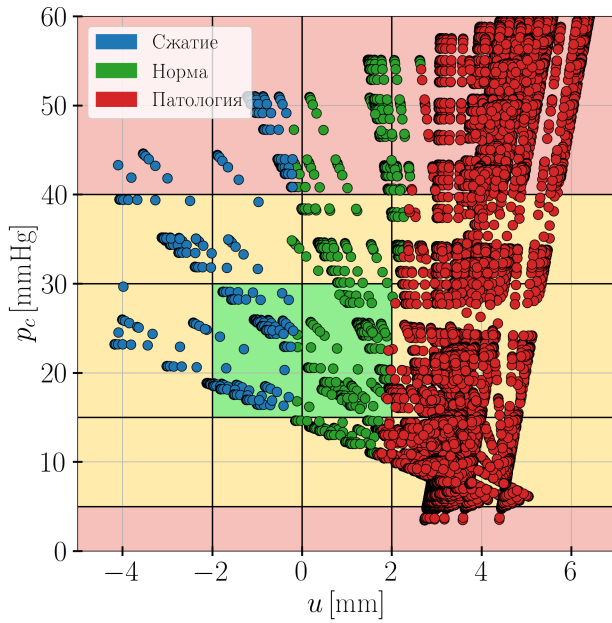


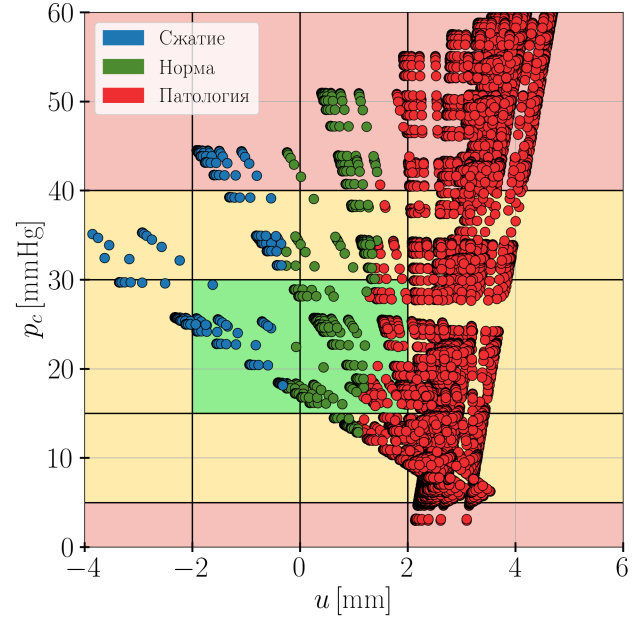
Рисунок 1.15 — Локализация мест максимального смещения внутренней границы области в зависимости от величины среднего смещения внутренней границы области.

Распределение всех случаев по величине среднего смещения приведено на рисунке 1.16. На этом рисунке каждому из рассмотренных 50625

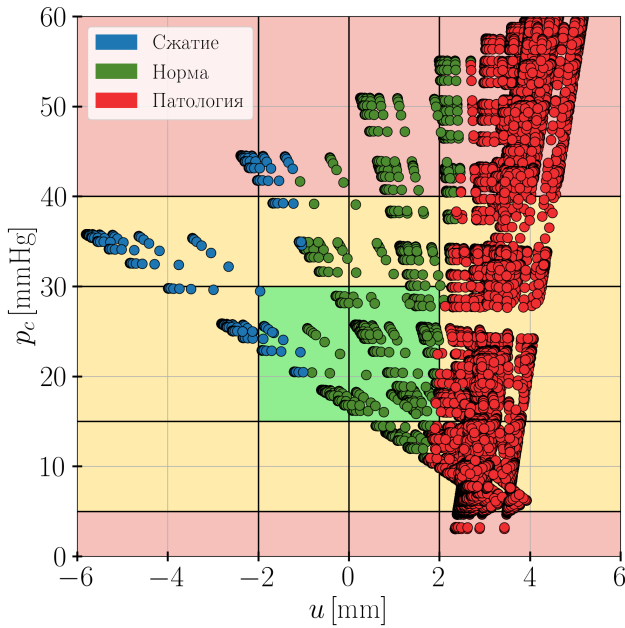




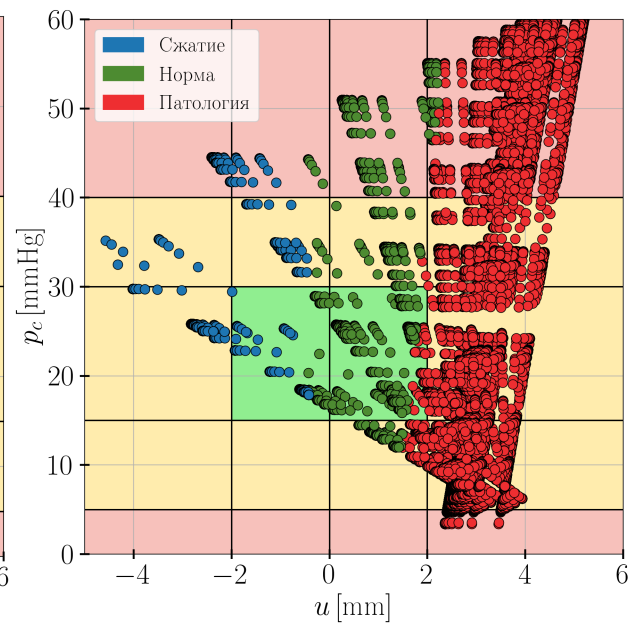
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2



в) Доброволец 3



г) Доброволец 4

Рисунок 1.16 — Увеличение среднего смещения внутренней границы области более 2 мм вызывает изменения локализации максимального смещения. Зеленая зона соответствует величинам среднего смещения и капиллярного давления для здорового организма; желтая зона – среднее смещение смещение и капиллярное давление имеют патологические значения; розовая зона – среднее смещение смещение и капиллярное давление не соответствуют физиологии.

различных наборов параметров взаимодействия соответствует точка. По горизонтали приведена величина среднего смещения внутренней границы области, по вертикали — капиллярное давление. Точкам, располагающимся внутри зеленого квадрата, соответствует среднее смещение и капиллярное давление для здорового организма ( $-2 \text{ мм} < u < 2 \text{ мм}$ ,  $15 \text{ мм.рт.ст} < p_c < 30 \text{ мм.рт.ст}$ ). В желтой области расположены точки, для которых среднее смещение и капиллярное давление имеют патологические значения. В розовой области расположены точки не соответствующие физиологии. Цвета соответствующих точек на рисунках 1.15, 1.16 совпадают. Из совместного анализа рисунков 1.15, 1.16 видно, что в целом: при среднем сжатии желудочков ( $u < 0 \text{ мм}$ ) максимальное смещение внутренней границы области происходит в зоне, обозначенной синим цветом, рисунок 1.15; при среднем увеличении размера желудочков не более, чем на 2 мм максимальное смещение происходит в зоне, обозначенной зеленым цветом, 1.15; при среднем увеличении смещения стенки желудочка более, чем на 2 мм максимальное смещение происходит в красной зоне, 1.15.

Следует заметить, что использование величины среднего смещения стенки желудочка в 2 мм как пограничного между здоровым и патологическим состоянием желудочков в настоящее время используется в клинической практике и основано на опыте диагностики гидроцефалии. Приведенные выше результаты анализа расчетов демонстрируют совпадение поведения математической модели и клинической практики. Это может служить основой математической интерпретации медицинского понятия «патологическая дилатация желудочков».

#### 1.4.8 Выводы по задаче в случае экспериментальной геометрии

Таким образом, математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации (1.20)–(1.34) позволяет учитывать патофизиологические особенности гемо- и ликвородинамики. Описано изменение смещения внутренней границы области и давлений поровых

жидкостей в зависимости от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$  в норме и при патологических изменениях в случае экспериментальной геометрии. Кроме того, выявлено, что величина среднего смещения внутренней границы области и капиллярное давление на внутренней границе зависят от параметров взаимодействия логарифмическим образом. Показано, что расчеты с использованием осесимметричной геометрии головного мозга позволяют оценить критические значения капиллярного давления и смещения внутренней границы области в случае более сложной геометрии. При этом значения критического давления на стенке желудочков с большой степенью точности совпадают в случае осесимметричной и экспериментальной геометрии. Смещения внутренней границы области в случае осесимметричной геометрии позволяют оценить сверху смещения для экспериментального случая. Такое взаимное расположение областей допустимых значений параметров позволяет выбирать допустимые для здорового организма значения на основе модели с осесимметричной геометрией, гарантируя в то же время допустимость этих параметров для здорового организма для экспериментального случая. Показано, что для всего рассмотренного диапазона параметров взаимодействия место максимального смещения внутренней границы может располагаться только в одной из трех локальных зон в зависимости от величины среднего смещения. Эти зоны согласуются с принятыми в настоящее время при клинической диагностике гидроцефалии размерами церебральных желудочков и соответствует их сжатию, нормальному размеру и патологическому расширению.

## Глава 2. Регрессионная модель взаимодействия поровых жидкостей

Кроме качественных закономерностей, изученных в предыдущих главах работы, представляют интерес количественные зависимости искомых величин от параметров взаимодействия  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$ . Эти зависимости носят сложный характер и, по-видимому, не могут быть выражены в аналитическом виде. С целью получения приближенных аналитических зависимостей такого типа целесообразно использовать статистические методы. В данной главе приведены результаты регрессионного анализа среднего смещения внутренней границы  $\Gamma_V$  области  $\Omega$  (представляющей границу желудочков головного мозга) в зависимости от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  для четырех добровольцев, рисунок 1.5 [77].

### 2.1 Построение и выбор регрессионной модели

#### 2.1.1 Предварительные сведения и подготовка данных

На основе результатов численных расчетов в случае экспериментальной геометрии выполнен статистический анализ с использованием открытой программной среды для статистических вычислений R [99]. Для изучения влияния значений параметров взаимодействия  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  на среднее смещение внутренней границы области, представляющей границу желудочков головного мозга, для каждого из четырех добровольцев была построена множественная линейная регрессия.

Модель множественной линейной регрессии выражается следующей

формулой [100]:

$$\mathbf{y} = X\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (2.1)$$

где  $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$  — вектор истинных наблюдаемых значений зависимой переменной  $y$ ,  $X = (1, x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ik})$ ,  $i = \overline{1, n}$  — матрица предикторов, которые являются независимыми переменными,  $n$  — количество наблюдений (т.е. выполненных измерений),  $k$  — количество предикторов,  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k)$  — коэффициенты регрессии, которые неизвестны и подлежат оцениванию,  $\boldsymbol{\epsilon} = (\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_n)^T$  — вектор случайных ошибок с нулевым средним. Коэффициенты  $\beta_j$  интерпретируются как среднее изменение  $y_j$ , вызванное увеличением предиктора  $x_j$  на одну единицу при удержании всех остальных предикторов на фиксированном уровне. Имея оценки  $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_k$  можно сделать предсказание по формуле:

$$\hat{\mathbf{y}} = X\hat{\boldsymbol{\beta}}. \quad (2.2)$$

Тогда  $e_i = y_i - \hat{y}_i$  —  $i$ -ый остаток: разница между  $i$ -ым истинным наблюдаемым значением зависимой величины  $y$  и  $i$ -ым значением зависимой величины, предсказанной моделью регрессии. Значения  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ , которые минимизируют сумму квадратов остатков

$$RSS = \sum_{i=1}^n e_i^2 \quad (2.3)$$

представляют собой оценки коэффициентов множественной линейной регрессии по методу наименьших квадратов. Значимость полученных оценок проверяется путем проверки следующих гипотез:

$$H_0 : \beta_i = 0, i = \overline{1, n} \quad (2.4)$$

$$H_1 : \beta_i \neq 0, i = \overline{1, n}, \quad (2.5)$$

где нулевая гипотеза проверяется с помощью  $t$ -статистики и традиционно отклоняется при уровне статистической значимости  $p < 0.05$ .

Одной из метрик для оценки качества построенной регрессионной модели является величина  $R^2$  — коэффициент детерминации. Данная

величина выражает долю дисперсии зависимой переменной, объясняемой рассматриваемой регрессионной моделью, то есть объясняющими переменными – предикторами. Для вычисления  $R^2$  используется следующая формула:

$$R^2 = \frac{TSS - RSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS},$$

где  $TSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$  представляет собой сумму квадратов отклонений каждого истинного значения  $y_i$  от среднего значения  $\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$ ,  $RSS$  выражает меру «необъясненной изменчивости» данных (2.3). Следовательно,  $(TSS - RSS)$  описывает «объясненную изменчивость» данных, а итоговая величина  $R^2$  характеризует долю дисперсии зависимой переменной, которая объясняется независимой переменной в модели регрессии. Видно, что значения  $R^2 \in [0, 1]$ . Чем ближе значение  $R^2$  к единице, тем лучше регрессионная модель объясняет данные. Для приемлемых моделей традиционно предполагается, что коэффициент детерминации должен быть хотя бы не меньше 50%, модели с коэффициентом детерминации выше 80% можно признать достаточно хорошими. Однако стоит заметить, что добавление в модель дополнительных предикторов приводит к увеличению (не уменьшению)  $R^2$ , даже если эти предикторы никакого отношения к объясняемой переменной не имеют. В силу этого сравнение моделей с разным количеством предикторов с помощью коэффициента детерминации, вообще говоря, некорректно. Для того, чтобы была возможность сравнивать модели с разным числом предикторов, обычно используется скорректированный коэффициент детерминации  $R_{adj.}^2$ , в котором используются несмещённые оценки дисперсий:

$$R_{adj.}^2 = 1 - \frac{RSS/(n - k)}{TSS/(n - 1)}, \quad (2.6)$$

где  $n$  — количество наблюдений,  $k$  — количество предикторов.

В регрессионном анализе часто возникает необходимость выбора конкретной регрессионной модели с точки зрения включения либо не включения в неё отдельных предикторов. Для осуществления такого выбора применяются информационные критерии для сравнения моделей между собой на одинаковых наборах данных. При этом содержательной

является относительная, а не абсолютная величина критерия. В данной работе используется информационный критерий Акаике ( $AIC$ ), который предназначен для выбора лучшей из нескольких регрессионных моделей, построенных на одном и том же наборе данных, что отчасти позволяет устранить проблему переобучения модели [101]. Критерий основан на оценке потери информации при уменьшении числа предикторов модели и позволяет найти компромисс между сложностью модели (числом предикторов) и ее точностью. В общем случае  $AIC$  вычисляется по формуле:

$$AIC = 2k - 2 \ln L,$$

где  $k$  — число предикторов модели,  $L$  — максимизированное значение функции правдоподобия модели. В случае, если для оценки коэффициентов модели регрессии используется метод наименьших квадратов, то критерий может быть вычислен следующим образом [102]:

$$AIC = \ln \frac{RSS}{n} + 2 \frac{k}{n} + 1 + \ln 2\pi, \quad (2.7)$$

где  $RSS$  — сумма квадратов остатков модели (2.3),  $n$  — количество наблюдений,  $k$  — количество предикторов регрессионной модели. Считается, что наилучшей будет модель с наименьшим значением критерия  $AIC$ .

Важно, чтобы выборка, по которой будет строиться модель регрессии, не содержала влиятельные наблюдения. То есть такие наблюдения, удаление которых из выборки оказывает относительно большое влияние на оценки коэффициентов регрессии. Наличие влиятельных наблюдений в выборке приводит к тому, что даже небольшие ошибки в таких наблюдениях могут привести к искажению прогноза, который дает регрессионная модель. Одним из подходов к выявлению влиятельных наблюдений является последовательное удаление из выборки по одному наблюдению и последующий расчет оценок коэффициентов модели для каждого такого случая. Тогда изменения оценок коэффициентов регрессии можно записать следующим образом:

$$d_{ij} = \hat{\beta}_j - \hat{\beta}_{j(i)}, \quad (2.8)$$

где  $\hat{\beta}_j$  — оценка  $j$ -го коэффициента модели, полученная по методу наименьших квадратов, для всей выборки,  $\hat{\beta}_{j(i)}$  — оценка  $j$ -го коэффициента модели, полученная по методу наименьших квадратов, после удаления  $i$ -го наблюдения из выборки ( $i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, k$ ). Часто в статистическом обучении используют стандартизированное значение  $d_{ij}^*$ , которое получается путем деления  $d_{ij}$  на стандартную ошибку соответствующего коэффициента:

$$d_{ij}^* = \frac{d_{ij}}{se(\hat{\beta}_{j(i)})}. \quad (2.9)$$

Величину (2.8) называют *DFBETA*, а (2.9) — *DFBETAS* [103]. Традиционно считается, что наблюдение является влиятельным, если его статистика *DFBETAS* превышает значение  $\frac{2}{\sqrt{n}}$ ,  $n$  — объем выборки.

Для построения регрессии данные были предварительно преобразованы. Так, величины  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  были обезразмерены и затем подвергнуты логарифмическому преобразованию с целью стабилизации дисперсии и придания данным более нормального распределения. Таким образом, преобразование данных описывается формулой

$$\psi_{xy} = \log \left( b + \frac{\gamma_{xy} - \min \gamma_{xy}}{\max \gamma_{xy} - \min \gamma_{xy}} \right), \quad (2.10)$$

следует заметить, что данное преобразование одно и то же для всех  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$ . Величины  $\psi_{xy}$  представляют собой предикторы, которые в дальнейшем будут использоваться при построении модели множественной линейной регрессии, выбор параметра  $b$  описан в п. 2.1.2. Далее полученные после логарифмического преобразования данные были отфильтрованы: для построения регрессии использовались только те наборы  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$ , для которых величина капиллярного давления на внутренней границе области лежит в диапазоне от 5 мм рт. ст. до 40 мм рт. ст. [87]. Такой диапазон будем называть физиологически допустимым. Вне границ этого диапазона происходят необратимые изменения, приводящие, как правило, к летальному исходу. Описание отфильтрованных данных, которые в дальнейшем использовались для построения регрессионной модели приведены в таблице 2.1.



Таблица 2.1

Характеристики значений, используемых при построении модели множественной регрессии. Величины приведены в формате  $\pm sd$ ,  $n$  — объем выборки для построения модели регрессии после фильтрации данных.

	Доброволец 1 ( $n = 30259$ )	Доброволец 2 ( $n = 30446$ )	Доброволец 3 ( $n = 30462$ )	Доброволец 4 ( $n = 30338$ )
$\psi_{ac}$	$-1.64 \pm 0.32$	$-1.53 \pm 0.31$	$-1.53 \pm 0.31$	$-1.61 \pm 0.32$
$\psi_{ce}$	$-1.28 \pm 0.63$	$-1.20 \pm 0.61$	$-1.19 \pm 0.61$	$-1.26 \pm 0.63$
$\psi_{ev}$	$-1.44 \pm 0.56$	$-1.36 \pm 0.54$	$-1.35 \pm 0.53$	$-1.42 \pm 0.56$
$\psi_{cv}$	$-1.39 \pm 0.59$	$-1.31 \pm 0.56$	$-1.31 \pm 0.56$	$-1.38 \pm 0.59$
$\mathbf{u}$	$2.99 \pm 1.01$	$2.34 \pm 0.68$	$2.56 \pm 0.78$	$2.58 \pm 0.69$

Таким образом, в рамках данной задачи вектором наблюдений зависимой переменной является величина среднего смещения внутренней границы области для каждого добровольца, в качестве предикторов рассматриваются величины  $\psi_{xy}$ . Размерность матрицы предикторов для каждого из добровольцев равна:  $(30259, k)$  для добровольца 1,  $(30446, k)$  для добровольца 2,  $(30462, k)$  для добровольца 3 и  $(30338, k)$  для добровольца 4. Величина  $k$  показывает количество предикторов и будет определена в п. 2.1.2.

### 2.1.2 Поиск оптимального параметра регрессионной модели

С целью выбора регрессионной модели, используемой в дальнейшем для описания среднего смещения внутренней границы области, было рассмотрено  $(2^{10} - 1)$  т.е. 1023 линейных моделей регрессии со всеми возможными сочетаниями следующих предикторов:

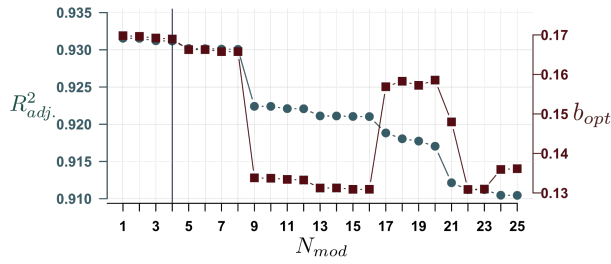
$$\psi_{ac}, \psi_{ce}, \psi_{ev}, \psi_{cv}, \psi_{ac} \cdot \psi_{ce}, \psi_{ac} \cdot \psi_{ev}, \psi_{ac} \cdot \psi_{cv}, \psi_{ce} \cdot \psi_{cv}, \psi_{cv} \cdot \psi_{ev}, \psi_{ce} \cdot \psi_{ev}.$$

Данные предикторы позволяют учесть влияние на среднее смещение внутренней границы области как перетоков между жидкими фазами, так и взаимодействий между этими перетоками.

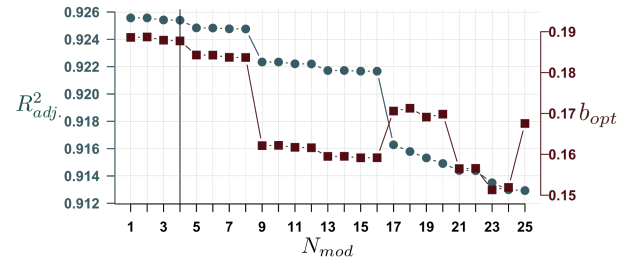
Для каждой из 1023 моделей регрессии была проведена оптимизация преобразования (2.10) двумя способами: путем поиска значения  $b$  доставляющего максимум величине скорректированного коэффициента детерминации  $R_{adj}^2$  (2.6) и доставляющего минимум величине информационного критерия Акаике (2.7). Оптимизация проводилась с использованием итерационного метода L-BFGS-B [104]. На каждом шаге оптимизационного алгоритма подгонялась множественная линейная регрессия и вычислялось соответствующее значение  $R_{adj}^2$  и  $AIC$ . При оптимизации предполагалось, что  $b \in [0, 10]$ . Следует заметить, что для всех моделей найденные оптимальные значения  $b$  не лежат на границе этого отрезка. Далее полученные модели были упорядочены по убыванию  $R_{adj}^2$ . В данной работе приводятся первые 25 моделей после упорядочения с наибольшим значением скорректированного коэффициента детерминации для каждого добровольца. Эти же модели имеют наименьшие значения информационного критерия Акаике  $AIC$ . При этом оптимальные значения коэффициента  $b$ , полученные двумя способами, для одной и той же модели из этого набора отличаются менее, чем на 0.1%. Найденное оптимальное значение  $b$  путем максимизации  $R_{adj}^2$  обозначается  $b_{opt}$  и приведено в таблице 2.2.

На основании этих данных выберем модель, которая с одной стороны является достаточно простой, а с другой – хорошо описывает данные ( $R_{adj}^2 > 0.8$ ). Как видно на рисунке 2.1 оптимальные значения  $b_{opt}$  для первых восьми моделей с большими скорректированными коэффициентами детерминации  $R_{adj}^2$  отличаются в третьем знаке после запятой. Поэтому для каждого из добровольцев корректно будет сравнивать между собой модели с большими скорректированными коэффициентами детерминации. На рисунке 2.2 приведены значения информационного критерия Акаике  $AIC$ .

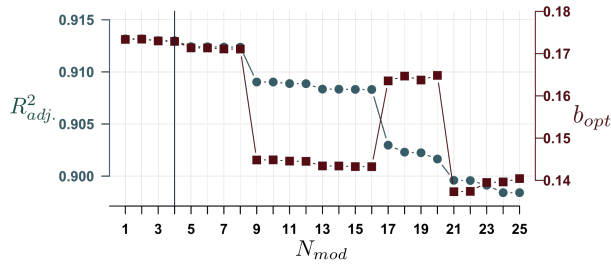
На основании проиллюстрированных данных видно, что первые четыре модели наиболее хорошо и примерно одинаково качественно воспроизводят рассматриваемую зависимость. Наиболее простой из этих четырех моделей является модель №4, которая используется в дальнейшем. Эта модель одна



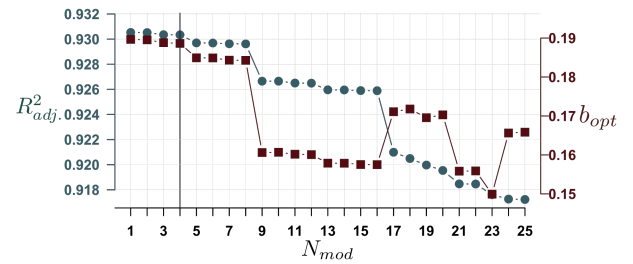
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2

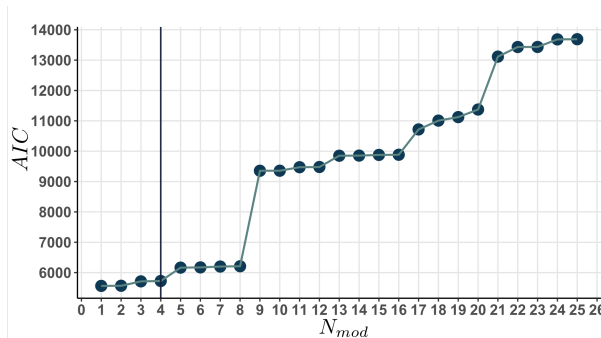


в) Доброволец 3

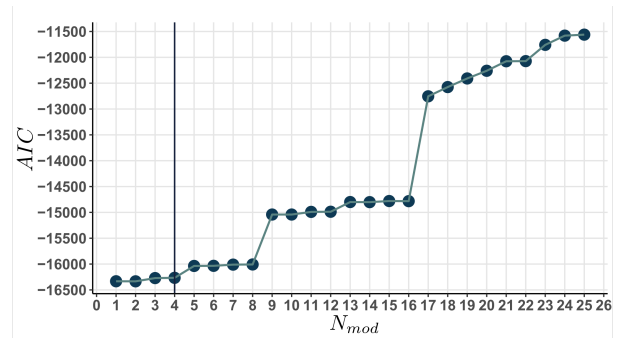


г) Доброволец 4

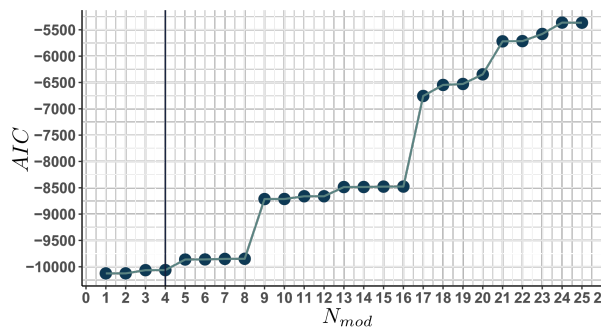
Рисунок 2.1 — Величины  $b_{opt}$  и  $R^2_{adj}$  для первых 25 моделей ( $N_{mod}$ ) для четырех добровольцев.



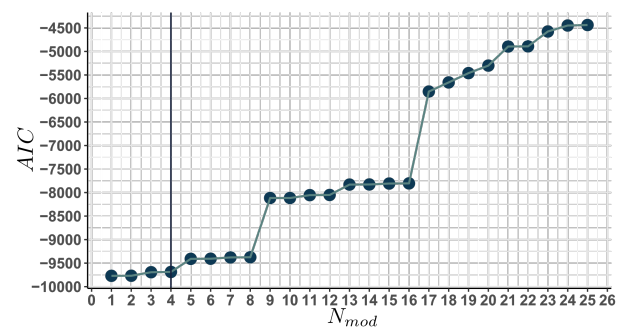
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2



в) Доброволец 3



г) Доброволец 4

Рисунок 2.2 — Значения информационного критерия Акаике ( $AIC$ ) первых 25 моделей ( $N_{mod}$ ) для четырех добровольцев.

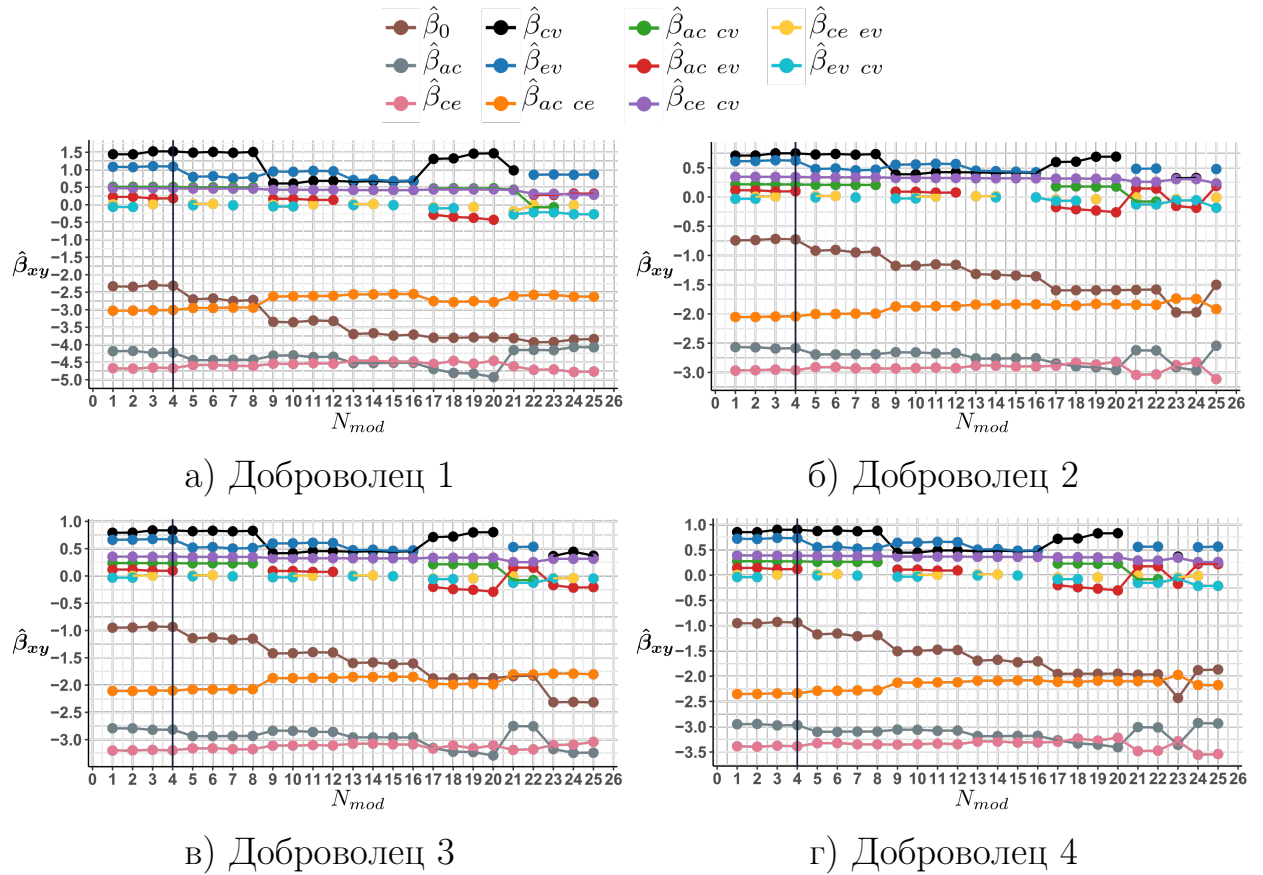


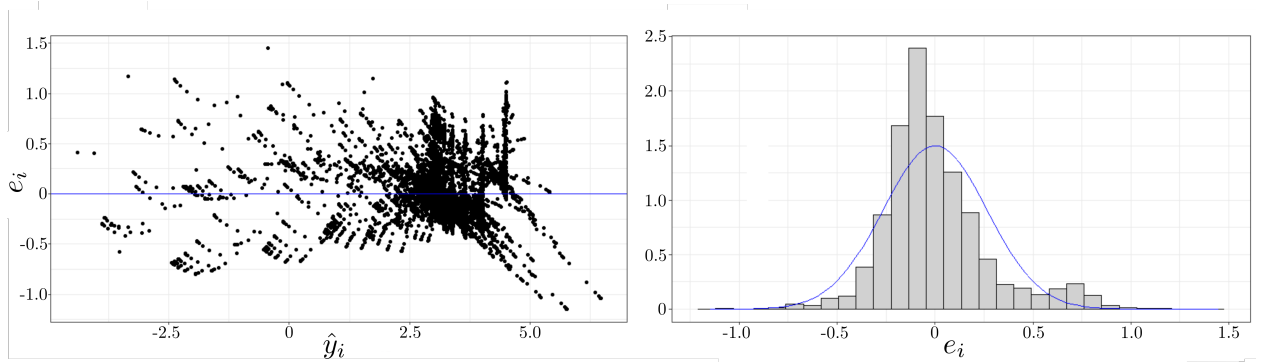
Рисунок 2.3 — Коэффициенты регрессии ( $\hat{\beta}_{xy}$ ) первых 25 моделей ( $N_{mod}$ ) для четырех добровольцев.

и та же для всех добровольцев и имеет вид:

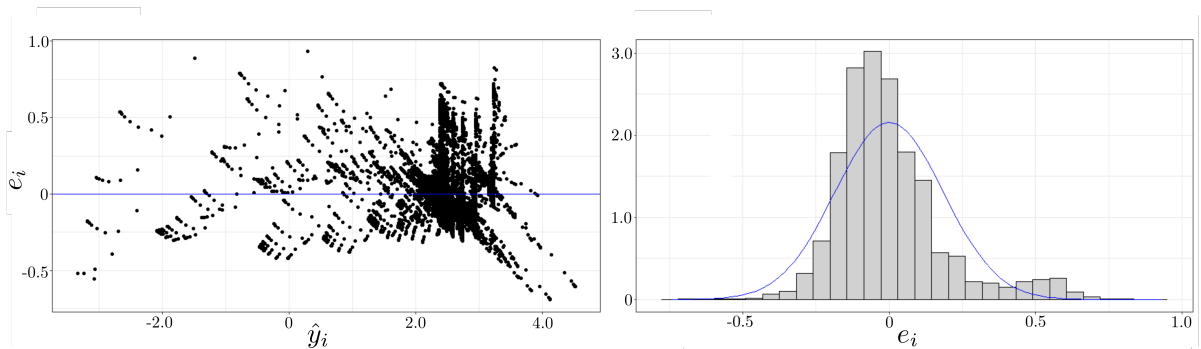
$$\begin{aligned}
 u = & \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_{ac} \cdot \psi_{ac} + \hat{\beta}_{ce} \cdot \psi_{ce} + \hat{\beta}_{ev} \cdot \psi_{ev} + \hat{\beta}_{cv} \cdot \psi_{cv} + \\
 & + \hat{\beta}_{ac\ ce} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ce} + \hat{\beta}_{ac\ ev} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ev} + \hat{\beta}_{ac\ cv} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{cv} + \hat{\beta}_{ce\ cv} \cdot \psi_{ce} \cdot \psi_{cv},
 \end{aligned} \quad (2.11)$$

по сравнению с полной моделью, она отличается отсутствием следующих предикторов:

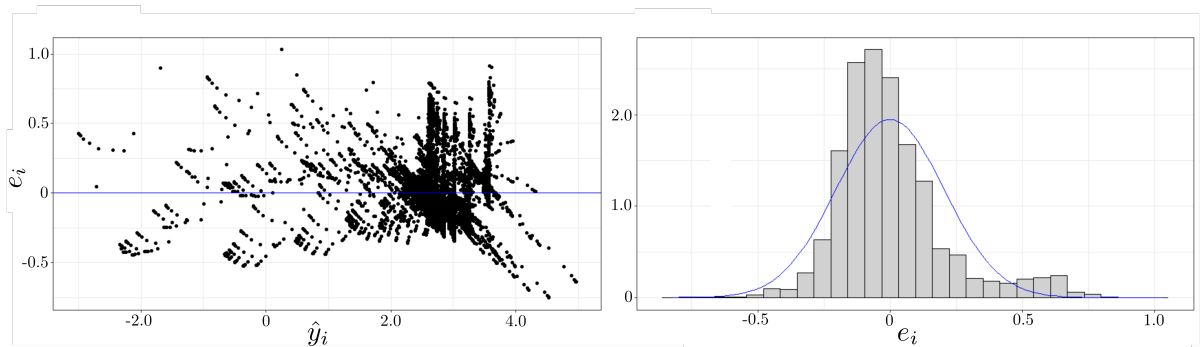
$$\psi_{cv} \cdot \psi_{ev}, \psi_{ce} \cdot \psi_{ev}.$$



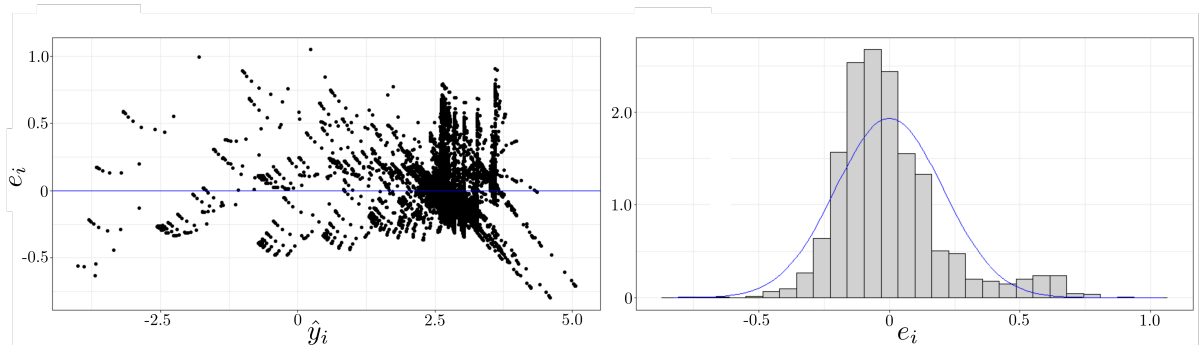
а) Доброволец 1



б) Доброволец 2



в) Доброволец 3



г) Доброволец 4

Рисунок 2.4 — Слева: зависимость величины остатков множественной регрессии  $e_i$  от предсказанных значений  $\hat{y}_i$ ; справа: гистограмма остатков множественной регрессии  $e_i$  для четырех добровольцев.

Таким образом количество предикторов  $k = 8$ . Как видно из рисунка 2.1 и рисунка 2.2 изменение значений  $AIC$ , а также  $R_{adj}^2$  при отбрасывании этих предикторов мало.

На рисунке 2.3 приведены значения коэффициентов регрессии. Коэффициенты для предикторов, отсутствующих в модели №4 на порядок меньше, чем остальные коэффициенты регрессии. Таким образом, отброшенные предикторы вносят относительно малый вклад в среднее смещение внутренней границы области и могут считаться несущественными. На рисунке 2.4 для каждого из добровольцев приведены зависимость величины остатков от предсказанных значений и гистограмма остатков. Из этого рисунка видно, что приближенно выполнены условия теоремы Гаусса-Маркова (среднее значение остатков примерно равно 0, распределение остатков приближенно нормальное и распределение дисперсии остатков приближенно однородная) для выбранной модели множественной регрессии.

Для выбранной модели все коэффициенты регрессии являются статистически значимыми ( $p < 0.001$ ) для всех добровольцев. Значения коэффициентов, их стандартная ошибка и доверительные интервалы, значения  $F$ -статистики и  $b_{opt}$  приведены в таблице 2.2. В таблице 2.3 для каждого оцениваемого коэффициента регрессии приведены максимумы абсолютных значений  $DFBETAS$  взятых по всей выборке. Величина порогового значения для рассматриваемой статистики для каждого из добровольцев равна  $\frac{2}{\sqrt{n}} = 0.0115$ . Видно, что для каждого коэффициента регрессии, кроме  $\hat{\beta}_0$ , максимальное значение  $DFBETAS$  не превышает порогового значения, что свидетельствует о том, что в рассматриваемой выборке отсутствуют влиятельные наблюдения. Для  $\hat{\beta}_0$  максимальное значение  $DFBETAS$  незначительно превышает пороговое значение, но, в то же время, в рамках рассматриваемой модели  $\hat{\beta}_0$  не имеет физиологической интерпретации.

Таблица 2.2

Результаты регрессионного анализа: значения коэффициентов  $\hat{\beta}_{xy}$  приведены в формате  $\pm se$ ,  $se$  – стандартная ошибка, доверительные интервалы  $CI$ , значения  $F$ -статистики и  $b_{opt}$ .

Доброволец 1: $F_{8,30250} = 51177.6, b_{opt} = 0.168$			Доброволец 2: $F_{8,30437} = 47210.16, b_{opt} = 0.187$		
$\hat{\beta}_{xy}$	Значение	$CI$	$\hat{\beta}_{xy}$	Значение	$CI$
$\hat{\beta}_0$	$-2.31 \pm 0.03$	$[-2.37, -2.25]$	$\hat{\beta}_0$	$-0.73 \pm 0.02$	$[-0.76, -0.69]$
$\hat{\beta}_{ac}$	$-4.23 \pm 0.02$	$[-4.26, -4.19]$	$\hat{\beta}_{ac}$	$-2.59 \pm 0.01$	$[-2.60, -2.56]$
$\hat{\beta}_{ce}$	$-4.67 \pm 0.02$	$[-4.69, -4.64]$	$\hat{\beta}_{ce}$	$-2.96 \pm 0.01$	$[-2.98, -2.95]$
$\hat{\beta}_{ev}$	$1.09 \pm 0.01$	$[1.06, 1.11]$	$\hat{\beta}_{ev}$	$0.62 \pm 0.01$	$[0.60, 0.64]$
$\hat{\beta}_{cv}$	$1.53 \pm 0.01$	$[1.5, 1.55]$	$\hat{\beta}_{cv}$	$0.75 \pm 0.01$	$[0.73, 0.77]$
$\hat{\beta}_{ac\ ce}$	$-3.01 \pm 0.01$	$[-3.02, -2.99]$	$\hat{\beta}_{ac\ ce}$	$-2.04 \pm 0.01$	$[-2.05, -2.03]$
$\hat{\beta}_{ac\ ev}$	$0.19 \pm 0.01$	$[0.16, 0.20]$	$\hat{\beta}_{ac\ ev}$	$0.09 \pm 0.01$	$[0.09, 0.11]$
$\hat{\beta}_{ac\ cv}$	$0.51 \pm 0.01$	$[0.49, 0.52]$	$\hat{\beta}_{ac\ cv}$	$0.24 \pm 0.01$	$[0.20, 0.23]$
$\hat{\beta}_{ce\ cv}$	$0.47 \pm 0.01$	$[0.46, 0.48]$	$\hat{\beta}_{ce\ cv}$	$0.34 \pm 0.01$	$[0.34, 0.35]$

Доброволец 3: $F_{8,30329} = 39791.9, b_{opt} = 0.172$			Доброволец 4: $F_{8,30453} = 50850.9, b_{opt} = 0.188$		
$\hat{\beta}_{xy}$	Значение	$CI$	$\hat{\beta}_{xy}$	Значение	$CI$
$\hat{\beta}_0$	$-0.94 \pm 0.02$	$[-0.97, -0.89]$	$\hat{\beta}_0$	$-0.94 \pm 0.02$	$[-0.97, -0.89]$
$\hat{\beta}_{ac}$	$-2.82 \pm 0.01$	$[-2.84, -2.78]$	$\hat{\beta}_{ac}$	$-2.97 \pm 0.01$	$[-2.99, -2.94]$
$\hat{\beta}_{ce}$	$-3.19 \pm 0.01$	$[-3.21, -3.17]$	$\hat{\beta}_{ce}$	$-3.39 \pm 0.01$	$[-3.40, -3.37]$
$\hat{\beta}_{ev}$	$0.67 \pm 0.01$	$[0.65, 0.69]$	$\hat{\beta}_{ev}$	$0.73 \pm 0.01$	$[0.70, 0.75]$
$\hat{\beta}_{cv}$	$0.84 \pm 0.01$	$[0.81, 0.85]$	$\hat{\beta}_{cv}$	$0.89 \pm 0.01$	$[0.87, 0.92]$
$\hat{\beta}_{ac\ ce}$	$-2.10 \pm 0.01$	$[-2.11, -2.09]$	$\hat{\beta}_{ac\ ce}$	$-2.34 \pm 0.01$	$[-2.35, -2.32]$
$\hat{\beta}_{ac\ ev}$	$0.09 \pm 0.01$	$[0.08, 0.10]$	$\hat{\beta}_{ac\ ev}$	$0.12 \pm 0.01$	$[0.11, 0.13]$
$\hat{\beta}_{ac\ cv}$	$0.24 \pm 0.01$	$[0.22, 0.24]$	$\hat{\beta}_{ac\ cv}$	$0.27 \pm 0.01$	$[0.26, 0.29]$
$\hat{\beta}_{ce\ cv}$	$0.35 \pm 0.01$	$[0.35, 0.35]$	$\hat{\beta}_{ce\ cv}$	$0.39 \pm 0.01$	$[0.38, 0.39]$

Результаты статистики  $DFBETAS$ . Приведены максимальные абсолютные значения  $DFBETAS$  для каждого оцениваемого коэффициента регрессии для четырех добровольцев. Величина порогового значения для  $DFBETAS$  для всех из добровольцев равна  $\frac{2}{\sqrt{n}} = 0.0115$ .

	Доброволец 1	Доброволец 2	Доброволец 3	Доброволец 4
	DFBETAS	DFBETAS	DFBETAS	DFBETAS
$\hat{\beta}_0$	0.0192	0.0116	0.0133	0.013
$\hat{\beta}_{ac}$	0.0111	0.0071	0.0078	0.0079
$\hat{\beta}_{ce}$	0.0065	0.0037	0.0041	0.0042
$\hat{\beta}_{ev}$	0.0052	0.0038	0.0041	0.0043
$\hat{\beta}_{cv}$	0.005	0.0034	0.0034	0.0039
$\hat{\beta}_{ac\ ce}$	0.0036	0.0021	0.0023	0.0024
$\hat{\beta}_{ac\ ev}$	0.0031	0.0024	0.0025	0.0027
$\hat{\beta}_{ac\ cv}$	0.0027	0.002	0.0019	0.0022
$\hat{\beta}_{ce\ cv}$	0.0005	0.0004	0.0004	0.0004

## 2.2 Анализ коэффициентов регрессии

Построенная регрессионная модель (2.11) позволяет проанализировать сравнительное влияние коэффициентов взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$  на среднее смещение внутренней границы области. Величины коэффициентов регрессии для всех четырех добровольцев приведены на рисунке 2.5. Следует заметить, что для всех добровольцев для величин коэффициентов регрессии имеется одна и та же закономерность.

Из рисунка 2.5 видно, что наибольший вклад в смещение вносит артериально-ликворное звено, влияние которого описывается коэффициентами  $\hat{\beta}_{ac}, \hat{\beta}_{ce}, \hat{\beta}_{ac\ ce}$  при предикторах  $\psi_{ac}, \psi_{ce}$  и  $\psi_{ac} \cdot \psi_{ce}$  соответственно. Причем коэффициент регрессии  $\hat{\beta}_{ac\ ce}$ , описывающий взаимовлияние артериально-капиллярного и капиллярно-ликворного звеньев, сравним с влиянием каждого из этих звеньев по отдельности. Это приводит к сильной нелинейности влияния артериально-ликворной составляющей. Следующим по степени влияния является венозный отток



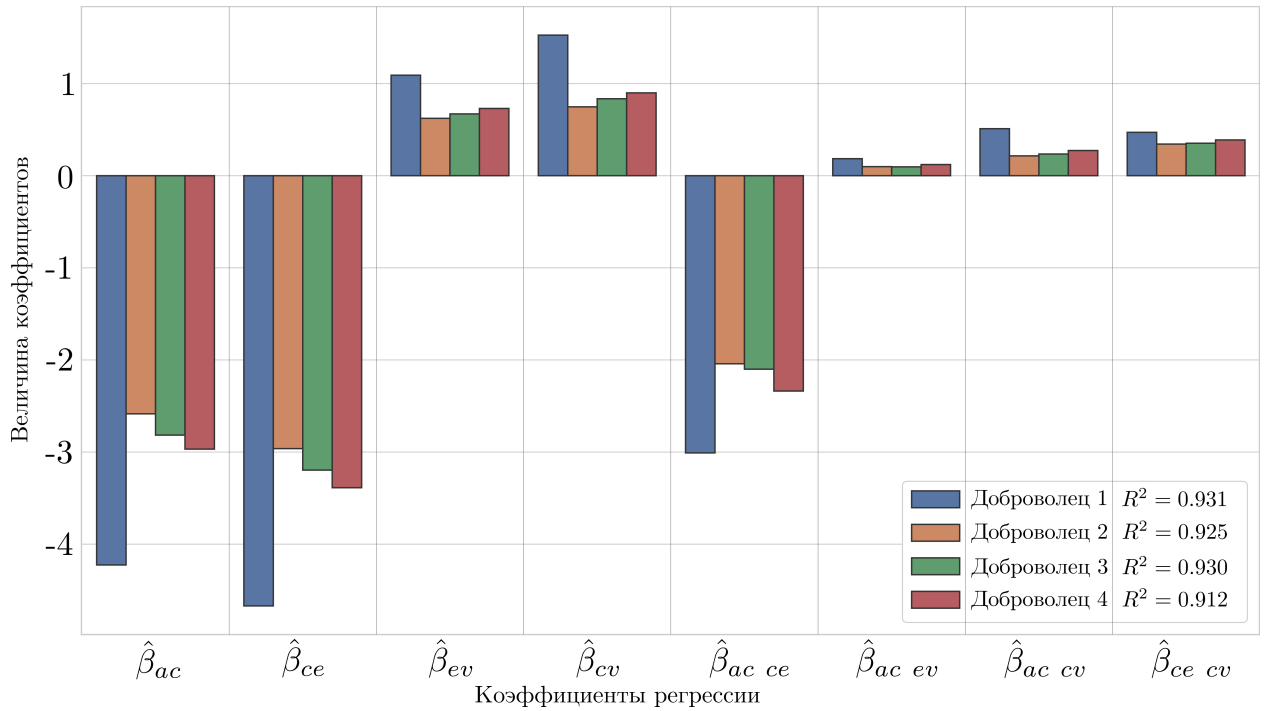


Рисунок 2.5 — Величины коэффициентов  $\hat{\beta}_{xy}$  множественной линейной регрессии при соответствующих предикторах  $\psi_{xy}$  для четырех добровольцев.

(коэффициенты регрессии  $\hat{\beta}_{ev}$ ,  $\hat{\beta}_{cv}$  при предикторах  $\psi_{ev}$  и  $\psi_{cv}$ ). Еще меньший вклад вносит взаимодействие капиллярно-венозного оттока с артериально-ликворным звеном (коэффициенты регрессии  $\hat{\beta}_{ac\ cv}$ ,  $\hat{\beta}_{ce\ cv}$  при  $\psi_{ac} \cdot \psi_{cv}$  и  $\psi_{ce} \cdot \psi_{cv}$ ). Таким образом, артериально-венозный кровоток и капиллярный отток обладают относительно слабой нелинейностью. Самый маленький вклад вносит взаимодействие артериально-капиллярного притока и ликворно-венозного оттока (коэффициент регрессии  $\hat{\beta}_{ac\ ev}$  при  $\psi_{ac} \cdot \psi_{ev}$ ). Таким образом, артериально-ликворная составляющая вещества головного мозга является определяющей в смещении внутренней границы области.

### 2.3 Интерпретация результатов

В рамках модели прослеживаются тенденции, которые соотносятся с картиной патологических состояний. На следующих рисунках 2.6–2.8

показаны значения слагаемых регрессии:

$$\hat{\psi}_{xy} = \hat{\beta}_{xy} \cdot \psi_{xy}$$

и соответствующее значение среднего смещения внутренней границы области.

### Случай 1: нормотензивная гидроцефалия.

При сохраняющемся артериально-капиллярном притоке и капиллярно-венозном оттоке, уменьшение капиллярно-ликворного перетока приводит к увеличению размеров желудочков. Это объясняется снижением перетока крови в интерстициальную и цереброспинальную жидкость, что снижает суммарное давление на стенку желудочков и позволяет им расширяться. Такие изменения могут характеризовать нормотензивную гидроцефалию, когда происходит расширение желудочков без значимого повышения внутричерепного давления, Рис. 2.6.

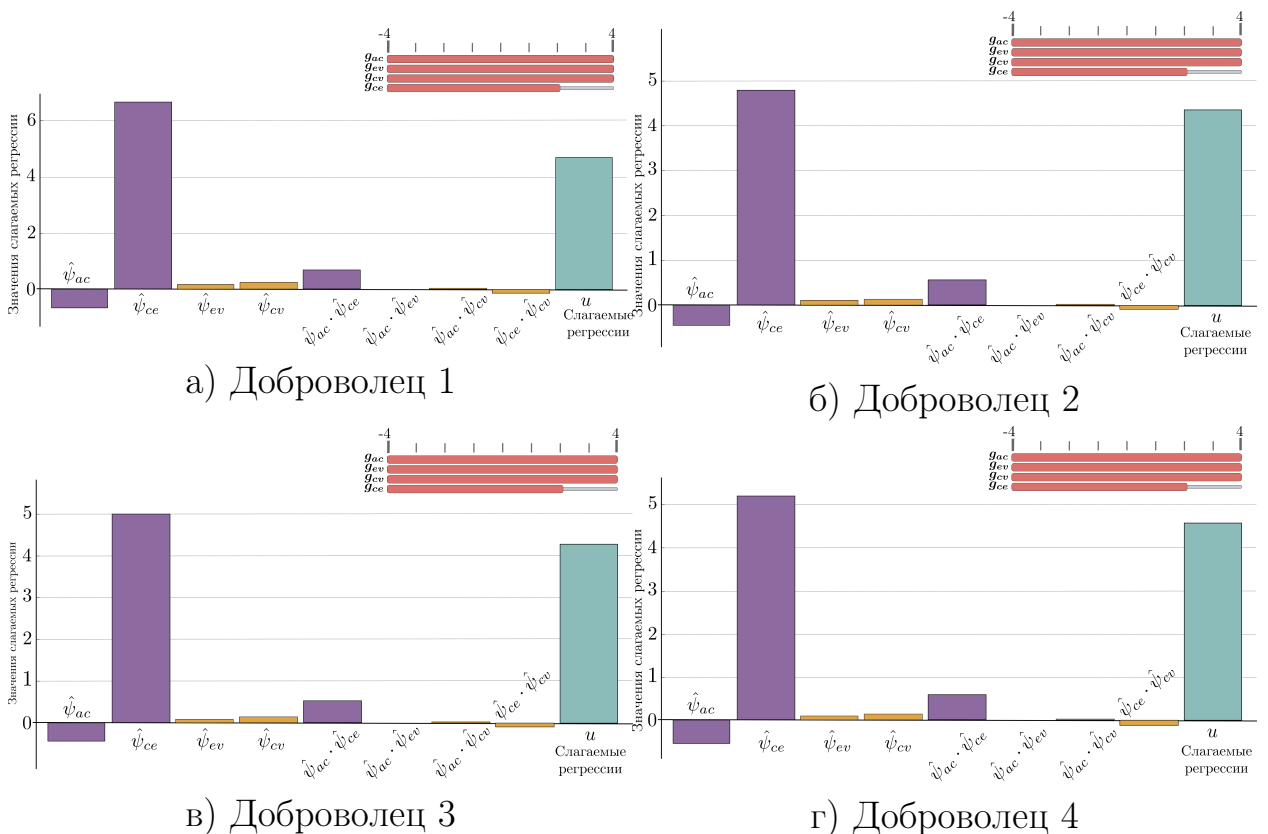


Рисунок 2.6 — Картина слагаемых регрессии, описывающих случай нормотензивной гидроцефалии для четырех добровольцев.

### Случай 2: внутричерепная гипертензия.

При нарушении капиллярно-венозного оттока и сохраняющемся артериально-капиллярном и артериально-ликворном перетоках модель описывает ситуацию внутричерепной гипертензии. При этом сохраняется ликворный переток при нарушенном оттоке, что приводит к отеку в паренхиме головного мозга и повышению внешнего давления на стенку желудочков. Под действием возникшего паренхиматозного давления желудочки сжимаются. Заметим, что увеличение любого из параметров, описывающих венозный отток, приводит к уменьшению сдавления желудочков, Рис. 2.7.

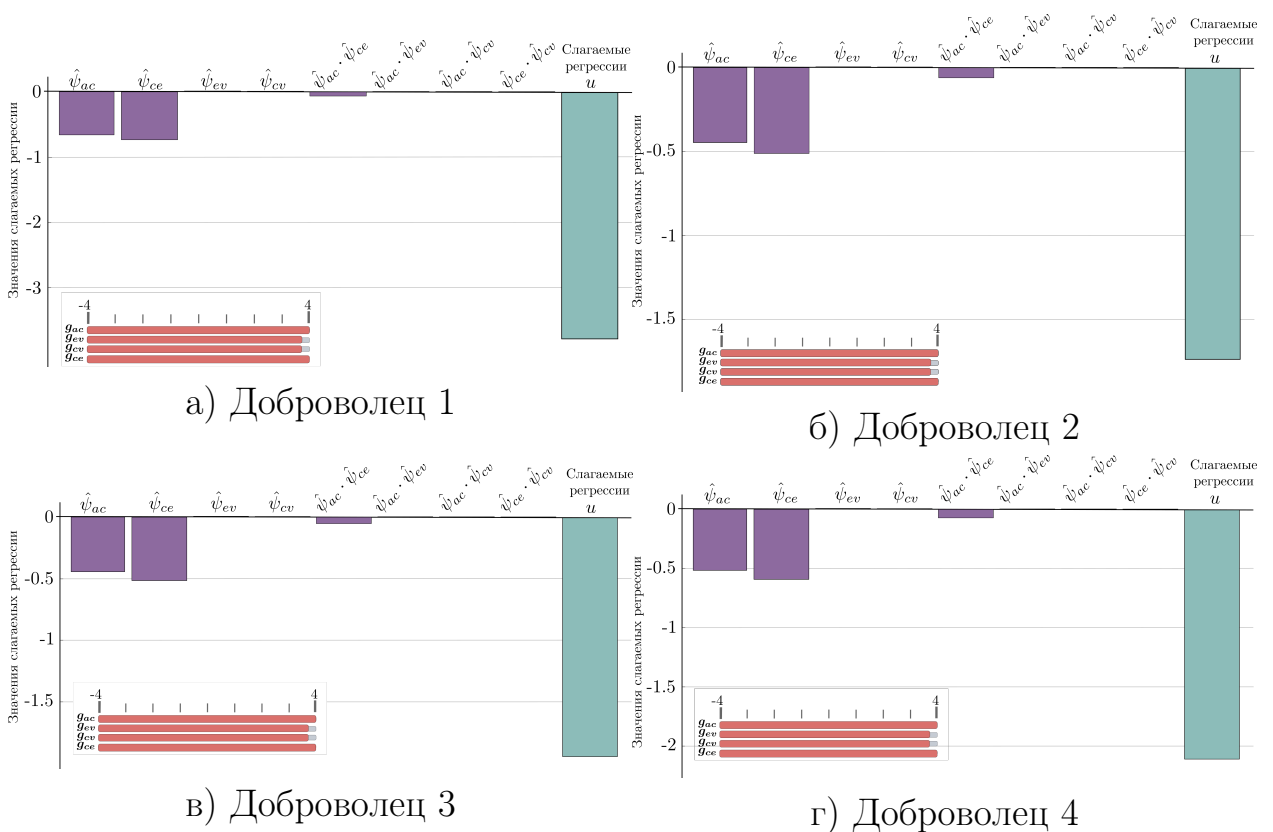


Рисунок 2.7 — Картина слагаемых регрессии, описывающих случай внутричерепной гипертензии для четырех добровольцев.

### Случай 3: заместительная вентрикуломегалия на фоне длительной гипоперфузии.

При нарушении артериально-капиллярного притока модель описывает хронические ишемические изменения или нарушение перфузии мозговой ткани при которой могут формироваться атрофические изменения и

заместительное расширение желудочков. При этом уменьшение капиллярно-ликворного перетока усугубляет деформацию желудочков, Рис. 2.8.

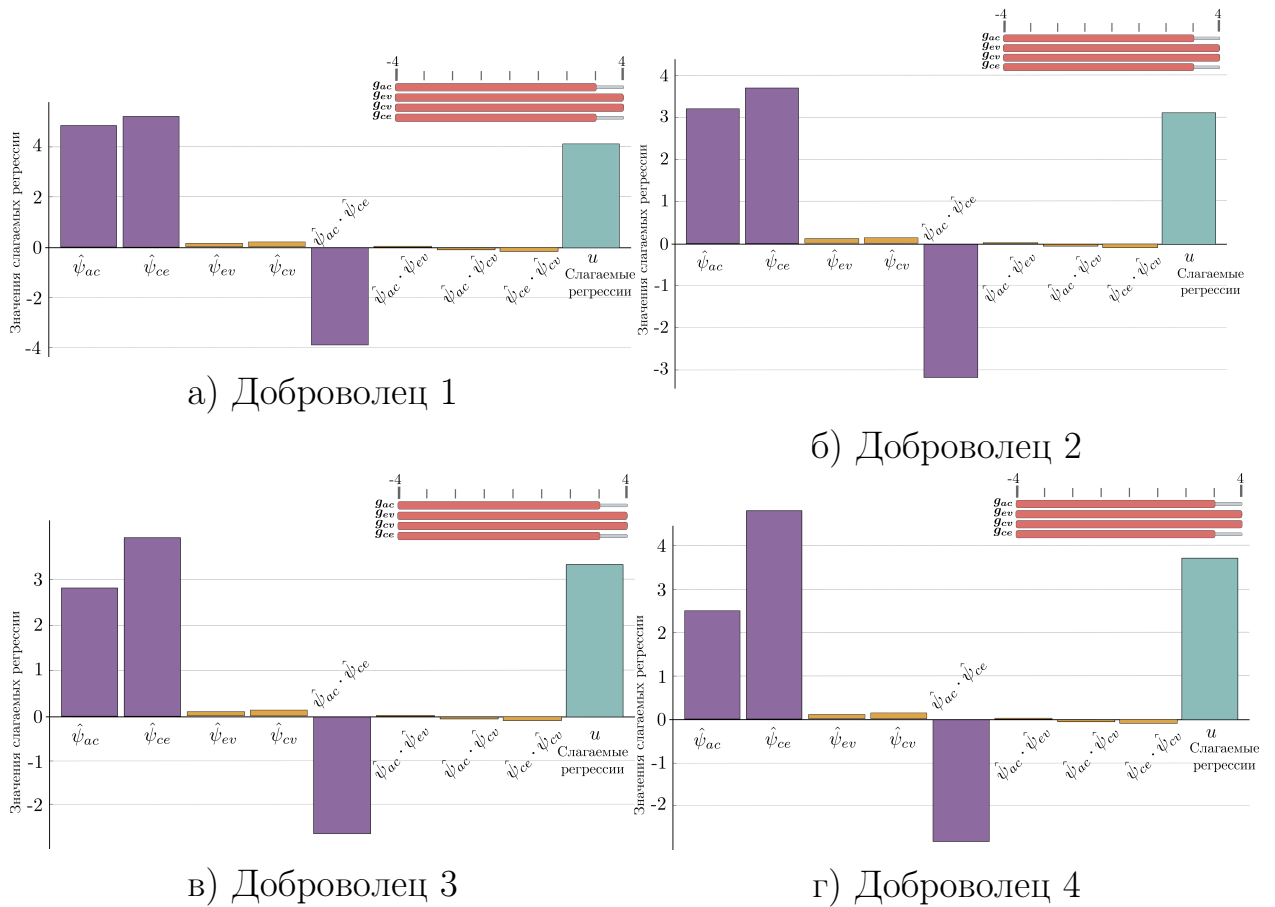


Рисунок 2.8 — Картина слагаемых регрессии, описывающих случай заместительной вентрикуломегалии на фоне длительной гипоперфузии для четырех добровольцев.

## 2.4 Выводы по регрессионному анализу

Таким образом, для более подробного количественного анализа смещения внутренней границы области, представляющей границу желудочков головного мозга, для каждого из добровольцев была построена множественная линейная регрессия с достаточно высокими скорректированными коэффициентами детерминации ( $R_{adj}^2 > 0.91$ ), учитывающая взаимовлияние перетоков между жидкими средами головного

мозга. Регрессия описывает зависимость среднего значения решения системы уравнений в частных производных (1.20)–(1.34) на внутренней границе области от параметров взаимодействия поровых жидкостей  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$ , входящих в качестве коэффициентов в эту систему уравнений. В ходе регрессионного анализа обнаружено определяющее нелинейное влияние на смещение внутренней границы области артериально-ликворного звена. Поскольку рассматриваемая математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации описывает процессы в веществе головного мозга, а на границе со стенкой желудочков мозговая ткань насыщена капиллярами, производящими ликвор, то преобладающее влияние артериально-ликворного звена представляется физиологически закономерным. При этом капиллярно-венный параметр взаимодействия описывает мозговой дренаж и его увеличение уменьшает деформацию желудочков, что и отражает модель. Кроме того, найдены значения параметров взаимодействия поровых жидкостей, которые могут характеризовать такие патологические состояния как: нормотензивная гидроцефалия, внутричерепная гипертензия и заместительная вентрикуломегалия на фоне длительной гипоперфузии, что представляется клинически интересным.

## Заключение

Основные результаты можно сформулировать в следующем виде:

1. На основе стационарной математической модели многожидкостной пороупругой фильтрации выявлен характер влияния параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей, на смещение внутренней границы области и давление поровых жидкостей (также на внутренней границе) в случаях осесимметричной геометрии и экспериментальной геометрии. При этом в рамках экспериментальной геометрии задача многожидкостной пороупругой фильтрации рассмотрена на основе МРТ данных сагиттального среза головного мозга четырех здоровых добровольцев. Показано, что рассматриваемая математическая модель позволяет учитывать патофизиологические особенности внутричерепной гемо- и ликвородинамики.

2. Построена область физиологически допустимых значений параметров модели, описывающих взаимодействие поровых жидкостей в случаях осесимметричной геометрии и экспериментальной геометрии. Показано, что данные на основе осесимметричной геометрии головного мозга позволяют оценить критические значения капиллярного давления и смещения внутренней границы области в случае более сложной геометрии. При этом значения критического давления на внутренней границе области с высокой степенью точности совпадают в случае осесимметричной и экспериментальной геометрии. Смещения внутренней границы области в случае осесимметричной геометрии позволяют оценить сверху смещения для экспериментальной геометрии. Такое взаимное расположение областей допустимых значений параметров позволяет выбирать допустимые для здорового организма значения на основе модели с осесимметричной геометрией, гарантируя в то же время допустимость этих параметров для здорового организма при использовании экспериментальной геометрии.

3. Показано, что для всего рассмотренного диапазона параметров взаимодействия поровых жидкостей место максимального смещения внутренней границы может располагаться только в одной из трех

локальных зон в зависимости от величины среднего смещения. Эти зоны согласуются с принятыми в настоящее время при клинической диагностике гидроцефалии размерами церебральных желудочков и соответствуют их сжатию, нормальному размеру и патологическому расширению. Данный результат качественно и количественно охарактеризовывает медицинское понятие «патологическая дилатация желудочков».

4. Для каждого из четырех добровольцев построена множественная линейная регрессия с достаточно высокими скорректированными коэффициентами детерминации ( $R_{adj.}^2 > 0.91$ ), описывающая взаимосвязь параметров взаимодействия поровых жидкостей и среднего смещения внутренней границы области. Обнаружено, что зависимость решения рассматриваемой краевой задачи от параметров взаимодействия поровых жидкостей носит логарифмический характер. В рамках регрессионного анализа выявлен характер влияния параметров взаимодействия поровых жидкостей. Кроме того, найдены наборы коэффициентов взаимодействия поровых жидкостей, которые соответствуют клинической картине неврологических патологий.

## Список литературы

1. *Agarwal G. C., Berman B. M., Stark L.* A lumped parameter model of the cerebrospinal fluid system // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1969. — no. 1. — P. 45–53.
2. *Ursino M., Lodi C. A.* A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics // *J. Appl. Physiol.* — 1997. — Vol. 82, no. 4. — P. 1256–1269.
3. *Linninger A. A., Xenos M., Sweetman B. et al.* A mathematical model of blood, cerebrospinal fluid and brain dynamics // *J. Math. Biol.* — 2009. — Vol. 59, no. 6. — P. 729–759.
4. *Sharan M., Popel A. S.* A compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation in the presence of blood substitutes // *J. Theor. Biol.* — 2002. — Vol. 216, no. 4. — P. 479–500.
5. *Monro A.* Observations on the Structure and Functions of the Nervous System. — 1783.
6. *Kellie G.* An account with some reflections on the pathology of the brain // *Edinburgh Med. Chir. Soc. Trans.* — 1824. — Vol. 1. — P. 84–169.
7. *Marmarou A.* A theoretical model and experimental evaluation of the cerebrospinal fluid system: Ph. D. thesis / Philadelphia: Drexel University. — 1973. — P. 77.
8. *Marmarou A., Shulman K., Rosende R. M.* A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics // *J. Neurosurg.* — 1978. — Vol. 48, no. 3. — P. 332–344.
9. *Anile C., Portnoy H. D., Branch C.* Intracranial compliance is time-dependent // *Neurosurgery.* — 1987. — Vol. 20, no. 3. — P. 389–395.



10. *Sullivan H. G., Miller J. D., Griffith III R. L. et al.* Bolus versus steady-state infusion for determination of CSF outflow resistance // *Ann. Neurol.* — 1979. — Vol. 5, no. 3. — P. 228–238.
11. *Ursino M.* A mathematical study of human intracranial hydrodynamics part 1-the cerebrospinal fluid pulse pressure // *Ann. Biomed. Eng.* — 1988. — Vol. 16, no. 4. — P. 379–401.
12. *Ursino M.* A mathematical study of human intracranial hydrodynamics part 2-Simulation of clinical tests // *Ann. Biomed. Eng.* — 1988. — Vol. 16, no. 4. — P. 403–416.
13. *Hoffmann O.* Biomathematics of intracranial CSF and haemodynamics. Simulation and analysis with the aid of a mathematical model // *Primary and Secondary Brain Stem Lesions.* — Springer, 1987. — P. 117–130.
14. *Lodi C. A., A. Ter M., Beydon L. et al.* Modeling cerebral autoregulation and CO<sub>2</sub> reactivity in patients with severe head injury // *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, no. 5. — P. H1729–H1741.
15. *Piechnik S. K.* A mathematical and biophysical modelling of cerebral blood flow and cerebrospinal fluid dynamics: doctoral thesis / Cambridge: University of Cambridge. — 2000.
16. *Piechnik S. K., Czosnyka M., Harris N. G. et al.* A model of the cerebral and cerebrospinal fluid circulations to examine asymmetry in cerebrovascular reactivity // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2001. — Vol. 21, no. 2. — P. 182–192.
17. *Ambarki K., Baledent O., Kongolo G. et al.* A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 2007. — Vol. 54, no. 3. — P. 483–491.
18. *Penn R. D., Linninger A.* The physics of hydrocephalus // *Pediatric neurosurgery.* — 2009. — Vol. 45, no. 3. — P. 161–174.

19. *Elliott N. S. J., Lockerby D. A., Brodbelt A. R.* A lumped-parameter model of the cerebrospinal system for investigating arterial-driven flow in posttraumatic syringomyelia // *Med. Eng. Phys.* — 2011. — Vol. 33, no. 7. — P. 874–882.
20. *Baghbani R.* An Electrical Model of Hydrocephalus Shunt Incorporating the CSF Dynamics // *Sci. Rep.* — 2019. — Vol. 9, no. 1. — P. 1–12.
21. *Czosnyka M., Piechnik S., Koszewski W. et al.* The dynamics of cerebral blood flow, perfusion pressure and CSF circulation—a modelling study // *Intracranial pressure VIII.* — Springer, 1993. — P. 699–706.
22. *Lakin W. D., Stevens S. A., Tranmer B. I. et al.* A whole-body mathematical model for intracranial pressure dynamics // *J. Math. Biol.* — 2003. — Vol. 46, no. 4. — P. 347–383.
23. *Gaohua L., Kimura H.* A mathematical model of intracranial pressure dynamics for brain hypothermia treatment // *J. Theor. Biol.* — 2006. — Vol. 238, no. 4. — P. 882–900.
24. *Xiang S.-H., Liu J.* Comprehensive evaluation on the heating capacities of four typical whole body hyperthermia strategies via compartmental model // *Int. J. Heat Mass Transf.r.* — 2008. — Vol. 51, no. 23-24. — P. 5486–5496.
25. *Szopos M.* Mathematical modeling, analysis and simulations for fluid mechanics and their relevance to in silico medicine: Ph. D. thesis / Strasbourg: Université de Strasbourg. — 2017. — P. 95.
26. *Ryu J., Hu X., Shadden S. C.* A coupled lumped-parameter and distributed network model for cerebral pulse-wave hemodynamics // *J. Biomech. Eng.* — 2015. — Vol. 137, no. 10.
27. *Toro E. F., Celant M., Zhang Q. et al.* Cerebrospinal fluid dynamics coupled to the global circulation in holistic setting: mathematical models, numerical methods and applications // *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.* — 2022. — Vol. 38, no. 1. — P. e3532.

28. Bloomfield I. G., Johnston I. H., Bilston L. E. Effects of proteins, blood cells and glucose on the viscosity of cerebrospinal fluid // *Pediatr. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 28, no. 5. — P. 246–251.
29. Jacobson E. E., Fletcher D. F., Morgan M. K. et al. Fluid dynamics of the cerebral aqueduct // *Pediatr. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 24, no. 5. — P. 229–236.
30. Kurtcuoglu V., Soellinger M., Summers P. et al. Computational investigation of subject-specific cerebrospinal fluid flow in the third ventricle and aqueduct of Sylvius // *J. Biomech.* — 2007. — Vol. 40, no. 6. — P. 1235–1245.
31. Howden L., Giddings D., Power H. et al. Three-dimensional cerebrospinal fluid flow within the human ventricular system // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* — 2008. — Vol. 11, no. 2. — P. 123–133.
32. Farnoush A., Tan K., Juge L. et al. Effect of endoscopic third ventriculostomy on cerebrospinal fluid pressure in the cerebral ventricles // *J. Clin. Neurosci.* — 2016. — Vol. 23. — P. 63–67.
33. Fin L., Grebe R. Three dimensional modeling of the cerebrospinal fluid dynamics and brain interactions in the aqueduct of sylvius // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* — 2003. — Vol. 6, no. 3. — P. 163–170.
34. Masoumi N., Framanzad F., Zamanian B. et al. 2D computational fluid dynamic modeling of human ventricle system based on fluid-solid interaction and pulsatile flow // *Basic and clinical neuroscience.* — 2013. — Vol. 4, no. 1. — P. 64.
35. Ul Haq U., Ahmed A., Mustansar Z. et al. Computational modeling and simulation of stenosis of the cerebral aqueduct due to brain tumor // *Eng. Appl. Comput. Fluid Mech.* — 2022. — Vol. 16, no. 1. — P. 1018–1030.
36. Gholampour S., Fatourae N. Boundary conditions investigation to improve computer simulation of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus patients // *Commun. Biol.* — 2021. — Vol. 4, no. 1. — P. 1–15.

37. *Cheng S., Tan K., Bilston L. E.* The effects of the interthalamic adhesion position on cerebrospinal fluid dynamics in the cerebral ventricles // *J. Biomech.* — 2010. — Vol. 43, no. 3. — P. 579–582.
38. *Clarke E. C., Fletcher D. F., Stoodley M. A. et al.* Computational fluid dynamics modelling of cerebrospinal fluid pressure in Chiari malformation and syringomyelia // *J. Biomech.* — 2013. — Vol. 46, no. 11. — P. 1801–1809.
39. *Gholampour S., Fatourae N., Seddighi A. S. et al.* Numerical simulation of cerebrospinal fluid hydrodynamics in the healing process of hydrocephalus patients // *J. Appl. Mech. Tech. Phys.* — 2017. — Vol. 58, no. 3. — P. 386–391.
40. *Khani M., Sass L. R., Xing T. et al.* Anthropomorphic model of intrathecal cerebrospinal fluid dynamics within the spinal subarachnoid space: spinal cord nerve roots increase steady-streaming // *J. Biomech. Eng.* — 2018. — Vol. 140, no. 8.
41. *Gholampour S.* FSI simulation of CSF hydrodynamic changes in a large population of non-communicating hydrocephalus patients during treatment process with regard to their clinical symptoms // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13, no. 4. — P. e0196216.
42. *Penn R. D., Basati S., Sweetman B. et al.* Ventricle wall movements and cerebrospinal fluid flow in hydrocephalus // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 115, no. 1. — P. 159–164.
43. *Sweetman B., Linninger A. A.* Cerebrospinal fluid flow dynamics in the central nervous system // *Ann. Biomed. Eng.* — 2011. — Vol. 39, no. 1. — P. 484–496.
44. *Sweetman B., Xenos M., Zitella L. et al.* Three-dimensional computational prediction of cerebrospinal fluid flow in the human brain // *Comput. Biol. Med.* — 2011. — Vol. 41, no. 2. — P. 67–75.

45. *Cheng S., Fletcher D., Hemley S. et al.* Effects of fluid structure interaction in a three dimensional model of the spinal subarachnoid space // *J. Biomech.* — 2014. — Vol. 47, no. 11. — P. 2826–2830.
46. *Terzaghi K.* Theoretical soil mechanics. — John Wiley and Sons, 1943. — P. 510.
47. *Biot M. A.* Theory of elasticity and consolidation for a porous anisotropic solid // *J. Appl. Phys.* — 1955. — Vol. 26, no. 2. — P. 182–185.
48. *Hakim S.* Biomechanics of hydrocephalus. // *Acta neurologica latinoamericana.* — 1971. — Vol. 1. — P. Suppl–1.
49. *Nagashima T., Tamaki N., Matsumoto S. et al.* Biomechanics of hydrocephalus: a new theoretical model // *Neurosurgery.* — 1987. — Vol. 21, no. 6. — P. 898–904.
50. *Hakim S., Venegas J. G., Burton J. D.* The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. // *Surg. Neurol.* — 1976. — Vol. 5, no. 3. — P. 187–210.
51. *Kaczmarek M., Subramaniam R. P., Neff S. R.* The hydromechanics of hydrocephalus: steady-state solutions for cylindrical geometry // *Bull. Math. Biol.* — 1997. — Vol. 59, no. 2. — P. 295–323.
52. *Wirth B.* A mathematical model for hydrocephalus: MS thesis / St. Anne's College University of Oxford. — 2005. — P. 77.
53. *Sobey I., Eisenträger A., Wirth B. et al.* Multi-fluid poro-elastic modelling of the CSF infusion test // 6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010). August 1-6, 2010 Singapore / Springer. — 2010. — P. 362–365.
54. *Tully B., Ventikos Y.* Cerebral water transport using multiple-network poroelastic theory: application to normal pressure hydrocephalus // *J. Fluid Mech.* — 2011. — Vol. 667. — P. 188–215.

55. *Eisenrager A., Sobey I.* Multi-fluid poroelastic modelling of CSF flow through the brain // *Poromechanics V: Proceedings of the Fifth Biot Conference on Poromechanics.* — 2013. — P. 2148–2157.
56. *Vardakis J. C., Tully B. J., Ventikos Y.* Multicompartmental poroelasticity as a platform for the integrative modeling of water transport in the brain // *Computer models in biomechanics.* — Springer, 2013. — P. 305–316.
57. *Vardakis J. C., Tully B. J., Ventikos Y.* Exploring the efficacy of endoscopic ventriculostomy for hydrocephalus treatment via a multicompartmental poroelastic model of CSF transport: a computational perspective // *PloS one.* — 2013. — Vol. 8, no. 12. — P. e84577.
58. *Chou D., Vardakis J. C., Guo . et al.* A fully dynamic multi-compartmental poroelastic system: Application to aqueductal stenosis // *J. Biomech.* — 2016. — Vol. 49, no. 11. — P. 2306–2312.
59. *Guo L., Vardakis J. C., Lassila T. et al.* Subject-specific multi-poroelastic model for exploring the risk factors associated with the early stages of Alzheimer’s disease // *Interface focus.* — 2018. — Vol. 8, no. 1. — P. 20170019.
60. *Vardakis J. C., Guo L., Peach T. W. et al.* Fluid–structure interaction for highly complex, statistically defined, biological media: Homogenisation and a 3D multi-compartmental poroelastic model for brain biomechanics // *J. Fluids Struct.* — 2019. — Vol. 91. — P. 102641.
61. *Drake J. M., Mostachfi O., Tenti G. et al.* Realistic simple mathematical model of brain biomechanics for computer simulation of hydrocephalus and other brain abnormalities // *Can. J. Neurol. Sci.* — 1996. — Vol. 23. — P. S5.
62. *Metz H., McElhaney J., Ommaya A. K.* A comparison of the elasticity of live, dead, and fixed brain tissue // *J. Biomech.* — 1970. — Vol. 3, no. 4. — P. 453–458.

63. *Taylor Z., Miller K.* Reassessment of brain elasticity for analysis of biomechanisms of hydrocephalus // *J. Biomech.* — 2004. — Vol. 37, no. 8. — P. 1263–1269.
64. *Chou D., Vardakis J. C., Ventikos Y.* Multiscale modelling for cerebrospinal fluid dynamics: Multicompartmental poroelasticity and the role of AQP4 // *JBSM.* — 2014. — Vol. 2, no. 2. — P. 1–9.
65. *Vardakis J. C., Guo L., Chou D. et al.* Using Multicompartmental Poroelasticity to Explore Brain Biomechanics and Cerebral Diseases // *Advances in Critical Flow Dynamics Involving Moving/Deformable Structures with Design Applications.* — Springer, 2021. — P. 151–163.
66. *Smillie A., Sobey I., Molnar Z.* A hydroelastic model of hydrocephalus // *J. Fluid Mech.* — 2005. — Vol. 539. — P. 417–443.
67. *Christ A. F., Franze K., Gautier H. et al.* Mechanical difference between white and gray matter in the rat cerebellum measured by scanning force microscopy // *J. Biomech.* — 2010. — Vol. 43, no. 15. — P. 2986–2992.
68. *Budday S., Nay R., de Rooij R. et al.* Mechanical properties of gray and white matter brain tissue by indentation // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* — 2015. — Vol. 46. — P. 318–330.
69. *Wirth B., Sobey I.* An axisymmetric and fully 3D poroelastic model for the evolution of hydrocephalus // *Math. Med. Biol.* — 2006. — Vol. 23, no. 4. — P. 363–388.
70. *Guo L., Vardakis J. C., Chou D. et al.* A multiple-network poroelastic model for biological systems and application to subject-specific modelling of cerebral fluid transport // *Int. J. Eng. Sci.* — 2020. — Vol. 147. — P. 103204.
71. *Green M. A., Bilston L. E., Sinkus R.* In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography // *NMR Biomed.* — 2008. — Vol. 21, no. 7. — P. 755–764.

72. Feng Y., Zhu M., Qiu S. et al. A multi-purpose electromagnetic actuator for magnetic resonance elastography // *Magn. Reson. Imaging.* — 2018. — Vol. 51. — P. 29–34.
73. Kruse S. A., Rose G. H., Glaser K. J. et al. Magnetic resonance elastography of the brain // *Neuroimage.* — 2008. — Vol. 39, no. 1. — P. 231–237.
74. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Исследование развития гидроцефалии с использованием моделей пороупругости // *Прикладная механика и техническая физика.* — 2020. — Т. 61, № 1. — С. 17–29.
75. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Математическое моделирование нормотензивной гидроцефалии при различном уровне детализации геометрии головного мозга // *Прикладная механика и техническая физика.* — 2021. — Т. 62, № 4. — С. 148–157.
76. Yankova G., Bogomyakova O., Tulupov A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance // *Rev. Neurosci.* — 2021.
77. Valova G., Bogomyakova O., Tulupov A. et al. Influence of interaction of cerebral fluids on ventricular deformation: A mathematical approach // *PloS one.* — 2022. — Vol. 17, no. 2. — P. e0264395.
78. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Моделирование мозговой гемо- ликвородинамики на примере гидроцефалии // XVI Всероссийский семинар с международным участием «Динамика Многофазных Сред». Тезисы докладов. — 2019. — С. 186.
79. Янькова Г. С., Хе А. К., Богомякова О. Б. и др. Численное моделирование гидроцефалии на основе теории пороупругости // XX Всероссийская конференция молодых учёных по математическому моделированию и информационным технологиям. Тезисы докладов. — 2019. — С. 51–52.



80. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Моделирование гемо- ликвородинамики на примере гидроцефалии с использованием методов МРТ // Всероссийская конференция и школа молодых ученых, посвященные 100-летию академика Л. В. Овсянникова "Математические проблемы механики сплошных сред". Тезисы докладов. — 2019. — С. 231–232.
81. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Численное моделирование гемо- ликвородинамики на примере гидроцефалии // IX Международная конференция, посвященная 120-летию со дня рождения академика М. А. Лаврентьева "Лаврентьевские чтения по математике, механике и физике". Тезисы докладов. — 2020. — С. 104.
82. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Численное моделирование гидроцефалии на основе теории пороупругости // Международная конференция «Марчуковские научные чтения 2020» (МНЧ-2020), посвященная 95-летию со дня рождения академика Г. И. Марчука. Тезисы докладов. — 2020. — С. 171–172.
83. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Математическое моделирование гидроцефалии: качественная картина деформации мозгового вещества // XXI Всероссийская конференция молодых учёных по математическому моделированию и информационным технологиям. Тезисы докладов. — 2020. — С. 23.
84. Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Математическое моделирование гидроцефалии, основанное на клинических данных // XVIII Международный Междисциплинарный Конгресс "Нейронаука для медицины и психологии". Тезисы докладов. — 2021. — С. 446.
85. Валова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К. и др. Математическое моделирование гемоликвородинамики головного мозга на основе клинических данных // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Проблемы механики: теория, эксперимент и новые технологии», посвященная 65-летию Института теоретической и

- прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН. Тезисы докладов. — 2022. — С. 17–18.
86. *Coussy O.* Poromechanics. — Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2004. — P. 293.
87. *Johanson C. E., Duncan J. A., Klinge P. M. et al.* Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease // *Cerebrospinal fluid research*. — 2008. — Vol. 5, no. 1. — P. 1–32.
88. *Tully B., Ventikos Y.* Coupling poroelasticity and CFD for cerebrospinal fluid hydrodynamics // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 2009. — Vol. 56, no. 6. — P. 1644–1651.
89. *Inc. Wolfram Research,.* — Mathematica, Version 13.0.0. — Wolfram Research, Inc., Champaign, IL, 2021. <https://www.wolfram.com/mathematica>.
90. *Johnston I., Teo C.* Disorders of CSF hydrodynamics // *Childs Nerv. Syst.* — 2000. — Vol. 16, no. 10-11. — P. 776–799.
91. *Agapov P. I., Belotserkovskii O. M., Petrov I. B.* Numerical simulation of the consequences of a mechanical action on a human brain under a skull injury // *Comput. Math. Math. Phys.* — 2006. — Vol. 46, no. 9. — P. 1629–1638.
92. *Petrov I. B.* Solution of Deformable Solid Mechanics Dynamical Problems with Use of Mathematical Modeling by Grid-Characteristic Method // *Continuum Mechanics, Applied Mathematics and Scientific Computing: Godunov's Legacy*. — Springer, 2020. — P. 299–305.
93. *Cheng S., Jacobson E., Bilston L. E.* Models of the pulsatile hydrodynamics of cerebrospinal fluid flow in the normal and abnormal intracranial system // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* — 2007. — Vol. 10, no. 2. — P. 151–157.
94. *Стренг Г., Фикс Дж., Агошков В. И. и др.* Теория метода конечных элементов: Пер. с англ. — Москва: Издательство Мир, 1977. — С. 351.

95. *Geuzaine C., Remacle J-F.* Gmsh: A 3-D finite element mesh generator with built-in pre-and post-processing facilities // *Int. J. Numer. Methods Eng.* — 2009. — Vol. 79, no. 11. — P. 1309–1331.
96. *Hecht F.* New development in FreeFem++ // *J. Numer. Math.* — 2012. — Vol. 20, no. 3-4. — P. 251–266.
97. *Wirth B., Sobey I.* Analytic solution during an infusion test of the linear unsteady poroelastic equations in a spherically symmetric model of the brain // *Math. Med. Biol.* — 2009. — Vol. 26, no. 1. — P. 25–61.
98. *Dalla Corte A., de Souza C. F. M., Anés M. et al.* Correlation of CSF flow using phase-contrast MRI with ventriculomegaly and CSF opening pressure in mucopolysaccharidoses // *Fluids and Barriers of the CNS.* — 2017. — Vol. 14, no. 1. — P. 1–12.
99. *Team R Core.* — R: A Language and Environment for Statistical Computing. — R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. <http://www.R-project.org>.
100. *James G., Witten D., Hastie T. et al.* An introduction to statistical learning. — New York: Springer, 2013. — P. 616.
101. *Akaike H.* A new look at the statistical model identification // *IEEE Trans. Autom. Control.* — 1974. — Vol. 19, no. 6. — P. 716–723.
102. *Burnham K. P., Anderson D. R.* Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach. — New York: Springer, 2003. — P. 488.
103. *Belsley D. A., Kuh E., Welsch R. E.* Regression diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity. — New Jersey: John Wiley and Sons, 2005. — P. 287.
104. *Byrd R. H., Lu P., Nocedal J. et al.* A limited memory algorithm for bound constrained optimization // *SIAM J. Sci. Comput.* — 1995. — Vol. 16, no. 5. — P. 1190–1208.