

Математическая модель зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных

А.А. Черевко¹, Г.С. Валова¹, Д.В. Петровский^{1,2}, А.Е. Акулов^{1,2,3}

¹ Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15

² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

³ Институт «Международный томографический центр» СО РАН

630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Цель исследования – выполнить адаптацию математической модели, описывающей взаимодействие жидких сред и вещества головного мозга, с целью описания зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных двух генотипов: BALB/c и C57BL/6. **Материал и методы.** В качестве объекта исследования использовано по четыре самца мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/c в возрасте 12 недель. Изображения головного мозга и ликворной системы получены с помощью горизонтального МР-томографа 11,7 Тл. В качестве геометрии для математического моделирования выбран аксиальный срез на уровне –0,5 мм от брегмы. Для описания полученных данных проведена адаптация математической модели путем выбора масштабного коэффициента на основе известных значений скорости образования цереброспинальной жидкости для человека и мышей. **Результаты и их обсуждение.** Для всех рассмотренных животных наблюдается одинаковая качественная картина взаимосвязи капиллярного давления и среднего смещения стенок желудочков. Несмотря на то что выбранные генетические линии мышей BALB/c и C57BL/6 существенно отличаются с точки зрения размеров мозговых желудочков, данные различия в генотипе животных не сказались на характере этой взаимосвязи. Изменение параметров взаимодействия жидких сред в области сжатия или умеренного расширения желудочков почти не приводит к выходу из области физиологически допустимого значения капиллярного давления. При этом размер желудочков существенно меняется. В области большого расширения желудочков, напротив, размер желудочков меняется незначительно, что сопровождается резким повышением капиллярного давления, выходящего далеко за физиологические пределы. Таким образом, изменение размеров желудочков – адаптивный процесс, связанный с колебаниями давления, вызванного изменением перетоков внутричерепной жидкости. Сам факт выхода части значений в зону физиологически недопустимых, сопряженных, по сути, со смертью, при условии практического отсутствия изменения размеров желудочков указывает на то, что данная ситуация редко реализуется и возможна при нарушении внутричерепных перетоков жидких сред, связанных с тем, что увеличение размеров желудочков лимитирует адаптивные возможности. **Заключение.** Представленная модель позволит улучшить понимание установленной нами закономерности и перейти к попыткам прогнозирования.

Ключевые слова: многофазная пороупругость, МРТ, лабораторные животные, патологии церебральной циркуляции, численное моделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-11-00264.

Автор для переписки: Валова Г.С., e-mail: galinayankova2703@gmail.com

Для цитирования: Черевко А.А., Валова Г.С., Петровский Д.В., Акулов А.Е. Математическая модель зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):116–123. doi: 10.18699/SSMJ20240112

Mathematical model of the dependence between cerebral ventricular size and capillary pressure in laboratory animals

A.A. Cherevko¹, G.S. Valova¹, D.V. Petrovsky^{1,2}, A.E. Akulov^{1,2,3}

¹ Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 15

² Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 10

³ International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Aim: To adapt a mathematical model describing the interaction between fluid media and brain matter for the purpose of definition of the dependence between brain ventricle size and capillary pressure in laboratory animals of two genotypes, BALB/c and C57BL/6. **Material and methods.** The study included 4 male mice of each inbred strain C57BL/6 and BALB/c at the age of 12 weeks. The brain and cerebrospinal fluid system images were obtained using an 11.7 T horizontal MR scanner (Bruker, BioSpec 117/16 USR, Germany). An axial section at the level of -0.5 mm from bregma was chosen as the geometry for mathematical modelling. To describe the data obtained, the mathematical model was adapted by selecting a scale factor based on the known values of the cerebrospinal fluid formation rate for humans and mice. **Results and discussion.** The same qualitative pattern of relationship between capillary pressure and mean ventricular wall displacement was observed for all animals considered. Although the selected genetic strains of BALB/c and C57BL mice differ significantly in terms of cerebral ventricle size, these differences in animal genotype did not affect the nature of this relationship. Changing the parameters of the fluid media interaction in the area of compression or moderate ventricular dilation almost does not lead to an exit from the physiologically acceptable capillary pressure value. In this case, the size of the ventricles changes significantly. In the area of large ventricular dilation, in contrast, there is little change in ventricular size, and this is accompanied by a dramatic increase in capillary pressure far beyond physiologic limits. Thus, the change in ventricular size is an adaptive process associated with pressure fluctuations caused by changes in intracranial fluid flow. The mere fact that some of the values reach the zone of physiologically unacceptable pressures associated, in fact, with death, provided that there is practically no change in ventricular size indicates that such a situation is rarely realized and is possible in case of violation of intracranial fluid media flows associated with the fact that the increase in ventricular size limits adaptive capabilities. **Conclusions.** The presented animal model will further increase the understanding of the pattern we have established and allow us to move on to attempts at prediction.

Key words: multicomponent poroelasticity, MRI, laboratory animals, pathologies of cerebral circulation, numerical modeling.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was supported by the grants the Russian Science Foundation, 22-11-00264, <https://rscf.ru/project/22-11-00264/>.

Correspondence author: Valova G.S., e-mail: galinayankova2703@gmail.com

Citation: Cherevko A.A., Valova G.S., Petrovsky D.V., Akulov A.E. Mathematical model of the dependence between cerebral ventricular size and capillary pressure in laboratory animals. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):116–123. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240112

Введение

Согласно данным ВОЗ, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания занимают лидирующие позиции по распространенности, смертности и инвалидизации населения планеты [1]. В основе большого количества патологий мозга лежат нарушения внутричерепной гемодинамики. Такие патологические состояния головного мозга, как нормотензивная гидроцефалия, заместительная вентрикуломегалия, посттравматическая гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, синдром щелевидных желудочков, в своей этиологии либо непосредственно базируются на нарушении перетоков жидких сред мозга, либо вовлекают их в ходе своего патогенеза. Важным критерием подтверждения развития вышеперечисленных патологий является оценка размера

желудочков мозга. Наиболее эффективными методами для этого является компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также использование индексов Эванса и ALVI (Anteroposterior diameter of the lateral ventricle index) [2, 3]. Вместе с тем данные подходы имеют описательную функцию и по факту свидетельствуют о некотором статическом состоянии уже развившихся нарушений. Актуальной проблемой остается разработка подходов, способных предоставлять прогностические возможности при выполнении диагностики головного мозга. Столь же важной проблемой является и возможность нахождения новых терапевтических подходов в комбинации с мониторингом методами прижизненной визуализации. Необходимым этапом на пути достижения таких целей может служить развитие математиче-

ского моделирования, учитывающее патофизиологические особенности внутричерепной взаимозависимости гемо- и ликвородинамики.

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) [4–8]. В рамках другого подхода, использующего методы вычислительной гидродинамики (computational fluid dynamics), изучается течение цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах. Геометрия расчетной области обычно строится на основе данных МРТ пациента, что позволяет напрямую сравнивать результаты моделирования с данными *in vivo* [9–13]. Наряду с описанием течения цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах важную роль играет моделирование совместного течения цереброспинальной жидкости и крови через ткань головного мозга, которое 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 [14]. Такие модели, учитывающие различные физиологические механизмы, отличаются подходами и уровнем сложности. В работах [15, 16] предложена модель, которая включает в себя несколько поровых жидкостей. В настоящем исследовании используется математическая модель многокомпонентной пороупругой фильтрации, которая является в настоящее время одной из наиболее развитых и применяется для изучения внутричерепной гемо- и ликвородинамики как в норме, так и при описании патологических процессов [17–19].

Для развития и валидации математического моделирования необходимым условием является создание экспериментальных ситуаций, которые позволяют получать числовые данные в пределах реальных физиологически допустимых границ. В связи с этим определяющая роль отводится животным моделям. Наиболее востребованными на данный момент модельными организмами являются лабораторные мыши [20]. Существует большое разнообразие генетических инбредных линий мышей, различающихся по многим физиологическим параметрам и в том числе по размеру желудочков головного мозга. Так, линия мышей C57BL/6, часто используемая в исследованиях биомедицинского спектра, имеет гипертрофи-

рованные боковые желудочки, а линия мышей BALB/c – негипертрофированные. Использование линий, контрастных по размеру желудочков головного мозга, позволит реализовать математическое моделирование в широком диапазоне морфологических параметров.

В связи с этим основной целью работы была адаптация математической модели и ее использование для описания зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных двух генотипов: BALB/c и C57BL/6. Это позволит получить дополнительную информацию о природе физиологических и патологических процессов при взаимодействии церебральных жидкостей и связи деформации вещества головного мозга и капиллярного давления.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовано по четыре самца мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/c в возрасте 12 недель. Рождение, содержание и все виды манипуляций с животными выполнены в SPF-виварии «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН в соответствии с биоэтическими нормами Директивы Евросоюза (ECC Directive 86/609/EEC) для экспериментов на животных, а также одобрены биоэтической комиссией Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 138 от 30.11.2022).

Изображения головного мозга и ликворной системы получены с помощью горизонтального МР-томографа с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия). Сканирование животных выполнено под наркозом (1,5 % примеси изофлюрана в смеси атмосферного воздуха при скорости потока 280–300 мл/мин) при мониторинге с использованием датчиков Stony Brook (SA Instruments, США) основных показателей организма (температура тела ≈ 36 °C, частота сердечных сокращений ≈ 320 ударов в минуту, чистота дыхания ≈ 90 движений в минуту). Все изображения были T2-взвешенными и получены на объемной ^1H радиочастотной катушке (500,3 МГц, диаметр 23 мм, Bruker), с использованием импульсной последовательности RARE (Rapid Imaging with Refocused Echoes – быстрая визуализация с перефокусированными эхосигналами) с параметрами: TE = 8 мс; TE_{eff} = 24 мс; TR = 2500 мс; RARE factor = 8. Изображения получены в аксиальной проекции с параметрами: толщина среза – 0,5 мм; поле зрения – 2×2 см; матрица изображения – 256×256 пикселей; количество срезов в паке-

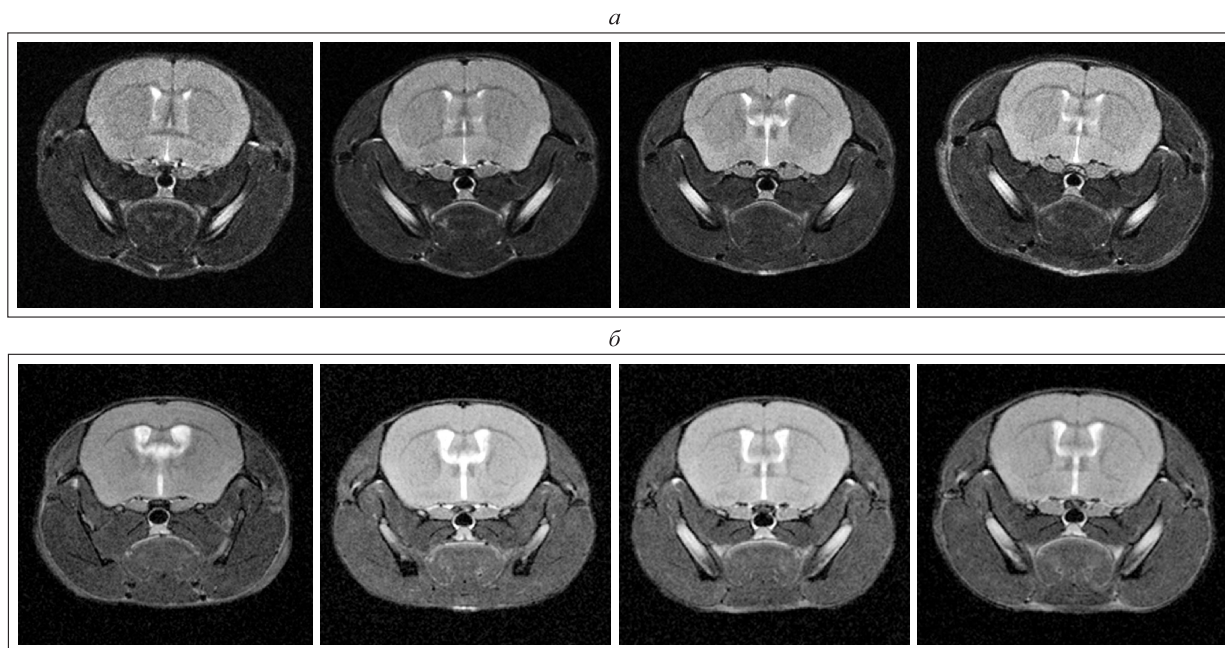


Рис. 1. МРТ-изображения аксиальных срезов головного мозга мышей линии BALB/c (а) и C57BL/6 (б)
Fig. 1. The brain axial section MRI images of BALB/c (a) and C57BL/6 (б) mice strains

те – 32, число усреднений – 5. Продолжительность сканирования составила 6 мин 40 с. При работе с изображениями головного мозга мышей использовали программный пакет ParaVision 5.1 (Bruker), руководствуясь атласом мозга мыши [21] (рис. 1).

Поскольку использование двумерных срезов является широко распространенным подходом [22–24], в качестве области интереса (ROI) выбран аксиальный срез на уровне 0,5 мм от брегмы. Это обусловлено оптимальным отображением размеров боковых и третьего желудочков головного мозга и их повышенной вариабельностью при паталогических состояниях. В выбранном срезе проводили сегментацию для выделения границ мозга и желудочков. Двумерная область между ними является расчетной, а на границах, руководствуясь физиологией, ставятся краевые условия (описаны ниже). В расчетной

области строится неструктурированная треугольная сетка, пространственное разрешение которой увеличивается по мере приближения к границам желудочков (рис. 2). Среднее число элементов сетки составляет 15526 элементов.

Далее использовали стационарную математическую модель многокомпонентной пороупругой фильтрации, которая содержит уравнение для вектора перемещения мозгового вещества (u) и четыре уравнения для давления (p) четырех жидкостей: артериальная кровь (величины с индексом a), венозная кровь (величины с индексом v), капиллярная кровь (величины с индексом c) и интерстициальная жидкость (величины с индексом e). Течение всех жидкостей моделируется как фильтрация через мозговое вещество. Предполагается, что через каждую точку паренхимы одновременно фильтруются все четыре жидкости. Их фильтрация и перемещение мозгового вещества

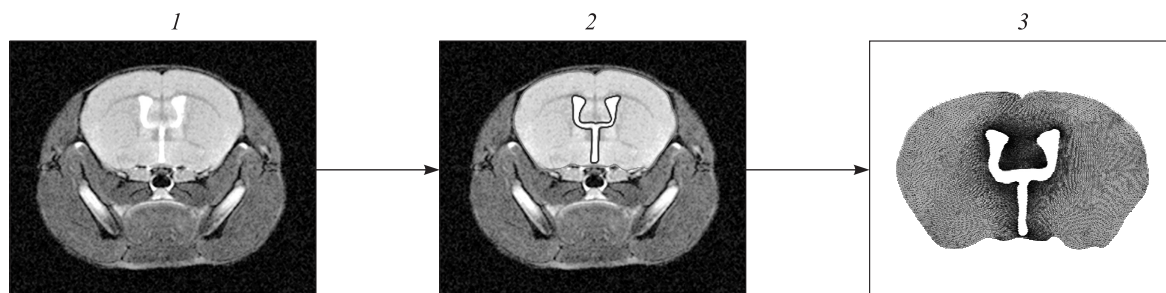


Рис. 2. Схема создания вычислительной сетки: 1 – выбор среза, 2 – выделение границ желудочков и мозга, 3 – построение вычислительной сетки

Fig. 2. The scheme of computational mesh creation: 1 – slice selection, 2 – selection of ventricular and brain boundaries, 3 – computational mesh creation

происходят под действием пространственного перепада давления в жидкостях. В модели учитываются взаимодействия между рассматриваемыми четырьмя жидкостями. Направленный транспорт жидкости происходит согласно следующей схеме: из артериального бассейна в капиллярный бассейн ($s_{a \rightarrow c} = \gamma_{ac}(p_c - p_a)$), из капиллярного бассейна либо в ликворный ($s_{c \rightarrow e} = \gamma_{ce}(p_e - p_c)$), либо в венозный бассейн ($s_{c \rightarrow v} = \gamma_{cv}(p_v - p_c)$), ликвор оттекает в венозный бассейн ($s_{e \rightarrow v} = \gamma_{ev}(p_v - p_e)$). При этом нет прямого перетока жидкости из артериального бассейна ни в ликворный ($s_{a \rightarrow e} = 0$), ни в венозный ($s_{a \rightarrow v} = 0$). Модель допускает также обратные перетоки. Здесь параметры γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} определяют взаимодействие жидкостей и описывают физиологическое состояние гемодинамики головного мозга как в норме, так и при патологиях.

Стационарное уравнение равновесия вещества головного мозга имеет вид

$$\operatorname{div} \sigma(\mathbf{u}) - \sum_{i=a,e,v} \alpha_i \nabla p_i = 0, \quad (1)$$

где α_i – коэффициенты Био, характеризующие связь между смещением $\mathbf{u}$ и перепадом давления.

Стационарные уравнения фильтрации поровых жидкостей:

$$-\frac{k_i}{\mu_i} \Delta p_i = \sum_{j \neq i} \gamma_{ij}(p_i - p_j), \quad i = \{a, e, v, c\}, \quad (2)$$

где k_i – коэффициенты проницаемости i -й жидкости ($i = \{a, e, v, c\}$); μ_i – динамическая вязкость i -й жидкости. Уравнения (1) и (2) дополняются граничными условиями на неподвижной поверхности паренхимы, примыкающей к черепу (Γ_v) и на подвижной поверхности желудочков (Γ_s). На Γ_v граничные условия имеют вид:

1. Напряжения полагаются непрерывными:

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

2. Для артериального бассейна отсутствует поток:

$$\nabla p_a \mathbf{n} = 0.$$

3. Для венозного бассейна отсутствует поток:

$$\nabla p_v \mathbf{n} = 0.$$

4. Цереброспинальная жидкость секретируется с постоянной скоростью Q_p в желудочках головного мозга:

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128 \mu L} (p_e|_{\Gamma_v} - p_e|_{\Gamma_s}) - \oint \left(-\frac{k_e}{\mu_e} \Delta p_e \right) \cdot \mathbf{n} \, dS.$$

При условии сохранения массы жидкости в желудочковой системе первый член условия 4 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 соот-

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

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

$$\kappa_{cv} \nabla p_c \mathbf{n} = Q_{pq},$$

где κ_{cv} – сопротивление потока, фильтрующегося из капиллярной сети в внутримозговые желудочки.

На границе с внутренней стенкой черепа Γ_s принимаются следующие предположения:

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

$$\mathbf{u} = 0.$$

2. Капиллярный поток отсутствует:

$$\nabla p_c \mathbf{n} = 0.$$

3. Задано артериальное и венозное давление:

$$p_a = p_a^*, \\ p_v = p_v^*.$$

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

$$p_e = p_v + \mu_e R Q_0,$$

где R – сопротивление, обусловленное наличием арахноидальных грануляций; Q_0 – отток цереброспинальной жидкости в венозную сеть; μ_e – вязкость ликвора.

Описанная выше математическая модель использовалась нами ранее [25] в исследовании людей. Головной мозг млекопитающих на микроуровне функционирует схожим образом, следствием чего является сходство давлений внутримозговых жидкостей, их вязкостей и проницаемостей мозгового вещества. Стоит заметить, что использованные для клинических данных значения некоторых числовых коэффициентов не подходят для описания данных мышей в силу существенной разницы в размерах и, как следствие, разницы в объемах и потоках жидких сред. Поэтому была проведена адаптация модели. Масштабный коэффициент выбран на основе известных значений скорости образования цереброспинальной жидкости для человека: $Q_p^h = 5.9 \cdot 10^{-9} \frac{\text{м}^3}{\text{с}}$

и для мышей: $Q_p^m = 8.0 \cdot 10^{-12} \frac{\text{м}^3}{\text{с}}$ [15, 26].

На основании сходства мозговой микроциркуляции человека и мыши считалась одинаковой скорость образования у них цереброспинальной жидкости для элементарной площадки паренхимы при рассматриваемом двумерном приближении. Тогда отношение эффективных площадей паренхимы для мыши и человека равно $\frac{Q_p^m}{Q_p^h}$.

На основании этого геометрический коэффициент подобия моделей имеет вид $\kappa = \sqrt{\frac{Q_p^m}{Q_p^b}}$.

Преобразуем уравнения модели и граничные условия для человека в соответствии с геометрическим коэффициентом подобия κ . Уравнение (1) является масштабно инвариантным. Из уравнений (2) следует, что параметры γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} преобразуются с коэффициентом $1/\kappa^2 \approx 725$. Сопротивление потока κ_{cv} в граничном условии 5 на Γ_v преобразуется с коэффициентом κ^3 , сопротивление арахноидальных грануляций R в граничном условии 4 на Γ_s – с коэффициентом κ^2 . Диаметр d и длина L церебрального водопровода в граничном условии 4 на Γ_v преобразуются с коэффициентом κ . При этом полученное значение $d = 0,148$ мм согласуется с измеренным на основании данных МРТ значением, равным 0,15 мм. В то же время полученная длина водопровода $L = 2,6$ мм отличается от измеренной на основании данных МРТ на 1 мм. Основной вклад в сопротивление водопровода вносит диаметр d , который входит в граничное условие 4 на Γ_v в четвертой степени. Из расчетов следует, что отличие расчетной длины L от измеренной почти не влияет на результаты. Остальные граничные условия являются масштабно инвариантными.

Параметры γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} имеют интегральный характер, зависящий от особенностей физиологии, поэтому их масштабный коэффициент пересчета требует уточнения. Объектом интереса в данной работе в первую очередь является относительное увеличение размеров желудочков. Поэтому были рассмотрены типичные наборы параметров γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} , соответствующие растяжению и нормальному размеру желудочков для человека. Для этих наборов параметров масштабный коэффициент пересчета варьировал от 250 до 1000. В данном диапазоне выбрано значение коэффициента пересчета, при котором величина отношения среднего смещения стенки растянутого желудочка $\bar{u}_{\text{раст}}$ к среднему смещению стенки нормального желудочка $\bar{u}_{\text{норм}}$ наиболее близка у людей и мышей. На основании этого масштабный коэффициент пересчета параметров γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} выбран равным 300.

Для каждой мыши варьировались параметры γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} . В работе рассматриваются параметры, лежащие в диапазоне $10^{-4} - 10^4$ Нс/Д (Д – дарси). Это не ограничивает общности результатов, поскольку при значениях параметров, лежащих вне данного диапазона, получаемые решения имеют нефизиологические значения давления поровых жидкостей. В выбранном диапазоне каждый параметр принимал независимо 15 значений. Таким образом, всего для каждого

животного было проведено 50625 расчетов значений среднего смещения стенки желудочков и капиллярного давления.

Результаты и их обсуждение

Значения, полученные в ходе расчетов, отображены в виде двумерной зависимости на рис. 3.

Большинство значений расчетов для каждого животного находится в границах зон физиологически допустимых пределов. Для всех мышей наблюдается одинаковая качественная картина взаимосвязи капиллярного давления и среднего смещения стенки желудочков. При этом даже различия в генотипе животных, специально выбранных таким образом, что исходные размеры их желудочков существенно различаются, не сказались на характере взаимосвязи. Это демонстрирует пригодность использования данного подхода для прогнозирования зависимости между величиной капиллярного давления и смещением стенок желудочков.

Измерение капиллярного давления напрямую затруднительно, в связи с чем нахождение измеряемых и хорошо согласующихся с ним физиологических признаков приобретает важное значение. В данной модели на животных мы отмечаем такую возможность. На рис. 3 хорошо видно, что изменение параметров γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} , отвечающих за перетоки между различными средами головного мозга, в области сжатия или умеренного расширения желудочков почти не приводит к выходу из области физиологически допустимого значения капиллярного давления. При этом размер желудочков существенно меняется. В области большого расширения желудочков, напротив, их размер меняется мало, но резко повышается капиллярное давление, выходя далеко за физиологические пределы. Таким образом, изменение размеров желудочков – адаптивный процесс, связанный с колебаниями давления, вызванного изменением перетоков внутричерепной жидкости. Сам факт выхода части значений в зону физиологически недопустимых, сопряженных, по сути, со смертью, при условии практического отсутствия изменения размеров желудочков указывает на то, что данная ситуация редко реализуется и возможна при нарушении внутричерепных перетоков жидких сред, связанных с тем, что увеличение размеров желудочков лимитирует адаптивные возможности.

Заключение

Представленная модель позволит улучшить понимание установленной нами закономерности и перейти к попыткам прогнозирования. Осуществление этого возможно прежде всего за счет

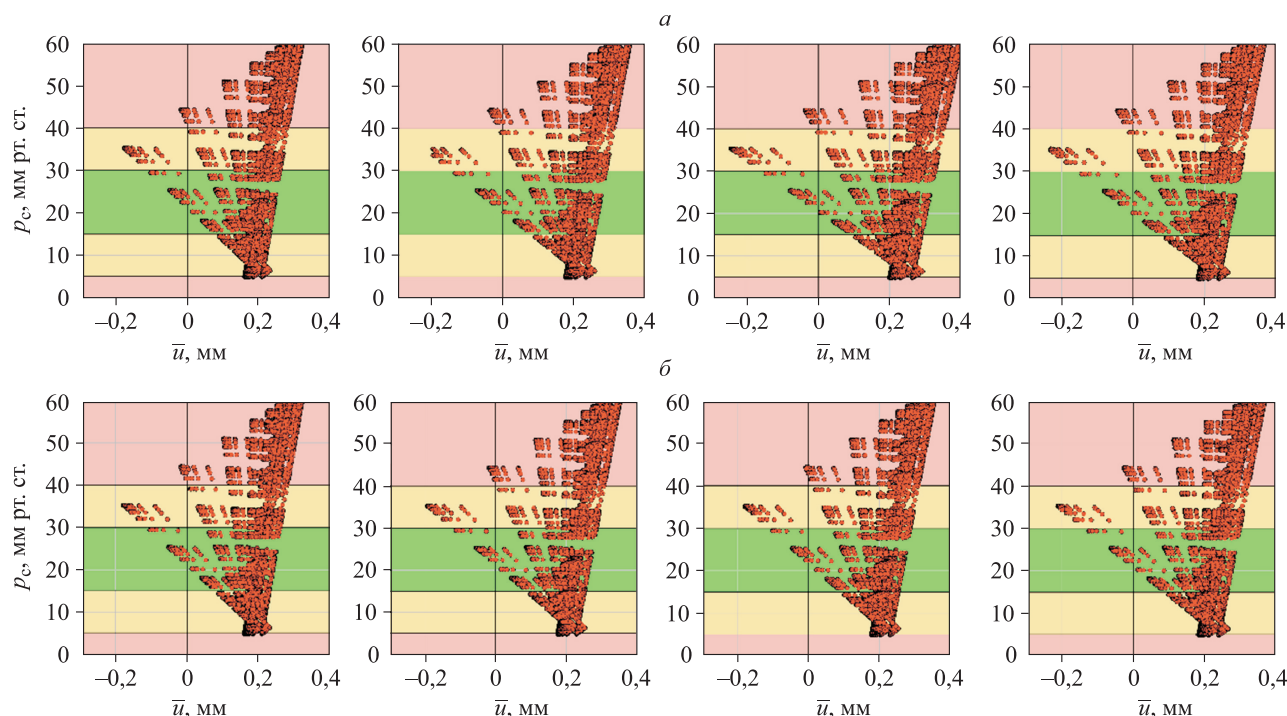


Рис. 3. Индивидуальные наборы точек, соответствующие всем выбранным значениям параметров γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_e в системе координат среднего смещения стенки желудочков ($\bar{u}$, мм) и капиллярного давления (p_c , мм рт. ст.): мышей линии BALB/c (а) и C57Bl/6 (б). Плоскость ($\bar{u}$, p_c) разделена на зоны в соответствии со значениями капиллярного давления: нормальное – зеленая зона, патологическое – желтая зона, нефизиологическое – красная зона

Fig. 3. Individual point sets corresponding to all selected values of the parameter γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_e in the coordinate system of the ventricular wall mean displacement ($\bar{u}$, мм) and capillary pressure (p_c , mm Hg): mice of BALB/c (a) and C57Bl/6 strain (б). The plane ($\bar{u}$, p_c) is divided into zones according to the capillary pressure values: normal – green zone, pathological – yellow zone, non-physiological – red zone

создания условий контролируемого патологического состояния у животных и изучения вклада каждого из параметров γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_e .

Список литературы / References

1. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
2. Zhou X., Xia J. Application of Evans index in normal pressure hydrocephalus patients: a mini review. *Front. Aging. Neurosci.* 2022;13:783092. doi: 10.3389/fnagi.2021.783092
3. He W., Fang X., Wang X., Gao P., Gao X., Zhou X., Mao R., Hu J., Hua Y., Xia J. A new index for assessing cerebral ventricular volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a comparison with Evans' index. *Neuroradiology.* 2020;62(6):661–667. doi: 10.1007/s00234-020-02361-8
4. Linninger A.A., Xenos M., Sweetman B., Ponshe S., Guo X., Penn R. A mathematical model of blood, cerebrospinal fluid and brain dynamics. *J. Math. Biol.* 2009;59(6):729–759. doi: 10.1007/s00285-009-0250-2
5. Ficola A., Fravolini M.L., Anile C. A physical model of the intracranial system for the study of the mechanisms of the cerebral blood flow autoregulation. *IEEE Access.* 2018;6:67166–67175.
6. Doron O., Zadka Y., Barnea O., Rosenthal G. Interactions of brain, blood, and CSF: a novel mathematical model of cerebral edema. *Fluids Barriers CNS.* 2021;18(1):1–14. doi: 10.1186/s12987-021-00274-z
7. Baghbani R. An electrical model of hydrocephalus shunt incorporating the CSF dynamics. *Scientific Reports.* 2019;9(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-019-46328-z
8. Ryu J., Hu X., Shadden S.C. A coupled lumped-parameter and distributed network model for cerebral pulse-wave hemodynamics. *J. Biomech. Eng.* 2015;137(10):1–13. doi: 10.1115/1.4031331
9. Clarke E.C., Fletcher D.F., Stoodley M.A., Bilston L.E. Computational fluid dynamics modelling of cerebrospinal fluid pressure in Chiari malformation and syringomyelia. *J. Biomech.* 2013; 46(11):1801–1809. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.05.013
10. Gholampour S., Fatouraee N., Seddighi A.S., Seddighi A. Numerical simulation of cerebrospinal fluid hydrodynamics in the healing process of hydrocephalus patients. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics.* 2017;58(3):386–391. doi: 10.1134/S0021894417030026

11. Khani M., Sass L.R., Xing T., Sharp M.K., Balédent O., Bryn A.M. Anthropomorphic model of intrathecal cerebrospinal fluid dynamics within the spinal subarachnoid space: spinal cord nerve roots increase steady-streaming. *J. Biomech. Eng.* 2018;140(8):081012. doi: 10.1115/1.4040401
12. 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;13(4):e0196216. doi: 10.1371/journal.pone.0196216
13. Penn R.D., Basati S., Sweetman B., Guo X., Linninger A. Ventricle wall movements and cerebrospinal fluid flow in hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 2011;115(1):159–164. doi: 10.3171/2010.12.JNS10926
14. Nagashima T., Tamaki N., Matsumoto S., Horwitz B., Seguchi Y. Biomechanics of hydrocephalus: a new theoretical model. *Neurosurgery.* 1987;21(6):898–904. doi: 10.1227/00006123-198712000-00019
15. Tully B., Ventikos Y. Cerebral water transport using multiple-network poroelastic theory: application to normal pressure hydrocephalus. *J. Fluid Mech.* 2011;667:188–215. doi: 10.1017/S0022112010004428
16. Vardakis J.C., Tully B.J., Ventikos Y. Multicompartmental poroelasticity as a platform for the integrative modeling of water transport in the brain. In: *Computer models in biomechanics*. Springer, 2013; 305–316.
17. Chou D., Vardakis J.C., Guo L., Tully B., Ventikos Y. A fully dynamic multi-compartmental poroelastic system: Application to aqueductal stenosis. *J. Biomech.* 2016;49(11):2306–2312. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.025
18. Guo L., Vardakis J.C., Lassila T., Mitolo M., Ravikumar N., Chou D., Lange M., Sarrami-Foroushani A., Tully B.J., Taylor Z.A., ... Ventikos Y. Subject-specific multi-poroelastic model for exploring the risk factors associated with the early stages of Alzheimer's disease. *Interface focus.* 2018;8(1):20170019. doi: 10.1098/rsfs.2017.0019
19. Vardakis J.C., Guo L., Peach T.W., Lassila T., Mitolo M., Chou D., Taylor Z.A., Varma S., Venneri A., Frangi A.F., Ventikos Y. 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;91:102641. doi: 10.1016/j.jfluidstruct.2019.04.008
20. Ye W., Chen Q. Potential applications and perspectives of humanized mouse models. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2022;10:395–417. doi: 10.1146/annurev-animal-020420-033029
21. Ma Y., Hof P.R., Grant S.C., Blackband S.J., Bennett R., Slate L., McGuigan M.D., Benveniste H. A three-dimensional digital atlas database of the adult C57BL/6J mouse brain by magnetic resonance microscopy. *Neuroscience.* 2005;135(4):1203–1215. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.014
22. Masoumi N., Framanzad F., Zamanian B., Sedighi A.S., Moosavi M.H., Najarian S., Bastani D. 2D computational fluid dynamic modeling of human ventricle system based on fluid-solid interaction and pulsatile flow. *Basic and Clinical Neuroscience.* 2013;4(1):64–75.
23. Petrov I.B. Solution of deformable solid mechanics dynamical problems with use of mathematical modeling by grid-characteristic method. In: *Continuum mechanics, applied mathematics and scientific computing: Godunov's legacy*. Springer, 2020; 299–305.
24. 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. Imaging. Vis.* 2007;10(2):151–157. doi: 10.1080/10255840601124753
25. Valova G., Bogomyakova O., Tulupov A., Cherevko A. Influence of interaction of cerebral fluids on ventricular deformation: A mathematical approach. *PLoS One.* 2020;17(2):e0264395. doi: 10.1371/journal.pone.0264395
26. Vinje V., Eklund A., Mardal K.A., Rognes M.E., Støverud K.H. Intracranial pressure elevation alters CSF clearance pathways. *Fluids and Barriers of the CNS.* 2020;17(1):29. doi: 10.1186/s12987-020-00189-1

Сведения об авторах:

Черевко Александр Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru
Валова Галина Сергеевна, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Петровский Дмитрий Валерианович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0623-0363, e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru
Акулов Андрей Евгеньевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru

Information about the authors:

Alexander A. Cherevko, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru
Galina S. Valova, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Dmitry V. Petrovsky, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0623-0363, e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru
Andrey E. Akulov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 13.11.2023
Принята к публикации 24.11.2023

Received 15.09.2023
Revision received 13.11.2023
Accepted 24.11.2023