

На правах рукописи



**Валова Галина Сергеевна**

**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»

Текст научного доклада

Новосибирск — 2022

## Общая характеристика работы

Методы механики жидкости и газа имеют обширную область приложений. В частности, они эффективно применяются при решении междисциплинарных медицинских задач. Одной из таких задач является исследование мозговых патологий. 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). В основе большого количества мозговых патологий лежат нарушения внутричерепной динамики жидких сред головного мозга. На сегодняшний день согласно данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые и неврологические заболевания занимают лидирующие позиции по распространенности, смертности и инвалидизации населения. В связи с этим актуальным является улучшение имеющегося понимания о поведении и взаимодействии 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 эффективным инструментом для улучшения понимания внутримозговых процессов в норме и при различных патологиях.

Одним из подходов для изучения процессов взаимодействия нервной ткани и жидких сред центральной нервной системы является применение теории пороупругости. В рамках данного подхода вещество головного мозга моделируется как пороупругий материал, насыщенный одной или несколькими поровыми жидкостями. Таковыми являются церебральная кровь и цереброспинальная жидкость, плотность и вязкость которой близки к плотности и вязкости воды. Ликвор образуется путем фильтрации капиллярной крови как через стенки внутримозговых желудочков (полостей расположенных в центре черепа и заполненных ликвором), так и непосредственно через стенки мозговых капилляров в веществе головного мозга. Из церебральных желудочков ликвор, омывая головной мозг и просачиваясь сквозь него, выходит в субарахноидальное пространство откуда далее всасывается в венозное русло. Движение цереброспинальной жидкости имеет сложный пульсирующий ха-

рактар и связано с сердечной деятельностью. Согласно теории пороупругости тензор напряжений в среде представляется в виде суммы тензора эффективных напряжений, отвечающего за деформацию твердой фазы, и слагаемого, уравнивающего действие 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 С. Хакима (1971). Позже в 1987 г. Т. Нагашимой и коллегами представленная математическая модель была расширена. Впоследствии в литературе были предложены многочисленные другие исследования пороупругой модели вещества головного мозга. Интенсивное изучение связи течения цереброспинальной жидкости с церебральным кровотоком привело к осознанию необходимости учета всей системы внутричерепной гидродинамики и ее связи с веществом головного мозга. В работах Я. Соби (2010) и А. Айзентрагера (2013) представлена модель многожидкостной пороупругой фильтрации. Вещество головного мозга моделируется как насыщенный линейный пороупругий материал с двумя (Я. Соби (2010)) или тремя (А. Айзентрагера (2013)) поровыми жидкостями. В работах Б. Талли (2011) и Дж. Вардакиса (2013) 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. Таким образом, изучение математических моделей взаимодействия церебральных жидкостей в взаимосвязи с деформацией вещества головного мозга и внутричерепным давлением позволяет получить дополнительную информацию о природе физиологических и патологических процессов.

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. В связи с этим **целью 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.

Основные результаты работы прошли процедуру рецензирования и опубликованы в международных и российских журналах [1–4].

## Содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, показана степень разработанности по теме исследования, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризованы новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность и приведена апробация результатов.

**Первая глава** посвящена исследованию зависимости решения математические модели многожидкостной пороупругой фильтрации (Б. Талли и Я. Вентикос (2011)) на внутренней границе области от параметров взаимодействия поровых жидкостей. Рассматривается ограниченная область  $\Omega$ , представляющая вещество головного мозга. Внутренняя граница  $\Gamma_V$  области  $\Omega$  представляет собой границу желудочков головного мозга, внешняя граница  $\Gamma_S$  области  $\Omega$  является границей черепа и предполагается жесткой, поскольку рассматривается головной мозг взрослого человека. Область  $\Omega$  моделируется однородной, изотропной, пористой средой. Авторы математической модели пренебрегают субарахноидальным пространством, основываясь на работе Смилли (2005). Математическая модель полагается стационарной, поскольку она используется для исследования хронической формы гидроцефалии. В связи с этим пульсация стенки желудочков не учитывается.

Предполагается, что сквозь пороупругое вещество головного мозга фильтруются четыре несжимаемые жидкости с динамическими вязкостями  $\mu_i$ : ликвор ( $e$ ), артериальная ( $a$ ), венозная ( $v$ ) и капиллярная ( $c$ ) кровь. Направленный транспорт жидкости обусловлен перепадом гидростатического давления, рис. 1. Проницаемости поровых составляющих  $k_i$  полагаются постоянными и изотропными.

Таким образом, уравнения фильтрации поровых жидкостей и уравнение равновесия пористой среды имеют вид (Косси, (2004); Талли (2011)):



Рис. 1 — Схема транспорта крови и цереброспинальной жидкости через вещество головного мозга (Б. Талли и Я. Вентикос, (2011)),  $\gamma_{xy}$  — параметры взаимодействия поровых жидкостей.

$$-\frac{k_a}{\mu_a} \Delta p_a - \gamma_{ac}(p_c - p_a) = 0, \quad (1)$$

$$-\frac{k_v}{\mu_v} \Delta p_v + \gamma_{cv}(p_v - p_c) + \gamma_{ev}(p_v - p_e) = 0, \quad (2)$$

$$-\frac{k_c}{\mu_c} \Delta p_c + \gamma_{ac}(p_c - p_a) - \gamma_{ce}(p_e - p_c) - \gamma_{cv}(p_v - p_c) = 0, \quad (3)$$

$$-\frac{k_e}{\mu_e} \Delta p_e + \gamma_{ce}(p_e - p_c) - \gamma_{ev}(p_v - p_e) = 0, \quad (4)$$

$$\mu \Delta \mathbf{u} + (\mu + \lambda) \nabla(\operatorname{div} \mathbf{u}) - (\alpha_a \nabla p_a + \alpha_c \nabla p_c + \alpha_e \nabla p_e + \alpha_v \nabla p_v) = 0. \quad (5)$$

Здесь  $p_i$  — давления поровых жидкостей,  $k_i$  — коэффициенты проницаемости,  $\mu_i$  — динамические вязкости,  $\gamma_{ij}, i \neq j$  — параметры взаимодействия поровых жидкостей. Вектор перемещения пороупругой среды  $\mathbf{u}$  полагается двумерным:  $\mathbf{u} = (u, v)$ ,  $\lambda$  и  $\mu$  — коэффициенты Ламе,  $\alpha_i$  — коэффициенты Био,  $i = \{a, v, c, e\}$ .

На внутренней границе — границе желудочков головного мозга  $\Gamma_V$  задается отсутствие потоков для артериального и венозного бассейнов:

$$\nabla p_a \mathbf{n} = 0, \quad \nabla p_v \mathbf{n} = 0, \quad (6)$$

образование ликвора из капиллярной крови приводит к падению давления в капиллярном бассейне:

$$\kappa_{cv} \nabla p_c \mathbf{n} = Q_p, \quad (7)$$

где  $\kappa_{cv}$  — сопротивление потока, фильтрующегося из капиллярной сети в церебральные желудочки. Полагается, что ликвор секретируется с постоянной скоростью  $Q_p$ . В условии сохранения массы жидкости в желудочках первый член (8) моделирует поток жидкости через церебральный водопровод согласно закону Пуазейля,  $d$  и  $L$  — эффективный диаметр и длина водопровода соответственно. Второй член моделирует поток жидкости через стенку

желудочка в вещество головного мозга, используя скорость потока из закона Дарси:

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128\mu L} (p_e|_{\Gamma_V} - p_e|_{\Gamma_S}) - \oint_{\Gamma_V} \left( -\frac{k_e}{\mu_e} \nabla p_e \right) \cdot \mathbf{n} dS. \quad (8)$$

И полагается непрерывность напряжений на  $\Gamma_V$ :

$$2\mu\varepsilon(\mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + \lambda\varepsilon(\mathbf{u})\mathbf{n} = \sum_{i=a,c,e,v} (\alpha_i - 1) p_i \mathbf{n} \quad (9)$$

$\varepsilon(\mathbf{u})$  — тензор деформаций;  $\varepsilon(\mathbf{u}) = \text{tr} \varepsilon(\mathbf{u})$ ;  $\mathbf{n}$  — единичный вектор внешней нормали.

На внешней границе — границе черепа  $\Gamma_S$  задаются значения артериального и венозного давления:

$$p_a = p_a^*, \quad p_v = p_v^*, \quad (10)$$

отсутствие потока для капиллярного бассейна:

$$\nabla p_c \mathbf{n} = 0. \quad (11)$$

Повышение давления в ликворном бассейне зависит от сопротивления всасыванию  $R$ , и оттока ликвора  $Q_0$  в венозный бассейн:

$$p_e = p_v + \mu_e R Q_0. \quad (12)$$

Полагается равенство нулю смещения границы черепа:

$$\mathbf{u} = 0. \quad (13)$$

Представленная математическая модель многожидкостной пороупругой фильтрации (1)–(13) 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)–(13) на внутренней границе  $\Gamma_V$  области  $\Omega$  от  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$ . В работе рассматриваются параметры из диапазона:  $10^{-4} \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}} \div 10^4 \frac{\text{Д}}{\text{Н}\cdot\text{с}}$ , Д — дарси. Выбор такого диапазона не ограничивает общности результатов поскольку при значениях параметров, лежащих вне данного диапазона, получаемые решения имеют нефизиологические значения давления поровых жидкостей. 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.

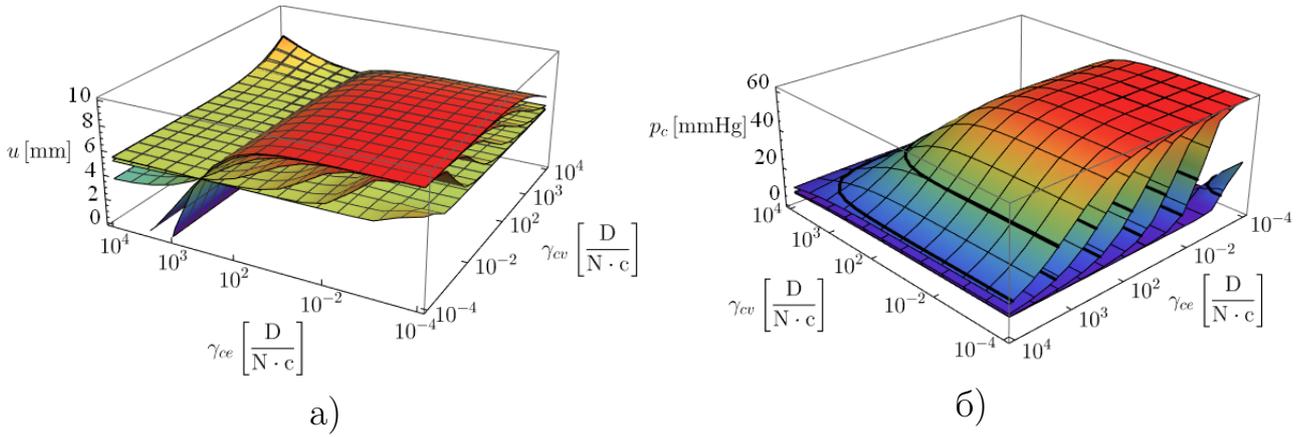


Рис. 2 — Зависимость  $\mathbf{u}$  — (а) и  $p_c$  — (б) от  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \left[ \frac{\text{Д}}{\text{Н} \cdot \text{с}} \right]$ .

рифмическом масштабе.

В качестве первого исследования пороупругая ткань головного мозга моделируется между двумя концентрическими окружностями, представляющими череп  $\Gamma_S$  и желудочки  $\Gamma_V$ , с радиусами  $r_S = 0.1$  м и  $r_V = 0.03$  м соответственно. В таком случае система уравнений (1)–(13) представляют собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, которая решалась явным методом Рунге-Кутты в пакете Wolfram Mathematica.

В ходе анализа численных расчетов было обнаружено, что величины  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_e$  на  $\Gamma_V$  остаются приблизительно постоянными и равны физиологической норме во всей области изменения параметров  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ev}$ . Значения параметра  $\gamma_{ev}$  практически не оказывают влияния на величины смещения внутренней границы области и капиллярного давления на ней. Поэтому при дальнейшем изложении результатов  $\gamma_{ev} = 10^2 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$ .

Зависимость смещения  $\Gamma_V$  и капиллярного давления от параметров взаимодействия показана на рис. 2. Здесь различным поверхностям соответствуют различные значения  $\gamma_{ac}$ : бóльшим значениям  $\gamma_{ac}$  соответствуют поверхности с бóльшими значениями  $\mathbf{u}$  (рис. 2а) и бóльшими значениями  $p_c$  (рис. 2б) при  $\gamma_{ce} = 0$ ,  $\gamma_{cv} = 0$ . Между двумя жирными черными линиями показан диапазон физиологической нормы  $p_c$ :  $15 \div 30$  мм рт.ст., рис. 2б.

Видно, что в области малых значений  $\gamma_{ce}$  и  $\gamma_{cv}$  достигаются наибольшие значения  $p_c$ , а смещения достаточно велики:  $|\mathbf{u}| > 2$  мм, что по клиническому опыту считается не соответствующим физиологической норме. В подобласти больших значений  $\gamma_{ce}$  и при значениях  $\gamma_{ac} > 10^2 \text{ Д}/(\text{Н} \cdot \text{с})$  наблюдаются малые смещения внутренней границы области:  $|\mathbf{u}| \leq 2$  мм, что соотносится с физиологической нормой. При  $\gamma_{cv} > 10^2$  данный параметр начинает

оказывать влияние на  $\mathbf{u}$ . Полученные результаты качественно совпадают с физиологическими механизмами гемодинамики.

На рис. 3 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 смещений  $\mathbf{u} = 0$  мм,  $\mathbf{u} = 2$  мм. Эти поверхности ограничивают в пространстве параметров

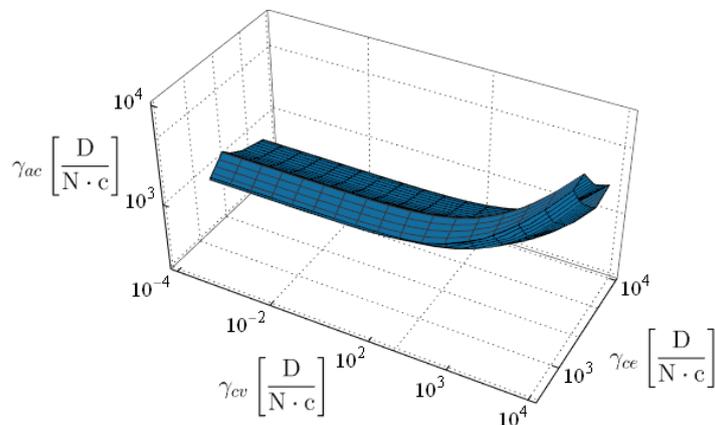


Рис. 3 — Область физиологической нормы  $\mathbf{u}$  и  $p_c$  в пространстве параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  при  $\gamma_{ev} = 10^2 \left[ \frac{D}{H \cdot c} \right]$ .

взаимодействия физиологической нормы  $p_c$  и  $\mathbf{u}$ . При бóльших значениях  $\gamma_{ev}$  данная область смещается в сторону бóльших значений  $\gamma_{ce}$  в пределах одного порядка.

Далее было выполнено исследование решения математической модели (1)–(13) рассмотрено в случае экспериментальной геометрии, которая представляет собой сагиттальный срез головного мозга, полученный по данным МРТ четырех добровольцев без патологии. Диапазон изменения параметров взаимодействия поровых жидкостей аналогичен диапазону, рассмотренному ранее.

Для численного решения задачи (1)–(13) использовался метод конечных элементов. Расчеты производились в открытом пакете FreeFem++. Нелинейность задачи, которая содержится в граничном условии (8), разрешалась методом простой итерации. С помощью правила Рунге показана сходимость численного метода приблизительно со вторым порядком в норме пространства  $L_2(\Omega)$ . Также для всех четырех добровольцев была исследована зависимость решения задачи (1)–(13) от количества элементов расчетной сетки и для дальнейшего моделирования использовалась сетка из 25000 элементов, которая обеспечивает достаточную точность расчетов.

Для анализа численных расчетов вводятся логарифмические парамет-

ры взаимодействия  $g_{xy} = \lg \gamma_{xy}$ . Здесь приведены результаты на примере второго добровольца, для остальных добровольцев качественные выводы аналогичны и приведены в основном тексте диссертации. В случае экспериментальной геометрии в отличие от осесимметричной геометрии, был выявлен характер влияния параметра взаимодействия  $\gamma_{ev}$  на  $\mathbf{u}$  — его увеличение приводит к увеличению смещения. Характер зависимости от остальных параметров взаимодействия аналогичен характеру, описанному выше в параграфе 2.3.

Зависимость  $p_a, p_v, p_e$  от  $g_{xy}$  аналогична зависимости, представленной в параграфе 1.3. Также значения параметра  $g_{ev}$  практически не оказывают влияния на капиллярное давление. Влияние остальных параметров взаимодействия на  $p_c$  аналогично выявленному влиянию, представленному в параграфе 1.3. Полученные результаты также качественно совпадают с физиологическими механизмами гемоликвородинамики.

Далее в работе приводится сравнение областей физиологической нормы для случая осесимметричной и экспериментальной геометрий при  $\gamma_{ev} = 10^2$  Д/(Н · с), рис 4. Видно, что область, соответствующая осесимметричной

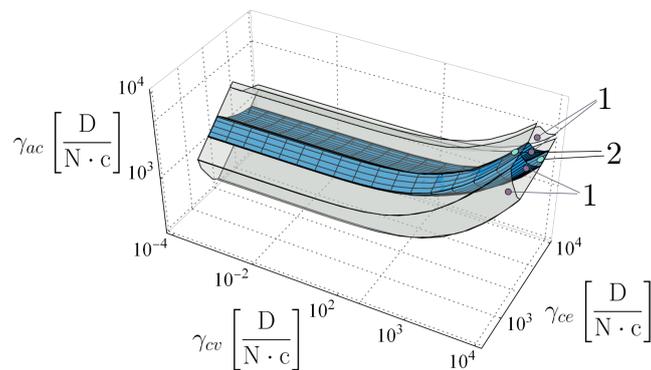


Рис. 4 — Сравнение областей физиологической нормы в случае осесимметричной и экспериментальной геометрии: 1 — ограничения по  $\mathbf{u}$ , 2 — ограничения по  $p_c$ , доброволец 2.

геометрии (показана синим цветом), вложена в область, соответствующую экспериментальной геометрии. 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 параметров взаимодействия 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 для экспериментального случая.

В завершение проводится анализ локализации максимального смещения внутренней границы области в зависимости от величины среднего смещения. Обнаружено, что для всех рассмотренных 50625 случаев существует только три локализованных зоны максимального смещения, рис.5а. Группи-

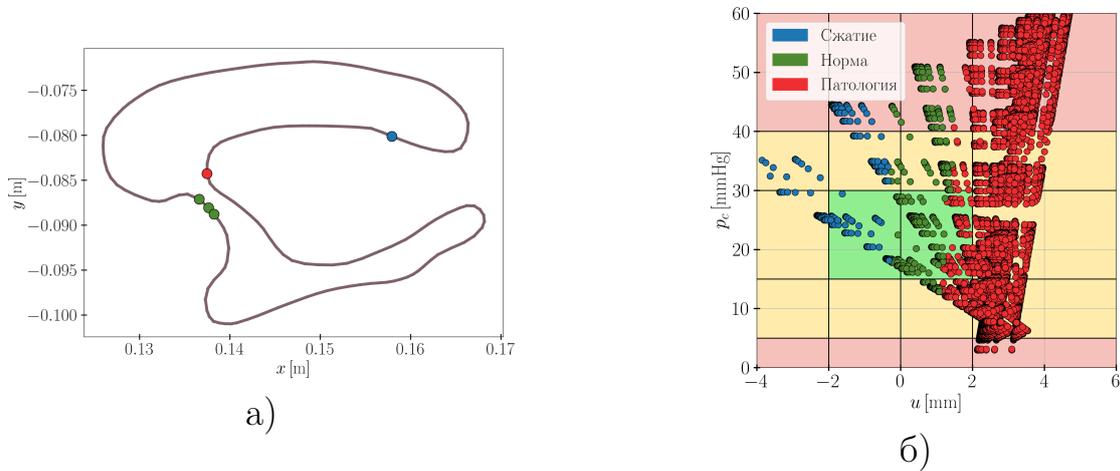


Рис. 5 — Локализация мест максимального смещения внутренней границы области — (а) и распределение всех случаев по величине среднего смещения — (б), доброволец 2.

ровка точек по зонам происходит в соответствии с величиной среднего смещения рис. 5б. Здесь каждой точке соответствует 1 из 50625 рассмотренных наборов параметров взаимодействия. Область зеленого квадрата соответствует среднему смещению и капиллярному давлению здорового организма, желтая область — рассматриваемые величины имеют патологические значения, розовая область — не соответствуют физиологии. Из совместного анализа рис.5а и 5б видно, что в целом: при среднем сжатии желудочков ( $u < 0$  мм) максимальное смещение внутренней границы области происходит в синей зоне; при среднем увеличении размера желудочков не более, чем на 2 мм максимальное смещение происходит в зеленой зоне; при среднем увеличении смещения стенки желудочка более, чем на 2 мм максимальное смещение происходит в красной зоне.

В настоящее время при клинической диагностике гидроцефалии величина среднего смещения стенки желудочка в 2 мм используется как пограничное значение между здоровым и патологическим состоянием желудочков. Приведенные выше результаты анализа расчетов демонстрируют совпадение поведения математической модели и клинической практики.

**Глава 2** посвящена исследованию количественной зависимости сред-

него смещения внутренней границы  $\Gamma_V$  области  $\Omega$  от параметров взаимодействия поровых жидкостей. Здесь приведены результаты для второго добровольца, результаты для остальных добровольцев аналогичны и приведены в тексте диссертации.

В работе кратко описан статистический аппарат, используемый в данной главе. Искомая количественная зависимость среднего смещения  $\mathbf{u}$  от параметров взаимодействия  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  исследуется с помощью модели множественной регрессии, которая в общем виде выражается формулой

$$\mathbf{u} = X\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (14)$$

где  $\mathbf{u} = (u_1, u_2, \dots, u_n)^T$  — вектор истинных наблюдаемых значений зависимой переменной  $u$ ,  $X = (1, x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ik})$ ,  $i = \overline{1, n}$  — матрица предикторов,  $n$  — количество наблюдений,  $k$  — количество предикторов,  $\boldsymbol{\epsilon} = (\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_n)^T$  — вектор случайных ошибок с нулевым средним. Коэффициенты регрессии  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k)$  неизвестны и для определения их оценок  $(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_k)$  используется метод наименьших квадратов.

Для построения регрессии величины  $\gamma_{ac}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{ev}$  были преобразованы

$$\psi_{xy} = \log \left( b + \frac{\gamma_{xy} - \min \gamma_{xy}}{\max \gamma_{xy} - \min \gamma_{xy}} \right), \quad (15)$$

Предикторы  $\psi_{xy}$  далее были отфильтрованы по величине физиологически допустимого капиллярного давления на  $\Gamma_V$ :  $p_c \in [5 \text{ мм рт. ст.}, 40 \text{ мм рт. ст.}]$ . С целью выбора регрессионной модели было рассмотрено 1023 линейных моделей регрессии со всеми возможными наборами 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.

Далее в работе приведен поиск оптимального параметра  $b$  преобразования (15) с помощью итерационного метода L-BFGS-B. Для каждой из 1023 моделей регрессии оптимизация преобразования (15) выполнялась двумя способами: путем поиска значения  $b$  доставляющего максимум величине скорректированного коэффициента детерминации  $R_{adj}^2$  и доставляющего минимум

величине информационного критерия Акаике  $AIC$ . Метрика качества  $R_{adj}^2$  представляет долю дисперсии зависимой переменной, которая объясняется независимой переменной (предикторами) в модели регрессии. Информационный критерий Акаике основан на оценке потери информации при уменьшении числа предикторов модели и позволяет найти компромисс между сложностью модели (числом предикторов) и ее точностью.

На рис. 6 показаны найденные оптимальные значения  $b_{opt}$ ,  $R_{adj}^2$  и  $AIC$  для первых 25 моделей регрессии после упорядочения по убыванию  $R_{adj}^2$ . Из

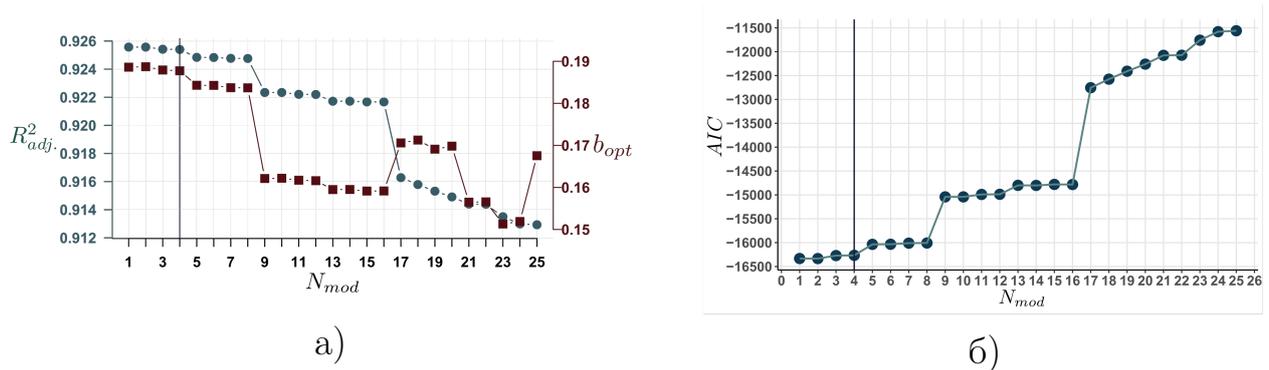


Рис. 6 — Величины  $b_{opt}$  и  $R_{adj}^2$  — (а) и значения  $AIC$  — (б) для первых 25 моделей, доброволец 2.

рис. 6 видно, что первые четыре модели наиболее хорошо и примерно одинаково качественно воспроизводят рассматриваемую зависимость. Наиболее простой из этих четырех моделей является модель №4, которая одна и та же для всех четырех добровольцев и имеет вид:

$$u = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_{ac} \cdot \psi_{ac} + \hat{\beta}_{ce} \cdot \psi_{ce} + \hat{\beta}_{ev} \cdot \psi_{ev} + \hat{\beta}_{cv} \cdot \psi_{cv} + \hat{\beta}_{ac\ ce} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ce} + \hat{\beta}_{ac\ ev} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ev} + \hat{\beta}_{ac\ cv} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{cv} + \hat{\beta}_{ce\ cv} \cdot \psi_{ce} \cdot \psi_{cv}. \quad (16)$$

Коэффициенты регрессии (16) являются статистически значимыми ( $p < 0.001$ ) для всех добровольцев, достоверность регрессионной модели подтверждается выполнением условий теоремы Гаусса-Маркова и анализом на отсутствие влиятельных наблюдений, рис. 7.

В конце главы приведена интерпретация регрессионной модели с точки зрения патологических состояний.

В **заключении** приведены основные результаты работы.

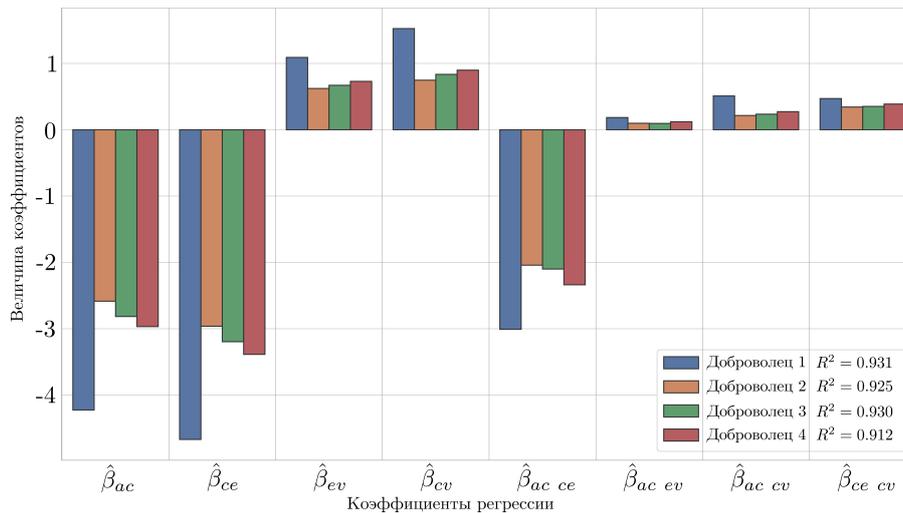


Рис. 7 — Величины коэффициентов  $\hat{\beta}_{xy}$  множественной линейной регрессии при соответствующих предикторах  $\psi_{xy}$  для четырех добровольцев.

## Публикации автора

1. 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.
2. 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.
3. Yankova G., Bogomyakova O., Tulupov A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance // *Rev. Neurosci.* — 2021.
4. 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.