

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

*На правах рукописи*

**БОРОВКОВА Екатерина Игоревна**

**ФАЗОВАЯ СИНХРОНИЗАЦИЯ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ  
РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

03.01.02 – Биофизика  
01.04.03 – Радиофизика

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научные руководители:  
кандидат физико-математических наук,  
**Карavaев Анатолий Сергеевич**

доктор физико-математических наук,  
**Пономаренко Владимир Иванович**

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, РЕГИСТРАЦИЯ И АНАЛИЗ СИГНАЛОВ .....	17
1.1. Введение .....	17
1.2. Вегетативная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы.....	18
1.3. Особенности динамики контуров вегетативной регуляции.....	20
1.4. Экспериментальные данные .....	27
1.5. Известные методы исследования контуров регуляции кровообращения ....	32
1.5.1. Анализ индивидуальной динамики .....	33
1.5.2. Нелинейный анализ и диагностика взаимодействия.....	34
1.6. Заключение .....	38
ГЛАВА 2. СИНХРОНИЗАЦИЯ КОНТУРОВ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ЛИНЕЙНО ИЗМЕНЯЮЩЕЙСЯ ЧАСТОТОЙ ДЫХАНИЯ.....	41
2.1. Введение .....	41
2.2. Методы диагностики синхронизации.....	43
2.2.1. Фазовая и частотная синхронизация .....	43
2.2.2. Выделение мгновенной фазы сигнала.....	45
2.2.3. Методы диагностики синхронизации.....	46
2.3. Синхронизация эталонного осциллятора в численном эксперименте .....	53
2.3.1. Модель неавтономного Ван дер Поля.....	53
2.3.2. Результаты .....	55
2.3.3. Выводы.....	61
2.4. Синхронизация генератора с запаздывающей обратной связью в радиофизическом эксперименте.....	62
2.4.1. Гибридный генератор с запаздывающей обратной связью.....	62
2.4.3. Выводы.....	74
2.5. Синхронизация контуров регуляции сердечно-сосудистой системы дыханием в активном эксперименте .....	75
2.5.1. Экспериментальные данные .....	75
2.5.2. Предварительная обработка экспериментальных данных .....	78
2.5.3. Результаты .....	80
2.5.4. Выводы.....	99
2.6. Результаты и выводы .....	100

ГЛАВА 3. РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ МЕЖДУ КОНТУРАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ СПОНТАННОМ ДЫХАНИИ.....	103
3.1. Введение .....	103
3.2. Известные методы расчета суммарного процента фазовой синхронизации.....	106
3.3. Предложенный метод диагностики интервалов фазовой синхронизации .	107
3.4. Численное моделирование.....	110
3.5. Метод анализа синхронизации контуров регуляции по экспериментальным записям сердечно-сосудистой системы .....	111
3.6. Анализ статистической значимости результатов .....	116
3.7. Выбор параметров метода .....	120
3.8. Сопоставление синхронизации контуров регуляции у здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда .....	123
3.9. Реализация метода количественной оценки степени фазовой синхронизации в реальном времени.....	127
3.9.1. Особенности диагностики синхронизации контуров регуляции кровообращения на базе аппаратного устройства в реальном времени .....	127
3.9.2. Метод диагностики интервалов фазовой синхронизации в реальном времени.....	129
3.9.3. Сопоставление методов диагностики синхронизации и выбор параметров.....	136
3.10. Результаты и выводы.....	139
ГЛАВА 4. СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ .....	141
4.1. Введение .....	141
4.2. Обзор известных методов диагностики синхронизации .....	143
4.3. Статистическая модель .....	147
4.4. Сопоставление методов .....	156
4.5 Результаты и выводы .....	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	164
БЛАГОДАРНОСТИ.....	166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	167
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	168
СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	168

## ВВЕДЕНИЕ

В функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС) принимает участие сложный многоуровневый комплекс элементов систем регуляции [1]. Наиболее существенное влияние на регуляцию сердечного ритма оказывают симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, процесс гуморальной регуляции и процесс дыхания. Элементы систем регуляции деятельности ССС объединены сложной структурой связей и находятся во взаимодействии друг с другом и с другими системами организма [2].

Исследование динамики систем вегетативной регуляции ССС привлекает значительный интерес, имеющий и фундаментальный и прикладной характер. Известно значительное число работ, демонстрирующих фундаментальное значение исследования особенностей индивидуальной и коллективной динамики контуров вегетативной регуляции кровообращения с точки зрения биофизики и физиологии и практическую важность анализа временных рядов, отражающих динамику контуров регуляции ССС для решения прикладных задач медицины [3,4].

В ходе широкого использования спектрального, корреляционного и статистического анализа сигналов, несущих информацию о функционировании контуров регуляции кровообращения (в первую очередь, кардиоинтервалограммы (КИГ)), была показана возможность диагностики функционального состояния ССС, выявления целого ряда патологий, использования информации о работе регуляторных контуров в терапии [4]. Так, например, в настоящее время, методы линейного анализа variability сердечного ритма широко используются в исследованиях и клинической медицине: для прогноза риска внезапной смерти и фатальных аритмий у людей с патологиями ССС [5]; для выделения групп риска по развитию угрожающей жизни патологии [6]; оценки эффективности лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий [7]; выбора оптимальной медикаментозной

терапии [8]; для оценки функционального состояния человека-оператора [7]; в качестве метода оценки функциональных состояний при массовых профилактических обследованиях разных контингентов населения; прогнозирования функционального состояния (устойчивости организма) при профотборе и определении профпригодности; в хирургии с целью объективизации выраженности операционного стресса и контроля адекватности анестезии, а также для выбора типа и дозировок анестезиологической защиты и для контроля в послеоперационном периоде [9]; для контроля функционального состояния организма в спорте [10]; оценки вегетативной регуляции в процессе развития у детей и подростков [11]; контроля функционального состояния плода в акушерстве [12] и многих других областях использования методов анализа вариабельности сердечного ритма.

Вместе с тем, возможности спектрального и непосредственного статистического анализа сигналов контуров вегетативной регуляции кровообращения к настоящему моменту, фактически, исчерпаны. Дело в том, что для организации регуляторных систем организма и их элементов, отдельных контуров регуляции, характерно сложное устройство со значительным количеством взаимодействующих нелинейных колебательных и автоколебательных элементов, объединенных множеством связей в сетевую структуру [13]. Для анализа сигналов таких сложных биофизических объектов приходится использовать подходы, ориентированные на анализ нелинейных систем, развиваемые в рамках радиофизики [14–20]. Такие методы могут повысить точность исследований и дать важную качественно новую информацию, имеющую как фундаментальное, так и прикладное значение.

Однако на успех внедрения нелинейных радиофизических методов анализа при исследовании сложных объектов биологической природы можно рассчитывать, как правило, лишь в случае использования относительно узко специализированных методов, ориентированных на анализ конкретных систем (например, контуров вегетативной регуляции кровообращения, в диссертационном исследовании), параметры которых выбираются

специализированно для анализа временных реализаций конкретных групп испытуемых [14–20]. Необходимость проведения такой кропотливой работы по разработке, настройке и тестированию нелинейных методов анализа сигналов биологической природы, требующее специальных знаний и высокой квалификации исследователя, обуславливает относительно редкое их использование. Однако в случае успеха удается получить важные результаты, оправдывающие, затраченные усилия. Например, в работе [21] при исследовании взаимодействия ритмов дельта-диапазона поверхностных электроэнцефалограмм и процессов вегетативной регуляции кровообращения было показано, что применение нелинейных методов к одному короткому интервалу дает гораздо больше информации, чем линейные методы примененные к сложно получаемым длинным записям. В ряде работ с помощью применения методов диагностики фазового и частотного захвата было выявлено взаимодействие отдельных контуров регуляции ССС, в частности, одного из исследуемых в диссертационной работе контуров вегетативной регуляции с сигналом дыхания [22–30].

Диссертационное исследование посвящено исследованию фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов друг с другом и с сигналом дыхания при анализе экспериментальных данных с помощью разрабатываемых в диссертации специализированных методов.

**Актуальность работы** определяется тем, что развиваемые и предлагаемые в ней методы предназначены для решения фундаментальных задач расширения и уточнения имеющихся представлений о контурах вегетативной регуляции кровообращения и прикладных задач развития методов диагностики и в перспективе, терапии заболеваний сердца и сосудов.

Заболевания ССС в индустриально-развитых странах занимают первое место среди причин смертности и инвалидизации населения в трудоспособном возрасте. Развитие методов диагностики патологий ССС является наиболее перспективным направлением борьбы с такими патологиями и следовательно,

актуальной задачей современной медицины и биофизики. В совершенствовании диагностических методов одним из перспективных направлений является разработка подходов, критериев и индексов количественной оценки индивидуальной и коллективной динамики контуров вегетативной регуляции кровообращения по неинвазивным записям, на что и направлены проводимые в рамках диссертации исследования.

Кроме важного прикладного значения, разработка методов диагностики фазовой синхронизованности по нестационарным сигналам взаимодействующих автогенераторов также сама по себе является востребованной актуальной задачей [14–20].

**Цель диссертационной работы** развитие фундаментальных представлений об особенностях индивидуальной и коллективной динамики контуров симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов и разработка методов количественного анализа их синхронизации.

Для достижения цели решались следующие **основные задачи**:

1. Исследование частотной и фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов сигналом дыхания линейно нарастающей частоты в активном эксперименте по неинвазивным записям дыхания, фотоплетизмограмм (ФПГ) и кардиоинтерваллограмм здоровых испытуемых методами построения диаграммы частотного захвата, расчета синхрограммы, оценки коэффициента фазовой когерентности, наблюдения динамики разностей фаз временных масштабов вейвлетного спектра мощности, соответствующих основной частоте и частоте воздействующего сигнала.

2. Сопоставление результатов применения методов диагностики синхронизации в активном эксперименте к модельным временными рядам, полученным в ходе численного моделирования с использованием эталонного неавтономного автогенератора Ван дер Поля, в радиофизическом эксперименте при анализе реализаций неавтономного генератора с запаздывающей обратной

связью, имеющего схожую структуру с контуром барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, и сигналам ССС человека.

3. Разработка метода диагностики фазовой синхронизации, позволяющего выявлять границы синхронных интервалов контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов по экспериментальным сигналам электрокардиограммы и фотоплетизмограммы для количественной оценки степени фазовой синхронизованности с помощью индекса, характеризующего удельное время синхронного поведения систем – суммарного процента фазовой синхронизации.

4. Сопоставление чувствительности и специфичности предложенного метода диагностики синхронизованности и других подходов, позволяющих рассчитывать суммарный процент фазовой синхронизации для исследуемых контуров вегетативной регуляции.

5. Исследование с помощью разработанного метода особенностей фазовой синхронизации изучаемых контуров вегетативной регуляции кровообращения у здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

6. Разработка метода выявления границ участков фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов в реальном времени по единственному временному ряду фотоплетизмограммы, ориентированного на реализацию на базе компактного автономного носимого устройства с микроконтроллерным управлением.

### **Структура и объем работы.**

Диссертация состоит из введения, одной обзорной главы и трех содержательных глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации - 194 страницы, включая 39 страниц иллюстраций и 17 страниц списка литературы из 158 наименований.

**Во введении** обоснована актуальность проводимых в работе исследований, их научная новизна и практическая значимость,

сформулированы цель и задачи диссертации, кратко изложено содержание работы, основные положения и результаты, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации результатов.

**В первой главе** представлен обзор известных к настоящему моменту сведений об организации контуров вегетативной регуляции процесса кровообращения. Особое внимание уделяется контурам симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, особенности индивидуальной и коллективной динамики которых, включая их синхронизацию друг с другом и с процессом дыхания являются предметом изучения диссертационной работы. Обсуждаются экспериментальные наблюдения различных исследователей динамики отдельных контуров вегетативной регуляции, известные факты и гипотезы, объясняющие механизмы формирования колебательной активности в разных частотных диапазонах variability сердечного ритма, в которых отражается активность различных контуров регуляции кровообращения. Представляются известные методики регистрации, обработки и анализа экспериментальных данных при изучении работы исследуемых контуров регуляции деятельности ССС.

Показан значительный интерес к изучению динамики контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов при решении задач медицинской диагностики, перспективность развития специализированных методов диагностики синхронизованности для получения фундаментальных знаний об организации работы этих контуров регуляции в ССС и к разработке специализированных методов диагностики синхронизации, направленных на решение поставленных задач.

**Во второй главе** представлены результаты диагностики интервалов захвата фаз и частот исследуемых контуров вегетативной регуляции кровообращения в активном эксперименте сигналом дыхания. В ходе таких экспериментов испытуемые осуществляли вдохи по звуковому сигналу, частота

которого линейно изменялась около частоты собственных колебаний (около 0.1 Гц) изучаемых контуров регуляции в диапазоне 0.05-0.25 Гц в течение 25 минут.

Предварительно в ходе численного моделирования с воспроизведением дизайна исследований, разработанного для анализа экспериментальных сигналов испытуемых, с использованием эталонного неавтономного автогенератора Ван дер Поля и в радиофизическом эксперименте при анализе реализаций неавтономного генератора с запаздывающей обратной связью, имеющего схожую структуру с контуром барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, было проведено тестирование работоспособности нескольких методов диагностики синхронизованности, изучалась возможность различения синхронизации и просачивания (паразитного линейного смешивания сигналов в измерительном канале). Были оценены возможности и ограничения используемых методов диагностики интервалов захвата фаз и частот автогенераторов, сделано заключение о применимости используемых методов анализа для исследования экспериментальных данных биологической природы.

Были проведены исследования в которых изучался захват сигналом дыхания линейно изменяющейся частоты фаз и частот контура регуляции ЧСС и контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, сигналы которых выделялись из экспериментальных реализаций ЭКГ и ФПГ. Такой анализ впервые проводился для исследования синхронизации дыханием в активном эксперименте контура регуляции тонуса артерий, сигнал которого выделяется из ФПГ. Впервые для диагностики синхронизации каждого из двух исследуемых регуляторных контуров дыханием параллельно применялось несколько методов анализа синхронизованности.

Впервые был осуществлен анализ и сопоставление длительностей и взаимного расположения интервалов захвата фаз и частот для каждого из двух анализируемых контуров регуляции, в ходе которого был сделан вывод в пользу гипотезы о том, что два эти исследуемых регуляторных контура могут

рассматриваться, как взаимодействующие автогенераторы, находящиеся под внешним воздействием процесса дыхания.

**В третьей** главе диссертации предложены два метода диагностики фазовой синхронизации между контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов при спонтанном дыхании.

Проведен обзор известных методов, позволяющих определять границы участков фазовой синхронизации по реализации разности мгновенных фаз исследуемых контуров регуляции кровообращения.

Описан метод диагностики участков фазовой синхронизации между нелинейными колебательными контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, ориентированный на анализ коротких зашумленных временных рядов КИГ и ФПГ, учитывающий нестационарный характер исследуемых контуров и сопровождаемый контролем статистической значимости рассчитываемого индекса  $S$ . В численном эксперименте при обработке временных реализаций эталонных автогенераторов в присутствии шума продемонстрирована работоспособность предложенного метода.

Проведена работа по выбору значений свободных параметров предложенного метода на контрольной группе испытуемых с помощью сопоставления результатов диагностики синхронизованности по экспериментальным сигналам и приготовленных специальным образом суррогатным данным, связи между сигналами в которых были заведомо разрушены.

С помощью предложенного метода проведено исследование фазовой синхронизации изучаемых контуров вегетативной регуляции кровообращения по сигналам здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Показано, что  $S$  здоровых людей статистически значимо превышает  $S$  группы пациентов и предложенный метод расчета суммарного процента

фазовой синхронизации и может иметь значение для развития методов медицинской диагностики.

Для внедрения разрабатываемого метода в медицинскую диагностику и получения качественно новых результатов исследования динамики изучаемых регуляторных контуров в ходе длительного (многочасового) мониторинга экспериментальных сигналов с созданием в перспективе диагностических аппаратно-программных систем, предложен второй метод расчета суммарного процента фазовой синхронизации, ориентированный на диагностику синхронизованности в реальном времени по единственному сигналу ФПГ. Проведено его тестирование и подбор параметров с помощью эталонного серийного регистратора и радиофизического лабораторного образца регистратора. Тестирование продемонстрировало работоспособность предложенного метода реального времени при анализе экспериментальных данных контрольной группы здоровых испытуемых. Показано, что предложенный метод диагностики синхронизованности в реальном времени может быть реализован на базе носимого автономного устройства по типу холтеровского монитора, обработка данных в котором осуществляется низкопотребляющим малогабаритным микроконтроллером, обеспечивая при этом удовлетворительную точность оценки величины индекса  $S$ .

**Четвертая** глава посвящена сопоставлению известных методов диагностики синхронизации, пригодных для диагностики границ интервалов фазовой синхронизации исследуемых контуров вегетативной регуляции.

В ходе ROC-анализа, позволяющего оценить чувствительность и специфичность сопоставляемых методов диагностики синхронизации при разных наборах свободных параметров, проведено сопоставление трех методов диагностики фазовой синхронизованности контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов: предложенного метода, основанного на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз в скользящем окне, метода, основанного на оценке коэффициента фазовой когерентности, и метода, основанного на оценке

коэффициента диффузии фазы. Сопоставление проведено при переборе свободных параметров рассматриваемых методов диагностики фазовой синхронизации в широком диапазоне значений, при анализе специальным образом подготовленных ансамблей тестовых временных реализаций, воспроизводящих статистические свойства экспериментальных разностей фаз групп здоровых испытуемых и пациентов с ишемической болезнью сердца.

Показано, что метод, предложенный в диссертации, демонстрирует лучшее соотношение чувствительности и специфичности при различных уровнях шумов.

**В заключении** сформулированы основные выводы и результаты работы.

**На защиту выносятся следующие положения:**

- 1) Контуры вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, имеющие собственные частоты колебаний около 0.1 Гц, синхронизируются по фазе и частоте дыханием, частота которого нарастает с 0.05 до 0.25 Гц, причем несовпадение интервалов синхронизации этих контуров свидетельствует об автоколебательном характере динамики обоих.
- 2) Метод диагностики фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов по сигналам электрокардиограммы и пальцевой фотоплетизмограммы, основанный на кусочно–линейной аппроксимации мгновенной разности фаз в скользящем окне и оценке углового коэффициента наклона аппроксимирующей прямой, позволяет диагностировать границы интервалов фазовой синхронизации исследуемых контуров.
- 3) Предложенный метод диагностики фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов обладает более высокой чувствительностью, чем методы, основанные на оценке коэффициента фазовой

когерентности и коэффициента диффузии фазы, при анализе нестационарных сигналов исследуемых контуров вегетативной регуляции кровообращения.

**Научная новизна** результатов работы состоит в следующем.

1. В работе впервые в активных экспериментах с линейно нарастающей частотой вынужденного дыхания показано наличие интервалов захвата частоты и фазы колебаний составляющих сигналов пальцевых ФПГ, имеющих собственную частоту колебаний около 0.1 Гц.

2. Впервые одновременно проанализирована синхронизация процессов симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов дыханием линейно нарастающей частоты.

3. Разработан метод диагностики фазовой синхронизованности, основанный на кусочно-линейной аппроксимации разности мгновенных фаз методом наименьших квадратов и контроле угла наклона аппроксимирующей прямой, позволяющий определить границы интервалов синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов по сигналам КИГ и ФПГ.

4. Впервые в ходе ROC-анализа проведено сопоставление методов диагностики синхронизованности исследуемых контуров вегетативной регуляции, выявившее преимущества предложенного метода по сравнению с методами, основанными на оценке коэффициента фазовой когерентности и коэффициента диффузии фазы.

5. Исследованы характеристики суммарного процента фазовой синхронизации у здоровых испытуемых и пациентов с инфарктом миокарда. Показано, что средние значения интегрального индекса синхронизованности - суммарного процента фазовой синхронизации колебаний, рассчитанные с помощью предложенного метода по экспериментальным рядам и статистически значимые на уровне 0.05, значимо различаются для групп здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

6. Проведено сравнительное исследование экспериментальных сигналов и тестовых сигналов, воспроизводящих статистические свойства разностей мгновенных фаз экспериментальных сигналов контуров вегетативной регуляции кровообращения.

7. Предложен метод диагностики синхронизованности нестационарных реализаций исследуемых контуров вегетативной регуляции в реальном времени по единственной реализации ФПГ.

#### **Научное и практическое значение результатов работы.**

Результаты анализа синхронизации между контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов представляют фундаментальный интерес с точки зрения биофизики и физиологии, позволяя развить имеющиеся представления об особенностях индивидуальной и коллективной динамики исследуемых регуляторных контуров, а также имеют прикладное значение для развития современной медицины в направлении разработки новых методов диагностики на основе количественной оценки степени синхронизованности исследуемых контуров регуляции. Результаты уже внедряются в медицинскую диагностику на базе НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», ФГБУ «Национальный научно–практический центр сердечно–сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в том числе, в ходе использования разработанного в ходе выполнения диссертационной работы прикладного программного обеспечения.

На основе подходов нелинейной динамики и радиофизики разработаны методы количественной диагностики фазовой синхронизации по нестационарным временным рядам, которые могут быть адаптированы и использованы для решения задач биофизики.

**Достоверность научных выводов** обусловлена статистическим анализом результатов обработки экспериментальных данных, тестированием разработанных методов диагностики фазовой синхронизованности на

эталонных математических моделях и тестовых данных, совпадением ряда результатов и выводов с результатами и выводами других авторов, полученных с помощью других методов.

**Личный вклад соискателя.** Постановка цели и задач диссертационной работы, интерпретация результатов осуществлялись совместно с научными руководителями. Обзор литературы, разработка развиваемых методов диагностики фазовой синхронизованности, анализ экспериментальных данных, создание компьютерных программ для реализации развиваемых подходов, проведение численных экспериментов и сравнительный анализ известных ранее и вновь предложенных методов выполнены непосредственно автором.

#### **Апробация работы и публикации.**

По результатам опубликовано 45 печатных работ, включая 13 статей в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК. Получено 10 свидетельств об официальной регистрации программ, реализующих методы, развиваемые в диссертационной работе.

Основные результаты диссертации были представлены на научных семинарах Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФНиБМТ Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского и на всероссийских школах: «Нелинейные волны», г. Н.Новгород, 2016; «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», г. Саратов, 2008, 2012, 2014–2016; «Нелинейные колебания механических систем», г. Н. Новгород, 2012; «Волновые явления в неоднородных средах», г. Звенигород, 2010; «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», г. Саратов, 2007, 2012, 2016.

Проведенные исследования были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований, Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, программами РАН и Министерства образования и науки РФ, Российским научным фондом.

# ГЛАВА 1.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, РЕГИСТРАЦИЯ И АНАЛИЗ СИГНАЛОВ

### 1.1. Введение

Известно, что сердечный ритм здорового человека отличается существенной нерегулярностью [3,4,31–33]. Регулярным ритм становится в случае тяжелых физических и эмоциональных нагрузок или при патологиях ССС [34-37]. Такой сложный характер динамики ритма сердца обусловлен работой сложной многокомпонентной сети взаимодействующих элементов, которые обеспечивают регуляцию кровообращения и подстройку ее работы под конкретные потребности организма в данный момент времени. Элементы этой сложной сети относятся к гуморальной системе регуляции, отделам вегетативной регуляторной системы, респираторной системе и другим регуляторным системам организма [1–4].

Важную роль в работе ССС играют контуры симпатической регуляции ЧСС [2,38–40] и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов [2,13,40–43], которые вносят существенный вклад в регуляцию деятельности сердца и сосудов. Исследование синхронизации этих регуляторных контуров с помощью развиваемых нами методов анализа, основанных на подходах радиофизики и нелинейной динамики, является предметом данной диссертационной работы.

Для человеческого организма характерна сложнейшая распределенная многоуровневая и многоконтурная организация систем регуляции [1]. Поэтому при изучении отдельных регуляторных контуров приходится учитывать особенности сложной организации и взаимодействия элементов регуляции кровообращения на всех этапах исследования: при регистрации экспериментальных данных, их предварительной обработке и анализе [14,20,44].

Первая, обзорная глава диссертационной работы, посвящена организации вегетативной регуляции работы ССС, обсуждению известных способов регистрации активности регуляторных контуров и методов анализа таких данных.

## **1.2. Вегетативная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы**

Представления об организации регуляции деятельности сердца и сосудов, обеспечивающей функционирование организма в условиях различных физических и психоэмоциональных нагрузок, были в основном сформированы в XIX-XX вв. в известных классических учебниках и монографиях [2].

Автоматизм синоатриального (СА) узла у здоровых людей обеспечивает сокращение сердца с характерным периодом порядка 1 секунды под влиянием возбуждения, возникающего в самом сердце. Это свойство позволяет сердцу работать в автономном режиме, без вмешательства головного мозга [2].

Однако кроме деятельности СА узла важное влияние на кровообращение оказывают вегетативные регуляторные механизмы, которые управляют работой ССС, подстраивая силу и частоту сердечных сокращений, а также тонус вазомоторов (гладких мышц в стенках артериальных сосудов) для обеспечения метаболических потребностей различных органов и систем организма. Такая подстройка должна осуществляться достаточно быстро и в широком диапазоне значений параметров, чтобы эффективно работать как в условиях покоя, так и нагрузок [2].

Основными объектами исследования, рассматриваемыми в диссертационной работе, являются контур симпатической регуляции ЧСС и контур барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. В диссертационном исследовании изучаются особенности взаимодействия этих контуров друг с другом и с процессом дыхания с помощью известных и развиваемых в диссертации методов анализа.

Организация внутреннего устройства и взаимодействия рассматриваемых в диссертации контуров вегетативной регуляции кровообращения представлена на структурной схеме на рисунке 1.1. Контур представляет собой пространственно распределенные системы. Контур барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов включает следующие основные элементы: расположенные в стенках артериальных сосудов барорецепторы - чувствительные нервные сенсоры, средняя частота импульсации на выходе которых определяется величиной артериального давления (АД), сигнал барорецепторов действует на центр вегетативной регуляции, расположенный в продолговатом мозге (отмеченный черным кружком на рисунке 1.1). Предполагается, что этот центр обеспечивает нелинейное преобразование сигнала, сигнал с выхода нервного центра воздействует на вазомоторы (сосудодвигательные мышцы, отмечены на рисунке 1.1 схематическим изображением сосуда). Увеличение АД приводит к активации барорецепторов, сигнал которых снижает активность нервного центра, что приводит к снижению тонуса сосудистой стенки, обеспечивая уменьшение АД [2,13,40–43]. Такая организация контура функционирует подобно пропорциональному регулятору, известному из теории систем автоматического регулирования. Она обеспечивает стабилизацию среднего АД и демонстрируя при этом характерные автоколебания с частотой около 0.1 Гц, которые могут наблюдаться в сигнале ФПГ. Характерный вид сигнала ФПГ и его спектр мощности представлены на рисунке 1.1.

По имеющимся данным, контур симпатической регуляции ЧСС имеет сходную структуру и включает следующие основные элементы: барорецепторы, регуляторный центр в продолговатом мозге (отмечен белым кружком на рисунке 1.1), сигнал регуляторного центра по симпатическим нервам воздействует на синусовый узел сердца, оказывая влияние на частоту и силу сердечных сокращений, которые влияют на АД, замыкая петлю обратной связи контура [2,38–40]. Сигнал этого контура проявляется в спектре КИГ на

частоте около 0.1 Гц. Характерный вид сигнала ЭКГ, выделенного из ЭКГ КИГ и спектр мощности КИГ представлены на рисунке 1.1.

Известно, что исследуемые контуры регуляции взаимодействуют друг с другом [45–51]. А также, процесс дыхания влияет на вегетативную регуляцию посредством механической стимуляции барорецепторов при движении грудной клетки (отмечен белым двойным кружком на рисунке 1.1) и через центр в продолговатом мозге, воздействуя на расположенный в непосредственной близости от него центр парасимпатической регуляции сердечного ритма, что позволяет наблюдать в спектре сигнала КИГ характерный пик на частоте дыхания (порядка 0.25 Гц) [13,50]. Предполагается, что центры вегетативной регуляции и дыхательный центр могут взаимодействовать между собой, хотя детали такого взаимодействия, пока изучены слабо. Характерный вид сигнала дыхания и его спектр мощности представлены на рисунке 1.1.

В силу сложности объекта исследования в диссертационной работе явно не учитываются процессы гуморальной регуляции, метакардиальная регуляция, воздействия высших нервных центров и других факторов. Влияние перечисленных процессов учитывается в виде стохастических воздействий.

### **1.3. Особенности динамики контуров вегетативной регуляции**

Целый ряд вопросов о внутреннем устройстве и особенностях взаимодействия исследуемых контуров регуляции деятельности ССС остается открытым и частично является предметом исследований данной диссертационной работы.

Наиболее хорошо изученными являются 0.1-Гц колебания АД, отражающие активность симпатической системы регуляции тонуса артериальных сосудов. Первоначальный интерес к колебаниям АД на частоте 0.10-0.15 Гц был вызван открытием в 1876 году С. Мейером вазомоторных «волн Мейера» у анестезированных кроликов, используемых как косвенный индикатор симпатической активности. Как было выяснено позже, частота волн Мейера оказалась разной для разных видов животных, в частности, для

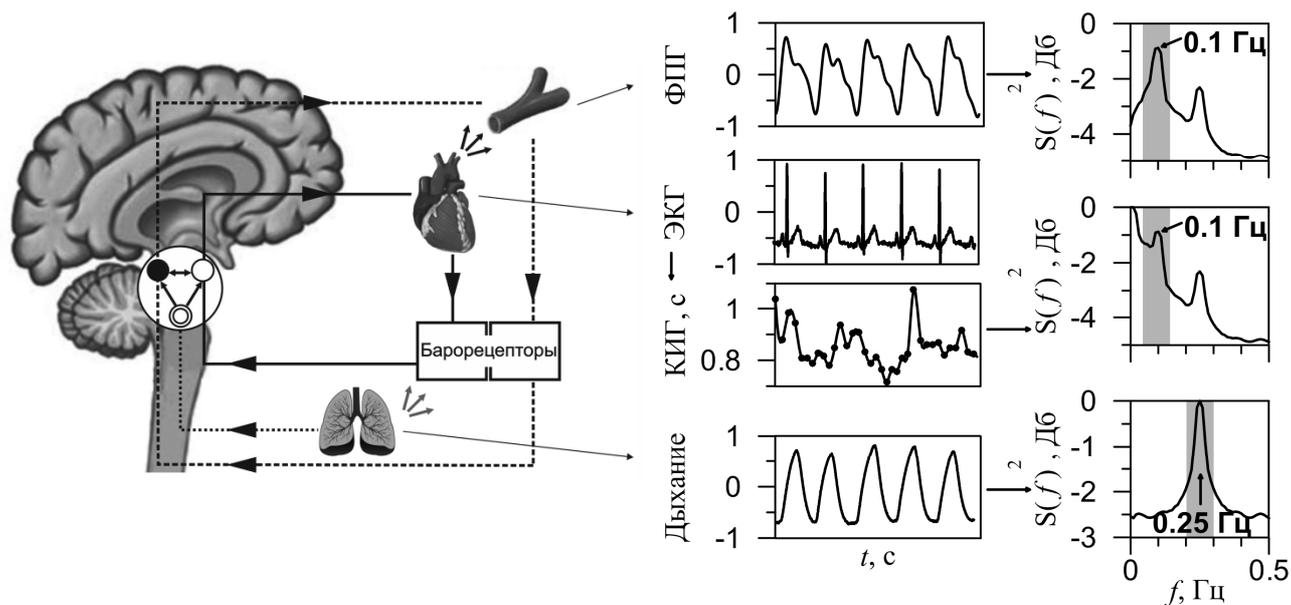


Рис. 1.1. Упрощенная структурная схема ССС, включающая рассматриваемые в диссертационной работе контур симпатической регуляции ЧСС (сплошная линия), контур барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов (длинный пунктир) и воздействие процесса дыхания (точечная линия).

человека она составляет 0.1 Гц и не зависит от пола, возраста и положения тела [51].

Согласно обзорным работам, в настоящее время существуют две основных теории, объясняющие природу 0.1-Гц колебаний АД: пейсмеркерная теория и барорефлекторная теория [52].

Согласно пейсмеркерной теории, 0.1-Гц колебания АД являются центрогенными. В качестве источника колебаний предполагается наличие автономного генератора в области центральных мозговых структур, участвующих в формировании симпатического тонуса. Нейронная сеть ствола мозга определяет колебания интенсивности потока симпатических и парасимпатических импульсов с характерной частотой около 0.1 Гц для человека [52].

Свидетельствами в пользу пейсмеркерной гипотезы стали некоторые экспериментальные работы, проиллюстрировавшие колебания в симпатической активности и показателях гемодинамики на частоте 0.1 Гц при отсутствии внешних входящих стимулов. Для сторонников этой гипотезы значимой является, например, работа [53], в которой была показана возможность существования центрогенного ритма с частотой около 0.1 Гц на уровне функционирования отдельных мозговых нейронов у анестезированных кошек, предварительно подвергшихся двухсторонней ваготомии и денервации барорецепторов каротидного синуса. Несколько позже та же группа исследователей сообщила о выявлении 0.1-Гц ритма в симпатической активности на уровне сердца у необезболенных, декортицированных кошек после двухсторонней ваготомии и сечения спинного мозга на уровне С1 [54]. Однако из-за противоречивости экспериментальных результатов пейсмеркерная теория регулярно подвергается сомнению [55].

Барорефлекторная теория происхождения 0.1-Гц колебаний АД состоит в следующем: барорецепторы каротидного синуса порождают поток афферентных импульсов в центральные отделы вегетативной регуляции ССС с

частотой 0.1 Гц. Сигнал бароцепторов подвергается нелинейному преобразованию. В результате, повышение уровня АД приводит к снижению тонуса артериальных вазомоторов, способствуя понижению уровня АД [41].

Свидетельствами в пользу барорефлекторной теории стали экспериментальные работы, проиллюстрировавшие исчезновение или уменьшение амплитуды 0.1 Гц колебаний АД после денервации аортальных и синокаротидных барорецепторов у кошек и крыс [56] и после фармакологической альфа-адреноблокады [57]. В пользу барорефлекторной теории генерации 0.1-Гц колебаний АД также свидетельствует выявление высокой чувствительности системы вегетативной регуляции АД к внешним воздействиям на частоте около 0.1 Гц на денервированные аортальные барорецепторы в условиях изолирования от кровообращения каротидных синусов дуги аорты, которая проявляется значительным увеличением амплитуды колебаний уровня АД.

Более того, предположения о ключевой роли петли обратной связи барорефлекторной регуляции в генерации 0.1-Гц колебаний АД дополнены целым рядом математических моделей на основе барорефлекса [41,58–61]. Рядом авторов подчеркивается также важность учета нелинейности при моделировании барорефлекторной регуляции 0.1-Гц колебаний АД [13,62–66]. Например, в известной работе [41] на основании результатов прямых экспериментов на кроликах *in vitro* указывается на наличие петли запаздывающей обратной связи и существенной нелинейности в контуре барорефлекторной регуляции АД, что обеспечивает формирование в контуре устойчивых автоколебаний (с периодом около 10 секунд у людей). По результатам исследований ими предложена математическая модель в виде автогенератора первого порядка с запаздыванием:

$$\varepsilon \dot{\bar{p}}(t) = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t-\theta)), \quad (1.1)$$

где  $\bar{p}(t)$  (мм рт. ст.) – динамическая переменная, имеющая смысл среднего АД,  $\varepsilon$  (с) – постоянная времени, описывающая инерционные свойства сосудов и барорецепторов,  $\theta$  (с) – суммарное время запаздывания при прохождении

сигнала в нервной системе,  $f$  – сигмоидальная функция, моделирующая обработку информации о среднем артериальном давлении в центральной нервной системе:

$$f(x) = -1.65 \left( \frac{1}{1 + e^{-2(x-a)}} - \frac{1}{1 + \alpha e^{2(x-0.5)}} + b \right), \quad (1.2)$$

где  $a$ ,  $b$  и  $x$  – параметры нелинейной функции. Данная модель используется для численного моделирования активности контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов.

Несмотря на то, что существует несколько гипотез об организации внутреннего устройства контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, автоколебательный характер его динамики можно считать фактом, признанным большинством специалистов [13,62–66].

Процесс формирования осцилляций с характерной частотой порядка 0.1 Гц в вариабельности сердечного ритма изучен существенно меньше [52]. Единых представлений о происхождении и характере динамики контура, генерирующего 0.1-Гц колебания в сигнале вариабельности сердечного ритма, пока не сформировано, однако взаимодействие исследуемых контуров регуляции, как правило, не ставится под сомнение [38,39,48–50].

При хирургической денервации каротидных и аортальных барорецепторов у кошек когерентность динамики исследуемых контуров падает в условиях неизменной гидромеханической связи сердца и сосудов [39, 47]. Такие результаты указывают на наличие связи между контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляцией тонуса сосудов, которая осуществляется преимущественно через нервную систему, а не посредством гидромеханического взаимодействия сердца и крупных сосудов (рис. 1.2). Из рисунка видно, что в результате разрыва барорефлекторной петли обратной связи наблюдается заметное снижение линейной связи исследуемых в диссертационной работе контуров регуляции с характерной частотой 0.1 Гц.

Известны более современные результаты, в которых была диагностирована двунаправленная связь между исследуемыми контурами симпатической регуляции ЧСС и тонуса артериальных сосудов с помощью методов моделирования фазовой динамики [67].

Наиболее устоявшимся представлением является гипотеза, полагающая, что контур симпатической регуляции ЧСС является пассивным, не способным к автогенерации, и его активность обусловлена возбуждением со стороны контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов [42,48,68,69].

К этой гипотезе, например, склоняется Bernardi L., который в ходе кросспектрального анализа отмечал высокую когерентность между 0.1-Гц колебаниями одновременно зарегистрированных сигналов АД, пальцевой и ушной ФПГ, а также последовательности RR-интервалов группы здоровых испытуемых и группы пациентов в отделении интенсивной терапии [45,47,48].

Однако ряд экспериментальных исследований свидетельствует против выводов об указанных выше механизмах формирования 0.1-Гц колебаний в вариабельности сердечного ритма людей, указывая на более сложную организацию регуляции исследуемых контуров. Например, в экспериментальных работах [38,39] отмечается наличие нескольких осцилляторов (автогенераторов), участвующих в процессах вегетативной регуляции кровообращения, причем локализация, внутреннее устройство и природа таких осциллирующих контуров остается предметом дискуссии.

Дополнительно в работе Parati G. [71] был выявлен сложный нестационарный характер взаимодействия контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. На некоторых временных интервалах было выявлено значимое линейное взаимодействие между данными контурами, однако достаточно типичной ситуацией является наличие выраженной существенно нелинейной связи между ними (рис. 1.3).

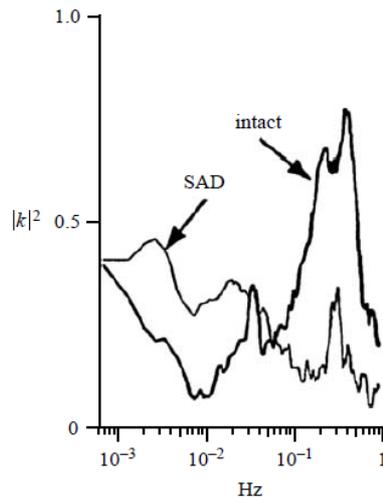


Рис. 1.2. Функция когерентности между систолическим АД и длительностями интервалов между систолическими пиками пульсовой волны для группы из восьми кошек до (толстая линия) и после синоаортальной барорефлекторной денервации (тонкая линия) [39].

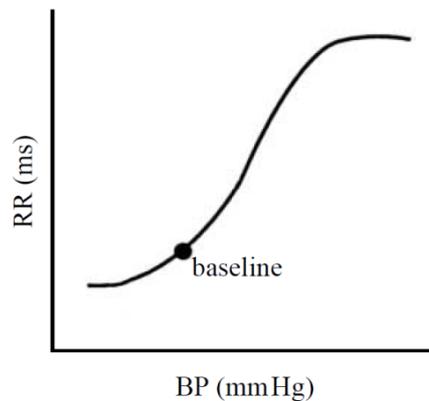


Рис. 1.3. Нелинейная передаточная характеристика, описывающая зависимость между мгновенными значениями АД и мгновенными периодами кардиоциклов, полученная в ходе экспериментальных исследований в работе [71].

В экспериментальной работе [38] авторами было продемонстрировано восстановление отсутствующих до имплантации устройства левого вспомогательного желудочка (Left Ventricular Assistant Device - LVAD) 0.1-Гц колебаний в сигнале RR-интервалов 2 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в условии отсутствия 0.1-Гц колебаний ФПГ как до, так и после протезирования. Устройство LVAD заведомо разрушает взаимодействие между исследуемыми контурами регуляции ЧСС и АД. После имплантации управление сердечным выбросом задается устройством LVAD, и влияние колебаний АД на сердце исключено. Сердце, однако, иннервировано и продолжает сокращаться и регулироваться вегетативной нервной системой. Таким образом, до имплантации устройства LVAD 0.1-Гц составляющей не было ни в спектре АД, ни в спектре RR-интервалов, после имплантации 0.1-Гц составляющая появилась только в спектре RR-интервалов, что может свидетельствовать об автоколебательном характере контура симпатической регуляции ЧСС.

#### **1.4. Экспериментальные данные**

Для биологических систем характерна сложная нестационарная динамика, отражающая работу большого числа взаимодействующих колебательных контуров. Зачастую непосредственная регистрация сигналов с интересующих нас контуров затруднена или невозможна. Поэтому получение экспериментальных сигналов, отражающих активность исследуемых контуров регуляции, является важным и нетривиальным вопросом.

Известен ряд инструментальных методов для регистрации сигналов системы кровообращения, позволяющих получить информацию об интересующих нас контурах регуляции.

Наибольшая информативность характерна для методов внутрисосудистых и внутрисердечных измерений при помощи специальных катетеров, представляющих собой гибкие трубки различной длины и диаметра, вводимые через периферические кровеносные сосуды в сердце под контролем рентгена.

Такие катетеры используются, например, для измерения давления в полостях сердца и прилегающих сосудах и для оценки сердечного выброса. Прямое измерение колебаний АД осуществляется, например, при помощи мембранных манометров. Манометры представляют собой жесткую камеру, одной из стенок которой служит упругая мембрана. Давление в сосуде передается через катетер, жестко соединенный с камерой, на мембрану, и перемещение мембраны регистрируется при помощи емкостного, индукционного, оптического или тензометрического датчика [2].

Однако возможности инвазивной регистрации сигналов исследуемых контуров симпатической регуляции ЧСС и системы барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов с человека сильно ограничены. Более того, во многих случаях сама процедура инвазивной регистрации может нарушить функционирование изучаемых систем, влияя на результаты анализа. Поэтому, обычно предпочтение отдается неинвазивным, не требующим внедрения в организм, способам регистрации.

Исследуемые контуры, взаимодействующие на разных уровнях организации, проявляются в различных периферических сигналах ССС, регистрация которых может быть осуществлена неинвазивным способом [2].

Наиболее распространенными неинвазивными методами исследования работы ССС являются: электрокардиография - регистрация изменения во времени электрической активности сердца [72]; фонокардиография - регистрация сигналов колебаний сердца с поверхности тела с помощью специализированных низкочастотных микрофонов [73,74]; реография - позволяет регистрировать изменения кровенаполнения сердца и сосудов спомощью регистрации колебаний активного и реактивного сопротивления ткани [75]; фотоплетизмография - позволяет регистрировать кровенаполнение артериальных сосудов с помощью оптического датчика проходящего или отраженного света инфракрасного диапазона [76]; лазерная доплеровская флоуметрия - ориентирована на оценку скорости колебаний кровотока в кожных капиллярах [77]; доплеровская ультразвуковая диагностика - измеряют

скорость кровотока в различных артериальных сосудах по доплеровскому смещению отраженного от сосудистой стенки ультразвукового сигнала [78]; окклюзионная пульсометрия, в частности, методики, реализованные в устройствах типа Finapres - регистрация пульсовых колебаний АД датчиком абсолютного давления, встроенным в окклюзионную манжету, подкачанную до давления, не приводящего к полной окклюзии артерии [79].

Известны также перспективные методы рентгеновской томографии и компьютерной томографии, основанной на явлении ядерного магнитного резонанса [80]. Однако эти методы обладают низким временным разрешением и не могут использоваться для решения стоящих в диссертации задач.

Регистрация сигналов, отражающих процесс дыхания, может осуществляться неинвазивно с помощью термисторных ороназальных датчиков; тензодатчиков, регистрирующих изменения объема грудной клетки; датчиков абсолютного давления; ороназальных датчиков скорости воздушного потока; датчиков регистрации электрической активности мышц диафрагмы.

В диссертационной работе для исследования взаимодействия контура симпатической регуляции ЧСС и контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов друг с другом и с процессом дыхания, использовались простые и доступные методы неинвазивной регистрации, включающие регистрацию одноканальной ЭКГ, пальцевой ФПГ и сигнала дыхания.

Регистрация сигналов производилась многоканальным цифровым электрокардиографом ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» с частотой дискретизации 250 Гц и 14-ти разрядным разрешением с полосой пропускания 0.05-100 Гц. Регистрация сигнала ЭКГ осуществлялась с помощью электрокардиографа в I стандартном отведении по Эйнтховену. Регистрация ФПГ осуществлялась с дистальной фаланги безымянного пальца левой руки с помощью фотоплетизмографического датчика ближнего инфракрасного диапазона 960 нм, работающего в отраженном свете. Используемый в работе в ряде экспериментальных исследований сигнал дыхания регистрировался

стандартным ороназальным термисторным датчиком. Характерный вид регистрируемых экспериментальных сигналов представлен на рис. 1.4.

Регистрируемые экспериментально сигналы ЭКГ и ФПГ имеют сложный спектральный состав и представляют собой результат взаимодействия целого ряда ритмов и процессов, происходящих в организме. Однако в соответствии с целым рядом работ [3,4] известно, что активность контура регуляции ЧСС локализована в частотной области и может быть выделена из сигнала ЭКГ с помощью следующей процедуры: из сигнала ЭКГ выделяется последовательность интервалов между четко наблюдаемыми в I отведении ЭКГ R-пиками - так называемая КИГ; с помощью интерполяции рассчитывается эквидистантный сигнал КИГ; сигнал контура симпатической регуляции ЧСС выделяется из эквидистантной КИГ путем полосовой фильтрации в полосе около 0.1 Гц [3,4]. Характерный вид неэквидистантной последовательности RR интервалов и эквидистантной КИГ приведен на рисунке 1.5.

В формировании ФПГ принимают участие различные гуморальные, миогенные и нейрогенные факторы [82–84]. Однако согласно ряду работ, основной вклад в сигнал ФПГ, регистрируемый с помощью инфракрасного датчика, вносят колебания кровенаполнения крупных пальцевых артерий, обусловленные как пульсовыми колебаниями кровотока, связанными с работой сердца, так и процессами центральной регуляции кровообращения, в частности процесса изменения тонуса сосудистой стенки [76]. Ряд исследователей прямо указывают на то, что ритмы ФПГ, имеющие частоту около 0.1 Гц, отражают активность контура регуляции тонуса артериальных сосудов [76]. Поэтому в нашей работе для выделения сигнала, отражающего активность контура регуляции тонуса артериальных сосудов, использовалась полосовая фильтрация сигнала ФПГ в полосе около 0.1 Гц.

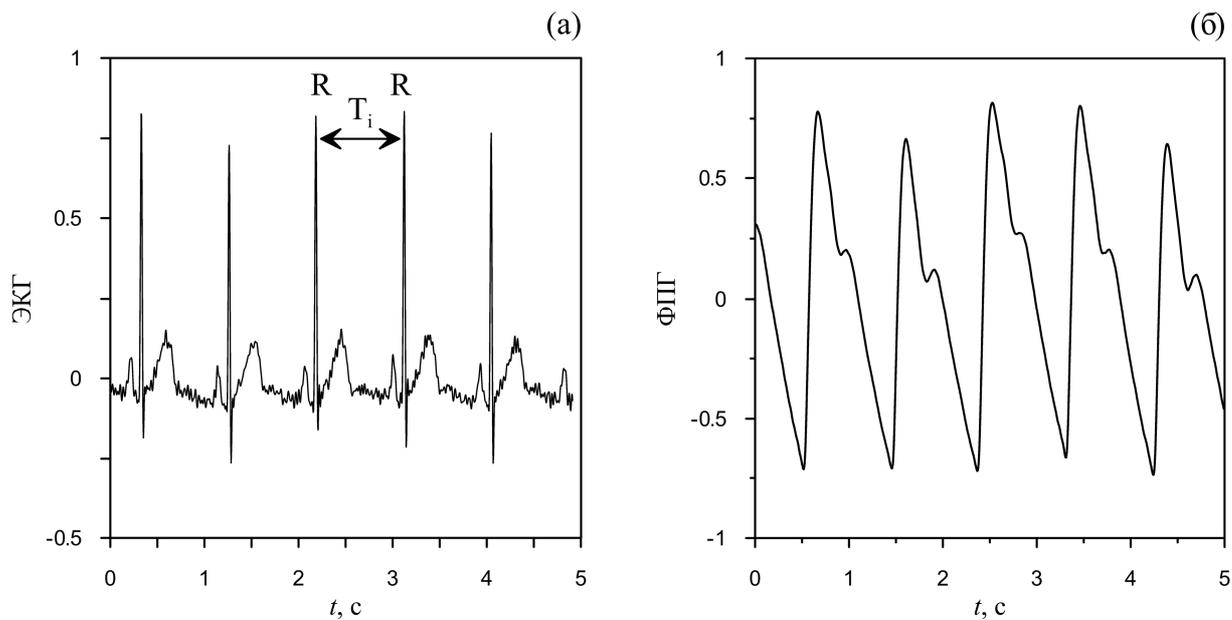


Рис. 1.4. Типичный вид ЭКГ (а) и ФПГ (б) здорового человека. Сигналы приведены в произвольных единицах.

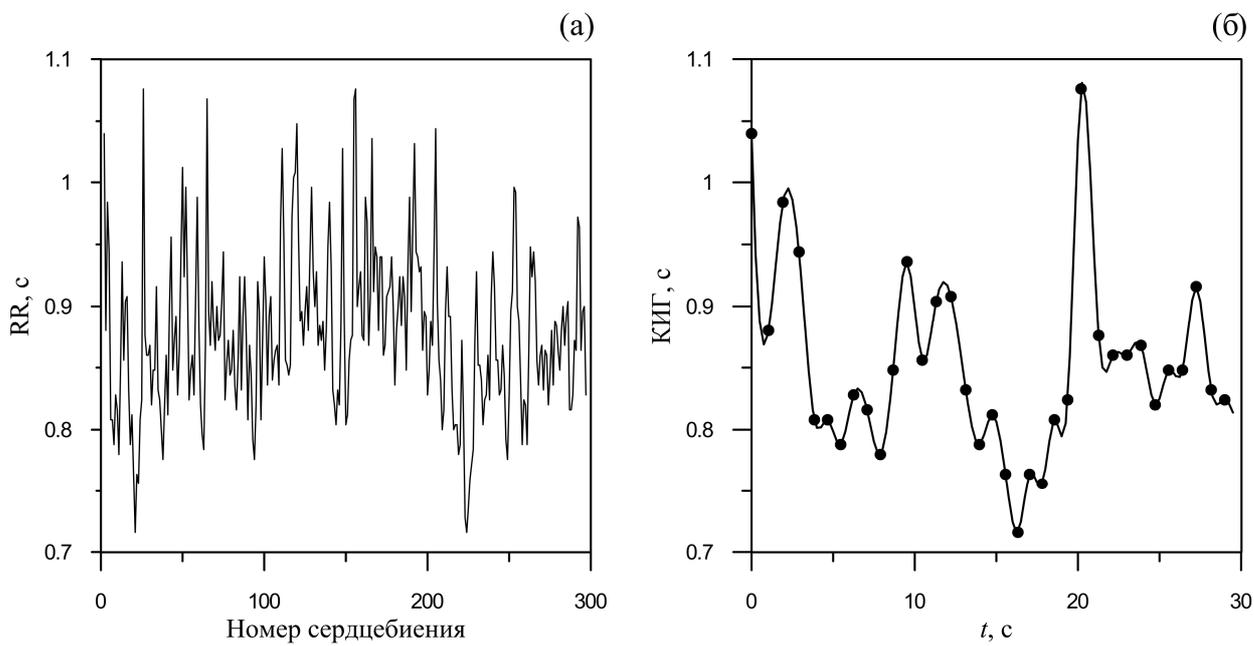


Рис. 1.5. Характерный вид неэквилистантной последовательности RR интервалов (а) и эквидистантной КИГ (б).

## **1.5. Известные методы исследования контуров регуляции кровообращения**

Прогресс в исследовании индивидуальной активности исследуемых контуров регуляции изначально был связан с развитием линейных методов анализа variability сердечного ритма. Согласно обзору, проведенному в работе [4], линейный анализ variability сердечного ритма начал активно развиваться в СССР в начале 60-х годов.

Качественное продвижение в изучении контуров регуляции кровообращения было обусловлено успехами космической медицины, в частности работами авторов Parin V.V., Baevsky R.M., Gazenko O.G. [85]. В этих исследованиях было впервые установлено, что активность различных регуляторных контуров отражается в сигнале КИГ, характеризующем variability сердечного ритма. Уже в 1966 году состоялся первый симпозиум, посвященный математическому анализу variability сердечного ритма. Максимальная же активность исследователей, разрабатывающих методы анализа контуров регуляции кровообращения, отмечалась в СССР в 70-х - начале 80-х годов и была связана с работами Жемайтиса Д.И. [86], Нидеккера И.Г. [87], Власова Ю.А. [88], Кудрявцева В.И. [89], Воскресенского А.Д., Вентцеля М.Д. [90], Никулина Г.А. [91], Баевского Р.М. [92,93], Клецких С.З. [94], Безруких М.М. [95], Габинского Я.Л. [96].

Предложенные в указанных работах методы, основанные на статистическом и спектральном анализе сигнала КИГ, получили мировую известность. В области анализа variability сердечного ритма наиболее известны и признаны в мире работы Баевского Р.М., Goldberger A.L., Yamamoto Y. и другие [4,3,43,97].

Полученные результаты, основанные на совершенствовании методов количественного анализа variability сердечного ритма, в настоящее время широко используются в исследованиях и клинической медицине [4].

### **1.5.1. Анализ индивидуальной динамики**

Ключевую роль в исследовании индивидуальной динамики контуров регуляции кровообращения играет выявленный в работах факт, заключающийся в том, что активности различных контуров регуляции кровообращения преимущественно соответствуют различные неперекрывающиеся полосы частот в регистрируемых экспериментально сигналах ССС. Поэтому одними из исторически первых методов анализа индивидуальной динамики являлись методы, основанные на спектральном анализе. На основании экспериментальных исследований была принята и утверждена следующая классификация частотных диапазонов процесса variability сердечного ритма, определяющая соответствие между полосой частот и функциональным значением ритма регуляции кровообращения: высокочастотный диапазон (High Frequency - HF) [0.15-0.4] Гц, низкочастотный диапазон (Low Frequency - LF) [0.04-0.15] Гц, очень низкочастотный диапазон (Very Low Frequency - VLF) [0.003-0.04] Гц и ультранизкочастотный диапазон (Ultra Low Frequency - ULF) [0-0.003] Гц [3,4].

В соответствии с актуальными представлениями полагают, что интенсивность осцилляций сигналов variability сердечного ритма в HF диапазоне определяется преимущественно активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, причем частота колебаний в этом диапазоне задается процессом дыхания, и максимум спектральной плотности мощности наблюдается на частоте дыхания [3,4]. Активность в LF диапазоне определяется преимущественно работой симпатического отдела вегетативной нервной системы. При этом в сигнале КИГ такая активность отражает работу контура симпатической регуляции ЧСС [2,38,39,40], а динамика в LF диапазоне составляющих сигналов кровяного давления и ФПГ отражает работу контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов [76]. Принято считать, что на активность в VLF и ULF диапазонах преимущественное влияние оказывают процессы гуморальной регуляции [3,4].

Поэтому спектральный анализ сердечного ритма обычно сопровождают расчетом индексов, основанных на оценке спектральных плотностей мощности сигналов variability сердечного ритма в указанных полосах частот [3,4].

Характерный вид спектров мощности с отмеченными частотными диапазонами представлен на рисунке 1.1. На рисунке видны характерные профили спектральных плотностей мощности. Стрелками указаны пики спектральных плотностей мощности в LF и HF частотных диапазонах. Видно, что пики в HF диапазонах КИГ и ФПГ наблюдаются на частоте дыхания.

К широко применяемым на практике линейным методам анализа variability сердечного ритма относятся также статистические методы, основанные на оценке статистических моментов низких порядков сигнала КИГ, характеризующие степень и особенности variability данного сигнала, а также методы корреляционного анализа этого сигнала [3,4]. Известно, например, что ритм сердца здорового человека в покое должен оставаться нерегулярным, что количественно отражается в известных допустимых диапазонах дисперсии сигнала КИГ.

### **1.5.2. Нелинейный анализ и диагностика взаимодействия**

Линейные методы анализа сигналов variability сердечного ритма, отражающих работу контуров регуляции кровообращения, хорошо зарекомендовали себя, и в настоящее время широко внедрены в исследовательскую работу и клиническую практику во всем мире. Однако в последнее время было показано, что использование методов нелинейного анализа, развиваемых в рамках радиофизики и нелинейной динамики, дает дополнительную информацию об исследуемых контурах регуляции и оказывается перспективным для создания чувствительных методик клинической диагностики.

Чувствительность и высокая информативность нелинейных подходов при анализе систем биологической природы отмечалась целым рядом исследователей [14,19,20]. Вместе с тем, как правило, на успех удается

рассчитывать, если используемые методы анализа не претендуют на «универсальность» и широкий охват исследуемых объектов, а специально разрабатываются и адаптируются для анализа конкретных объектов или узких и четко определенных классов систем [14,19,20,98-100].

С внедрением нелинейных методов для анализа ССС была выявлена сложная, в том числе хаотическая, нелинейная динамика высокой размерности, являющаяся предположительно продуктом взаимодействия сложных систем регуляции кровообращения. Такой механизм возникновения сложной динамики предложен по результатам математического моделирования в работе [66].

Такие выводы подтверждают ряд экспериментальных работ по результатам: анализа фазового пространства, построения сечения Пуанкаре аттракторов, оценки спектров размерностей КИГ и показателей Ляпунова, кластерного анализа, сингулярного разложения сигналов, оценки энтропии Колмогорова по сигналам ССС [100–112].

В работах В.С. Анищенко при анализе сигналов ЭКГ был показан сложный и нелинейный характер динамики ССС. Проведенная работа по восстановлению фазового пространства позволила выявить достаточно высокую размерность аттрактора динамики ССС [113].

Таким образом, использование методов анализа сигналов, развиваемых в рамках нелинейной динамики, позволило получить важную фундаментальную информацию об особенностях функционирования систем кровообращения. Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии нелинейных свойств различных элементов ССС на ее динамику и необходимости использования нелинейных методов для анализа сигналов ССС.

Особенно важно использование нелинейных методов анализа сигналов при диагностике взаимодействия между объектами биологической природы, в частности, исследуемыми контурами регуляции кровообращения. Этот вывод иллюстрируется и упомянутыми ранее в разделе 1.3 результатами Bernardi L., в работе которого в ходе кросспектрального анализа удалось выявить сам факт взаимодействия контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной

регуляции тонуса артериальных сосудов [47]. Другим показательным примером являются исследования взаимодействия контуров вегетативной регуляции с регуляторными центрами головного мозга [100]. В этих работах было специально отмечено, что достоверные результаты удалось получить только с использованием нелинейных методов анализа, в частности, методов диагностики связанности и синхронизованности на основе анализа мгновенных фаз.

Наиболее эффективный анализ в ходе использования методов диагностики взаимодействия требует корректного выбора инструментария. Имея априорные данные о характере исследуемых контуров регуляции, для решения конкретных диагностических задач приходится делать выбор в пользу методов, ориентированных на анализ связанности [114–118], либо синхронизованности [20], если можно полагать автоколебательный характер обоих исследуемых контуров.

На основании изучения известных результатов, представленных в данном обзоре, а также результатов, приведенных в главе 2 диссертационной работы, автор склоняется к гипотезе об автоколебательном характере контура симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов и предполагает наличие между исследуемыми контурами фазовой синхронизации. Выявлению такой синхронизации на основе специализированных методик посвящены главы 3 и 4 диссертационной работы.

В настоящее время известен ряд методов, ориентированных на диагностику взаимодействия фаз и частот колебаний систем по их временным реализациям, применяемых для анализа данных биологической природы. Наиболее широко используются коэффициент фазовой когерентности, который представляет собой первую Фурье-моду распределения свернутой разности мгновенных фаз [119]. Известны такие методы, как отношение мгновенных частот колебаний [20]; диагностика фазовой синхронизации на основе анализа приращения фаз, рассчитываемых с помощью Вейвлет анализа [22,27–29,120–

123]; расчет синхрограмм, основанных на построении стробоскопических сечений мгновенных фаз [124] и другие индексы, основанные на анализе мгновенных фаз. Был предложен ряд методов диагностики синхронизации на основе теоретико-информационных подходов [125,126]. Ряд работ отмечал перспективность и информативность методов, основанных на оценке дисперсии разности фаз и расчете коэффициента диффузии разности фаз как меры степени синхронизации [127].

Однако часть известных подходов априорно не подходит для анализа коротких и сильно нестационарных записей. В частности, методы, основанные на теоретико-информационных подходах, как правило, требуют наличия длинных стационарных временных реализаций и не использовались в диссертации. Другие упомянутые методы использовались в диссертационной работе в оригинальном виде или после модификации.

В настоящее время известен ряд успешных примеров диагностики синхронизованности элементов ССС. Известны исследования синхронизации основного сердечного ритма и ритма дыхания [128–131].

Известен ряд работ, посвященных изучению синхронизации процесса дыхания и 0.1-Гц колебаний variability сердечного ритма. В работе [132] приведен пример синхронизации контура регуляции ЧСС и дыхания при ступенчатом изменении частоты дыхания от 3 до 30 вдохов в минуту. В течение каждого трехминутного цикла дыхания частота дыхания оставалась постоянной и увеличивалась на один вдох в минуту при следующем измерении. В работе [133] показано, что ритм с частотой 0.1 Гц, выделенный из сигнала КИГ, может быть синхронизован дыханием при произвольном дыхании, дыхании с постоянной частотой 0.25 Гц и 0.1 Гц и линейно изменяющемся периоде дыхания от 20 до 3.3 секунд. В работах [22–30] с помощью методов, основанных на вейвлетном анализе, проиллюстрирована возможность захвата фаз 0.1-Гц колебаний, выделяемых из КИГ.

Однако все известные исследования синхронизации дыханием процессов с характерными для контуров вегетативной регуляции кровообращения

частотами иллюстрировались лишь единичными примерами. Систематического анализа результатов, статистической обработки результатов, контроля статистической значимости рассчитываемых индексов в известных ранее работах не проводилось. Кроме того, неизвестны работы по исследованию синхронизации процессом дыхания 0.1-Гц ритмов, выделенных из ФПГ или других сигналов, отражающих колебания АД. Систематическое исследование синхронизации 0.1-Гц ритмов, выделенных из КИГ и ФПГ в активном эксперименте сигналом дыхания, является предметом исследования 2 главы диссертационной работы.

Также актуальной задачей является создание специализированного чувствительного метода диагностики фазовой синхронизации, ориентированного на анализ сигналов исследуемых контуров при спонтанном дыхании, особенностями которых является достаточно короткая длина реализаций, сильная нестационарность, наличие артефактов, чередование интервалов фазовой синхронизации и несинхронного поведения различной длительности. Разработка таких специализированных методов диагностики синхронизации и сопоставление их с известными обсуждается в 3 и 4 главах диссертационной работы.

## **1.6. Заключение**

В данной главе представлен обзор известных к настоящему моменту сведений об организации регуляции процесса кровообращения. Особое внимание уделяется контурам симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, особенности индивидуальной и коллективной динамики которых изучаются в диссертационной работе.

В данной главе рассматривается структурная схема ССС с точки зрения организации процессов регуляции ее деятельности со стороны вегетативной нервной системы. Обсуждаются экспериментальные наблюдения исследователей динамики отдельных контуров вегетативной регуляции,

известные факты и гипотезы, объясняющие механизмы формирования колебательной активности в известных частотных диапазонах (ULF, VLF, LF, HF). Представляются известные методики получения экспериментальных данных, их обработки и анализа.

По результатам проведенного обзора важно отметить, что исследуемые контуры вегетативной регуляции привлекают значительный фундаментальный интерес исследователей и имеют важное прикладное значение в медицине.

Известно, что симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы вносят значительный вклад в формирование variability сердечного ритма и АД. Variability указанных параметров кровообращения является наиболее доступным способом изучения свойств системы вегетативной регуляции кровообращения. Поэтому сигналы КИГ и ФПГ используются в диссертационной работе в качестве экспериментальных данных.

Несмотря на большое количество известных работ, окончательного представления об устройстве и особенностях функционирования исследуемых регуляторных систем до сих пор не сформировано. Наиболее признанной гипотезой об устройстве контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов можно считать представления, подразумевающие его устройство в виде кольцевого автогенератора с запаздывающей обратной связью, демонстрирующего устойчивые автоколебания. Однако остается открытым вопрос об автоколебательном характере контура регуляции ЧСС и особенностях взаимодействия исследуемых контуров друг с другом и с процессом дыхания. Это может быть объяснено сложностью и нелинейностью исследуемых систем.

Известно несколько работ, посвященных исследованию взаимодействия контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов [45–51]. Например, в работе Bernardi L. [47], основанной на линейном кросспектральном анализе, был показан факт значимого взаимодействия исследуемых контуров регуляции. Однако возможности

анализа функции когерентности фактически исчерпываются выявлением факта связи.

Известны работы по исследованию синхронизации между процессом дыхания и контуром симпатической регуляции ЧСС [22–30,132,133].

Однако сами авторы выше указанных работ отмечали необходимость детального исследования синхронизации изучаемых регуляторных контуров друг с другом и процессом дыхания с использованием более чувствительных методов анализа. На развитие таких методов анализа и их применение для изучения синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов направлены исследования, проведенные в рамках данной диссертации.

## ГЛАВА 2.

# СИНХРОНИЗАЦИЯ КОНТУРОВ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ЛИНЕЙНО ИЗМЕНЯЮЩЕЙСЯ ЧАСТОТОЙ ДЫХАНИЯ

### 2.1. Введение

В данной главе представлены результаты исследования синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения в активном эксперименте. В ходе таких экспериментов испытуемые осуществляли вдохи по звуковому сигналу, частота которого линейно изменялась около частоты собственных колебаний изучаемых контуров регуляции (около 0.1 Гц). Были проведены исследования, в которых изучался захват сигналом дыхания линейно изменяющейся частоты фаз и частот контура регуляции ЧСС и контура регуляции тонуса артериальных сосудов. Такой анализ впервые проводился для исследования синхронизации дыханием в активном эксперименте контура регуляции тонуса артерий, сигнал которого выделяется из ФПГ. Впервые для диагностики синхронизации каждого из двух исследуемых регуляторных контуров дыханием параллельно применялось несколько методов анализа синхронизованности. Также впервые был осуществлен анализ и сопоставление длительностей и взаимного расположения интервалов захвата фаз и частот для каждого из двух анализируемых контуров регуляции.

Системы биологической природы являются одним из самых сложных объектов исследования. Как правило, внутреннее устройство таких систем известно лишь на качественном уровне, а имеющиеся модельные представления являются достаточно грубыми. В общем случае, для таких систем характерна сложная многокомпонентная структура со значительным числом структурных элементов, связанных сложным образом, сильная нестационарность (изменчивость параметров во времени), ограниченные возможности организации непосредственных экспериментальных измерений. Во многих случаях доступны только косвенные методы измерений, вносящие в

экспериментальные временные реализации измерительные шумы и искажения различной природы. Сигналы систем биологической природы имеют сложную форму, широкий спектр, они зашумлены и нестационарны. Специфика организации экспериментальных исследований таких систем приводит к тому, что сигналы имеют небольшую длительность, а формирование больших ансамблей экспериментальных записей затруднительно [14,15,19,20].

Перечисленные особенности затрудняют исследование таких систем, даже при использовании методов, хорошо зарекомендовавших себя при работе с другими объектами, например, радиофизическими системами. Обычно приходится тестировать и модифицировать известные подходы, пытаясь максимально учесть априорную информацию об объекте исследования [14,15,19,20].

Одним из перспективных способов исследований таких сложных многокомпонентных систем биологической природы является постановка активного эксперимента [20].

Принцип активных экспериментов состоит в воздействии на исследуемую модельную или экспериментальную радиофизическую автоколебательную систему известным внешним сигналом, который вызывает изменения в динамике системы. Проведение активных экспериментов позволяет получить дополнительную информацию об исследуемой системе, которую не дает пассивный эксперимент и повышает достоверность исследований. Дополнительно, в настоящее время, активный эксперимент является единственным достоверным способом диагностики синхронизации [20].

При анализе ССС широко используются эксперименты, в которых на исследуемые системы осуществляется звуковое, световое, механическое, медикаментозное и другие воздействия [20,133-135]. Во втором разделе данной главы приведен обзор используемых методов диагностики синхронизации, которые для повышения достоверности анализа параллельно использовались при выявлении интервалов захвата частот и фаз колебаний исследуемых регуляторных контуров сигналом дыхания.

В третьем разделе данной главы возможности используемых методов по различению синхронизации и просачивания (паразитного линейного смешивания сигналов в измерительном канале) исследуются в ходе численного моделирования с использованием эталонного объекта - асимметричного генератора Ван дер Поля.

Радиофизическое моделирование является промежуточным по сложности анализа объектом между численными моделями и живыми системами. Зато позволяет менять параметры в широких пределах и проводить исследование в реальных условиях. Кроме того, если найденные в численном эксперименте эффекты повторяются и в радиофизическом эксперименте, то им можно доверять в большей степени. В четвертом разделе методы диагностики фазовой синхронизованности применяются к временным рядам колебаний напряжения на выходе неавтономного радиофизического генератора с запаздывающей обратной связью (ГЗОС), структура которого близка к структуре исследуемых регуляторных систем.

В пятом разделе представлены результаты экспериментального исследования синхронизации контуров регуляции ССС дыханием в активном эксперименте.

Глава заканчивается выводами, представленными в разделе шесть.

## **2.2. Методы диагностики синхронизации**

### **2.2.1. Фазовая и частотная синхронизация**

Изучение взаимодействия между автоколебательными системами, демонстрирующими сложные, в том числе хаотические, колебания, является нетривиальной задачей. В ряде работ было показано, что мгновенная фаза колебаний ведомой системы более чувствительна к внешнему воздействию, чем ее амплитуда [136,137]. Поэтому синхронизацию часто описывают в терминах захвата фазы [20]. При захвате мгновенных фаз колебаний разность фаз колеблется около некоторого постоянного значения:

$$|\varphi_x(t) - \varphi_y(t) - const| < \varepsilon, \quad (2.1)$$

где  $\varphi_x(t)$  и  $\varphi_y(t)$  - фазы взаимодействующих автоколебательных систем,  $const$  – абсолютное значение, около которого разности фаз колеблется с амплитудой, не превышающей  $\varepsilon$ .

Частотная синхронизация следует из фазовой синхронизации, так как мгновенная частота, по определению, является средней производной фазы, но из наличия частотной синхронизации, в общем случае, наличие фазовой синхронизации не следует [20].

В данной главе рассматриваются случаи однонаправленной связи, с воздействием внешнего сигнала на автогенератор. Примером подобного однонаправленного воздействия на контуры вегетативной регуляции могут служить физиологические пробы, в которых дыхание осуществляется испытуемым по внешнему звуковому сигналу.

Представленные в данной главе результаты исследований анализируются в предположении, что частота внешнего воздействия линейно изменяется около собственной частоты колебаний неавтономного автогенератора при неизменной силе воздействия. В ходе физиологических проб (раздел 2.5) глубина вдоха испытуемых не контролировалась, поэтому предположение о неизменной силе воздействия является некоторым упрощением. При такой постановке эксперимента частота и фаза синхронизуемого генератора захватывалась внешним сигналом на одной границе клюва синхронизации, динамика системы некоторое время оставалась в клюве синхронизации, а затем происходил скачкообразный выход из синхронного режима на другой границе клюва. Проводимый в данной главе анализ сигналов был направлен на выявление длительности интервала синхронного поведения и определение границ клюва синхронизации.

### 2.2.2. Выделение мгновенной фазы сигнала

При анализе колебаний простой формы, например, гармонического сигнала, понятие мгновенной фазы строго определено и может показаться излишним, однако при исследовании широкополосных сигналов фаза является очень информативной и чувствительной величиной, позволяющей описать свойства колебаний сложной формы. Конечно, при анализе непериодических колебаний существуют трудности с введением самого понятия мгновенной фазы. Выделение мгновенных фаз многокомпонентных реальных колебательных систем по экспериментальным сигналам является сложной задачей, требующей разработки специальных методов анализа данных, учитывающих априорную информацию о свойствах систем, порождающих сигналы. Сложность объясняется еще и тем, что анализируемые сигналы сложные (возможно, хаотические), нестационарные, зашумленные, а длина временных реализаций, как правило, невелика.

Согласно современным представлениям [20], эффективной стратегией для оценки мгновенной фазы сложных негармонических процессов с явно выраженным характерным временным масштабом, является комплексная процедура, включающая выделение интересующих частотных составляющих из экспериментальных реализаций, удаление низкочастотного тренда и высокочастотного шума, выделение фаз, сглаживание влияния шума в самих реализациях фаз, и контроль статистической значимости результатов исследований.

Для сигналов биологической природы используются методы выделения мгновенных фаз с помощью преобразования Гильберта (ПГ) [138], эмпирической декомпозиции мод [139,140] с помощью вейвлетного преобразования.

В работах [141,142] проведен сравнительный анализ некоторых методов выделения фаз применительно к реальным данным. В работе [143] проведено сопоставление методов выделения фаз применительно к сигналам исследуемых в работе контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной

регуляции тонуса артериальных сосудов. Сопоставление показало, что методы дают близкие результаты и рекомендуют использовать ПГ. Поэтому согласно рекомендациям авторов работы [143] для вычисления мгновенных фаз при анализе экспериментальных временных рядов во второй главе работы был использован метод, основанный на ПГ.

ПГ представляет широкополосный фазовращатель на  $-\pi/2$  [144] и позволяет однозначно получить мгновенную фазу и амплитуду сигнала  $x(t)$  путем конструирования аналитического сигнала  $\zeta(t)$ , который является комплексной функцией времени

$$\zeta(t) = x(t) + ix_H(t) = A(t)e^{i\varphi_x(t)}, \quad (2.2)$$

где функция  $x_H(t)$  есть преобразование Гильберта от  $x(t)$

$$x_H(t) = \pi^{-1} P.V. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau, \quad (2.3)$$

и  $P.V.$  означает, что интервал берется в смысле главного значения Коши. Фаза сигнала  $\varphi_x(t)$  однозначно определяется из (2.2). ПГ не содержит параметров. Вычисление мгновенных характеристик сигнала требует его знания на всем интервале времени.

Формально ПГ может быть вычислено для произвольного  $x(t)$ , но физический смысл мгновенная фаза, введенная с помощью преобразования Гильберта ПГ, будет иметь только для узкополосного сигнала [145]. В этом случае амплитуда  $A(t)$  совпадает с огибающей  $x(t)$  и мгновенная частота  $d\varphi_x/dt$  соответствует частоте максимума спектра мощности, вычисленного в скользящем окне.

### 2.2.3. Методы диагностики синхронизации

Известен ряд методов диагностики фазового и частотного захвата, которые успешно применялись, в том числе, для анализа сигналов биологической природы. Для повышения достоверности результатов исследования синхронизованности колебаний необходимо параллельно

использовать несколько таких методов анализа и проводить контроль статистической значимости. Для всех статистических тестов в диссертационной работе использовали уровень значимости  $p = 0.05$ . Такой уровень значимости обеспечивает не менее 95% истинных выводов, что допустимо при анализе данных биологической природы [146].

В рамках данной главы диссертационной работы были использованы следующие методы выявления фазового и частотного захвата:

- построение зависимости положения основной частотной составляющей ведомой автоколебательной системы от основной частоты ведущей системы  $f_x(f_y)$  с помощью оценки в скользящих окнах спектров мощности (далее будем обозначать этот подход как «диаграмма частотного захвата») [20];

- расчет в скользящих окнах численной меры синхронизованности  $\gamma$  – коэффициента фазовой когерентности [119];

- расчет и построение синхрограмм [124];

- анализ амплитудной динамики вейвлетных спектров мощности  $|W(s, t_0)|$  [28];

- анализ разностей фаз  $\Delta\varphi$ , вводимых с помощью непрерывного вейвлетного преобразования вдоль временного масштаба воздействующего сигнала с линейно меняющейся частотой [28];

- анализ приращения разности фаз  $\Delta\theta$ , выделяемой с помощью вейвлет-преобразования на временном масштабе, соответствующем базовой частоте автономных колебаний исследуемой автоколебательной системы [27].

Перечисленные подходы кратко рассмотрены ниже.

Построение зависимости мгновенной частоты ведомой системы от частоты воздействующего сигнала является широко распространенным методом наблюдения фазового захвата в системах различной природы [20]. Для построения диаграмм частотного захвата  $f_x(f_y)$  в скользящих окнах была осуществлена оценка спектров мощности сигналов взаимодействующих систем

$x(t)$  и  $y(t)$ . Оценка была осуществлена с помощью построения периодограмм в прямоугольных окнах, рассчитываемых с помощью быстрого преобразования Фурье [144].

Спектральный анализ осуществлялся по участку реализации (в окне), скользящем по временному ряду. Для сопоставления результатов анализа экспериментальных данных и тестовых систем длительность окон фиксировалась равной 10 характерным периодам колебаний, сдвиг окна выбирался равным 1 характерному периоду.

Указанные параметры методики были выбраны в ходе исследований при переборе различных значений ширины окна и типа окна с целью оптимизации временного и частотного разрешения. Меньшие длительности окон приводят к резкому возрастанию ошибок при спектральном оценивании, большие длительности – ухудшают временное разрешение. Кроме того, увеличение длительности окон приведет к искажениям результатов в силу того, что на большей длине окна станет существенно проявляться набег частоты внешнего воздействия.

Собственные частоты исследуемых систем  $f_x(t)$  и  $f_y(t)$  были диагностированы как максимальные по амплитуде гармоники в спектре мощности исследуемых сигналов. Таким образом, диаграмма частотного захвата представляла зависимость мгновенной частоты колебаний ведомой системы  $f_x(t)$  от мгновенной частоты воздействующего сигнала  $f_y(t)$ . Участки интервалов фазовой синхронизованности были диагностированы как области, на которых частота системы, на которую осуществляется воздействие ( $f_x(t)$ ), совпадала с мгновенной частотой колебаний воздействующего сигнала  $f_y(t)$  с точностью спектрального разрешения.

Синхрограммы допускают анализ нестационарных данных [124]. Синхрограмма  $\psi_{xy}(t)$  представляет собой развертку во времени стробоскопического сечения мгновенной фазы сигнала ведомой системы  $x(t)$ ,

взятого при фиксированном значении мгновенной фазы сигнала воздействующей системы  $y(t)$ . Для построения синхрограмм была проведена оценка значения фазы более медленного сигнала  $\varphi_x(t)$  в моменты времени  $t$ , при которых циклическая фаза более быстрого сигнала  $\varphi_y(t)$  принимала определенное значение  $Z$ ,  $\varphi_y(t) \bmod 2\pi = Z$ , и строилась зависимость

$$\psi_{xy}(t) = \frac{1}{2\pi}(\varphi_x(t) \bmod 2\pi), \quad (2.4)$$

Асинхронной динамике соответствуют участки синхрограммы, на которых дисперсия фазы велика и фаза равномерно распределена в диапазоне  $[0; 2\pi]$ . При захвате фаз дисперсия  $\psi_{xy}(t)$  резко падает, и синхрограмма на таких участках представляет собой линию.

Коэффициент фазовой когерентности  $\gamma_{xy}(t)$  [119] представляет собой величину, характеризующую функцию плотности распределения вероятностей свернутой разности мгновенных фаз сигналов исследуемой  $x(t)$  и воздействующей систем  $y(t)$ :

$$\gamma_{xy} = \left| \left\langle \exp(i\Delta\varphi_{xy}(t)) \right\rangle \right| = \sqrt{\left\langle \cos \Delta\varphi_{xy}(t) \right\rangle^2 + \left\langle \sin \Delta\varphi_{xy}(t) \right\rangle^2}, \quad (2.5)$$

где оператор  $\langle \rangle$  обозначает усреднение по времени,  $\Delta\varphi_{xy}(t)$  - разность фаз исследуемых сигналов, выделенных с помощью преобразования Гильберта.

В случае наличия фазовой синхронизации между стационарными системами разность фаз будет постоянной. При этом ее плотность распределения стремится к дельта-пику и  $\gamma_{xy}$  будет стремиться к 1. Для сигналов несвязанных систем распределение разности фаз близко к равномерному, а  $\gamma_{xy}$  близко к 0. При анализе экспериментальных сигналов на величину  $\gamma_{xy}$  влияют шумы, нестационарность, спектральный состав сигналов и длина реализаций, поэтому  $\gamma_{xy}$  принимает промежуточные значения между 0 и 1. Данный метод достаточно широко используется для диагностики синхронизованности по экспериментальным данным, в том числе, систем

биологической природы [147–148]. Однако для достоверной диагностики синхронизации рекомендуется его применение для анализа стационарных реализаций длительностью от 100 характерных периодов и более [20].

При анализе сильно нестационарных данных, к которым заведомо относятся сигналы, зарегистрированные в экспериментах с изменяющейся частотой воздействия, приходится осуществлять расчет  $\gamma_{xy}(t)$  в скользящих окнах. В исследованиях были выбраны: длительность окна - порядка 10 характерных периодов, смещение окна - порядка 1 характерного периода. В ходе исследований тестировались разные параметры окон.

Для обеспечения статистической достоверности анализа синхронизованности нестационарных данных в относительно коротких окнах расчет  $\gamma_{xy}(t)$  сопровождался контролем статистической значимости ее величины.

Статистическая значимость анализировалась с помощью приготовления и обработки суррогатных данных. Проверялась нулевая статистическая гипотеза о несвязанных системах. Для этого случайным образом формировались ансамбль из 100 пар суррогатных реализаций, в которых реализации сигнала дыхания и сигнала регуляторной подсистемы были зарегистрированы с разных людей и заведомо не были связаны друг с другом. Суррогаты строились в предположении близости статистических свойств сигналов разных испытуемых в выбранной нами группе. По полученным значениям суррогатных данных был рассчитан 95% полный уровень значимости, с которым сравнивались значения, полученные при обработке экспериментальных сигналов. При превышении  $\gamma_{xy}(t)$  95% полного уровня значимости были детектированы границы фазовой синхронизации и сделаны количественные выводы о длительности интервалов фазового захвата.

При спектральном анализе и выделении мгновенных фаз сигналов биологической природы часто используется вейвлет-преобразование, имеющее преимущества по сравнению с методами, основанными на Фурье-

преобразовании, особенно при анализе нестационарных данных. Вейвлет-преобразование сигнала  $x(t)$  представляет собой свертку исходного скалярного ряда наблюдаемой  $x(t)$  и вейвлетной функции, формируемой на базе материнского вейвлета  $\psi_0(t)$ :

$$W(s, t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi_{s, t_0}^* dt, \quad (2.6)$$

$$\psi_{s, t_0}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi_0\left(\frac{t - t_0}{s}\right). \quad (2.7)$$

Временной масштаб  $s$  отвечает за масштабирование вейвлета  $\psi_{s, t_0}(t)$  по времени,  $t_0$  - временной сдвиг вейвлетной функции вдоль оси времени, знак «\*» означает комплексное сопряжение. При проведении вейвлетного анализа понятие «временной масштаб»  $s$  используется вместо понятия «частота»  $f$ , традиционного для Фурье-преобразования [144].

В качестве материнского вейвлета в работе использовался комплексный вейвлет Морле [122]:

$$\psi_0(t) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} \exp(i\sigma t) \exp(-t^2/2), \quad (2.8)$$

где  $\sigma$  — параметр вейвлета. Выбранное в работе значение параметра  $\sigma = 2\pi$  обеспечивало соотношение  $f \approx 1/s$  Гц между фурье-гармониками сигнала  $f$  и временным масштабом  $s$  вейвлетного преобразования. Вейвлет Морле представляет собой модулированный гауссианой гармонический сигнал и широко используется, в том числе, для анализа сигналов биофизических систем [121].

Величина  $|W(s, t_0)|$  характеризует наличие и интенсивность соответствующего временного масштаба  $s$  в момент времени  $t_0$ , а  $\varphi(s, t_0)$  определяет его фазу. Таким образом, оказывается возможным характеризовать поведение каждого временного масштаба  $s$  с помощью ассоциированной с ним фазы  $\varphi(s, t_0)$ .

В работе [28] с помощью анализа амплитудной динамики вейвлетных спектров мощности  $|W(s, t_0)|$  было проведено подробное исследование синхронизации и приведены критерии случаев диагностики синхронизации и просачивания внешнего сигнала. Согласно результатам, полученным в работе [28], типичной картиной на вейвлетном спектре при наличии частотного захвата является появление изломов вблизи границ клюва синхронизации и рост амплитуды вейвлет-спектра внутри клюва.

В работе [28] был предложен эффективный метод диагностики синхронизации, работающий даже при наличии просачивания, основанный на анализе динамики разностей фаз  $\Delta\varphi_{xy}(t)$  сигналов взаимодействующих систем  $x(t)$  и  $y(t)$ , вводимых с помощью непрерывного вейвлетного преобразования вдоль временного масштаба внешнего сигнала с линейно меняющейся частотой. При просачивании внешнего сигнала с меняющейся частотой в анализируемый сигнал разность фаз в окрестности моментов времени, когда частота внешнего сигнала близка к частоте автономного генератора, меняется по параболическому закону. Зависимости разности фаз  $\Delta\varphi_{xy}(t)$  симметричны относительно моментов времени, когда частота внешнего сигнала близка к частоте автономного генератора. При большом просачивании на временах, существенно отличающихся от моментов, соответствующих основной частоте генератора, разность фаз  $\Delta\varphi_{xy}(t)$  постоянна и близка к нулю. В отличие от ситуации с просачиванием, в случае синхронизации генератора внешним сигналом с линейно меняющейся частотой, участкам синхронизации соответствуют интервалы времени вблизи моментов, когда частота внешнего сигнала близка к частоте автономного генератора и его второй гармонике, в которых фаза монотонно меняется в диапазоне  $\pi$ .

В работе [27] был предложен метод, позволяющий осуществлять диагностику синхронизации автоколебаний внешним воздействием, по единственному скалярному временному ряду, характеризующему отклик исследуемой системы на внешнее воздействие. Суть метода заключается в

анализе приращения разности  $\Delta\theta_x(t) = \varphi_x(t) - \varphi_x(t - \tau)$  мгновенной фазы исследуемой системы в различные моменты времени  $\varphi_x(t)$  и  $\varphi_x(t - \tau)$ , на временном масштабе, соответствующем базовой частоте автономных колебаний исследуемой автоколебательной системы при обязательном внешнем воздействии с модуляцией частоты. В области синхронизации разность фаз стабилизируется и монотонно изменяется на величину:

$$\Delta\theta_0 = \Delta\omega\tau, \quad (2.9)$$

где  $\Delta\omega$  - ширина полосы синхронизации,  $\tau$  - временной масштаб.

### 2.3. Синхронизация эталонного осциллятора в численном эксперименте

В работах [22,27,28] на примере анализа синхронизации основных ритмов в ССС и модели модифицированного генератора Ван дер Поля с квадратичной нелинейностью было показано похожее поведение мгновенных частот и фаз, наблюдаемых в периодически возбуждаемых автогенераторах физиологической и физической природы. Поэтому для иллюстрации работы методов, согласно работам [22,27,28], в качестве простой модели взаимодействия дыхания и контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов человека, дыхания и контура симпатической регуляции ЧСС использовался асимметричный генератор Ван дер Поля - простая и хорошо изученная система второго порядка.

#### 2.3.1. Модель неавтономного Ван дер Поля

В качестве объекта численного исследования был выбран асимметричный генератор Ван дер Поля [149] под внешним воздействием с линейной модуляцией частоты, описываемый уравнением:

$$\ddot{x} - \mu(1 - \alpha x - x^2)\dot{x} + \Omega^2 x = y, \quad (2.10)$$

где  $\mu$  - параметр нелинейности,  $\alpha$  - параметр асимметрии,  $\Omega$  - собственная частота.  $y(t) = A \sin(\omega_L t)$  - внешнее воздействие, где  $A$  - амплитуда внешнего

воздействия,  $w_L$  – частота внешнего воздействия, меняющаяся линейно во времени по закону  $w_L = 2\pi(0.03 + (0.2 - 0.03)t/T)$ ,  $t$  – текущее время,  $T$  – время эксперимента.

Проводилось две серии экспериментов. В первом случае внешнее воздействие вводилось в динамику системы Ван дер Поля указанным в формуле (2.10) способом и приводило к захвату фаз и частот осциллятора. Во втором случае (2.11) использовался сигнал автономной (без внешнего воздействия,  $A = 0$ ) системы Ван дер Поля  $x(t)$ , к которому добавлялся гармонический сигнал с линейно нарастающей частотой, имитируя просачивание сигнала дыхания в измерительный канал исследуемых регуляторных подсистем:

$$z(t) = x(t) + y(t). \quad (2.11)$$

Параметры системы  $\mu = 1$ ,  $\alpha = 1$ ,  $\Omega = 0.24\pi$ ,  $A = 0.1$  выбирались таким образом, чтобы воспроизвести особенности экспериментальных сигналов и обеспечить сопоставление результатов численного моделирования с данными, полученными при анализе экспериментальных сигналов в разделе 2.5: частоту дискретизации 5 Гц, основную частоту автоколебаний автономной системы около 0.1 Гц, нарастающую частоту воздействующего дыхания от 0.03 до 0.2 Гц за 30 минут. Значение параметра квадратичной нелинейности  $\alpha = 0$  позволяет добавить асимметрию в модель и более точно описать взаимодействие реальных систем.

Системы (2.10) и (2.11) численно интегрировались методом Рунге-Кутты 4 порядка с шагом интегрирования 0.01.

Временные ряды и Фурье спектры мощности системы (2.10) представлены на рисунке 2.1(а, в). Временные ряды и Фурье спектры мощности, соответствующие ситуации просачивания (2.11), представлены на рисунке 2.1(б, г).

### 2.3.2. Результаты

Результаты применения методов диагностики фазового и частотного захвата асимметричного генератора Ван дер Поля под внешним воздействием с линейной модуляцией частоты (2.10) и суммарного сигнала автономного генератора Ван дер Поля (2.11) и внешнего воздействия представлены на рисунке 2.2. Левый столбец панелей на рисунке 2.2 иллюстрирует анализ сигналов синхронизируемой системы Ван дер Поля, правый – результаты обработки суммарного сигнала, моделирующего просачивание.

На рисунке 2.2 (а) и (б) приведена зависимость мгновенной частоты колебаний ведомых систем неавтономного асимметричного генератора Ван дер Поля –  $f_x$  и суммарного сигнала –  $f_z$  (сплошная линия) от мгновенной частоты воздействующего сигнала –  $f_y$  (пунктирная линия).

Мгновенные частоты взаимодействующих систем (неавтономного асимметричного генератора Ван дер Поля  $f_x$  и воздействующего сигнала  $f_y$ , суммарного сигнала  $f_z$  и воздействующего сигнала  $f_y$ ) были идентифицированы по положению основных пиков в спектрах мощности сигналов, около основной частоты генератора 0.12 Гц. Для этого по реализациям, полученным при решении модельных систем (2.10) и (2.11), в скользящем окне фиксированной ширины 100 секунд со сдвигом 10 секунд была проведена оценка спектров мощности. Использована оценка спектров с помощью расчета периодограммы с прямоугольным окном во временной области [144].

Анализ частотной диаграммы  $f_x(f_y)$  (рис. 2.2(а)) демонстрирует совпадение частоты  $f_x$  и  $f_y$  с точностью до спектрального разрешения на частотах 0.11-0.13 Гц (847-1059 секунд) (рис. 2.2(а)). На частотной диаграмме  $f_z(f_y)$  совпадение частот  $f_z$  и  $f_y$  отсутствует (рис. 2.2(б)).

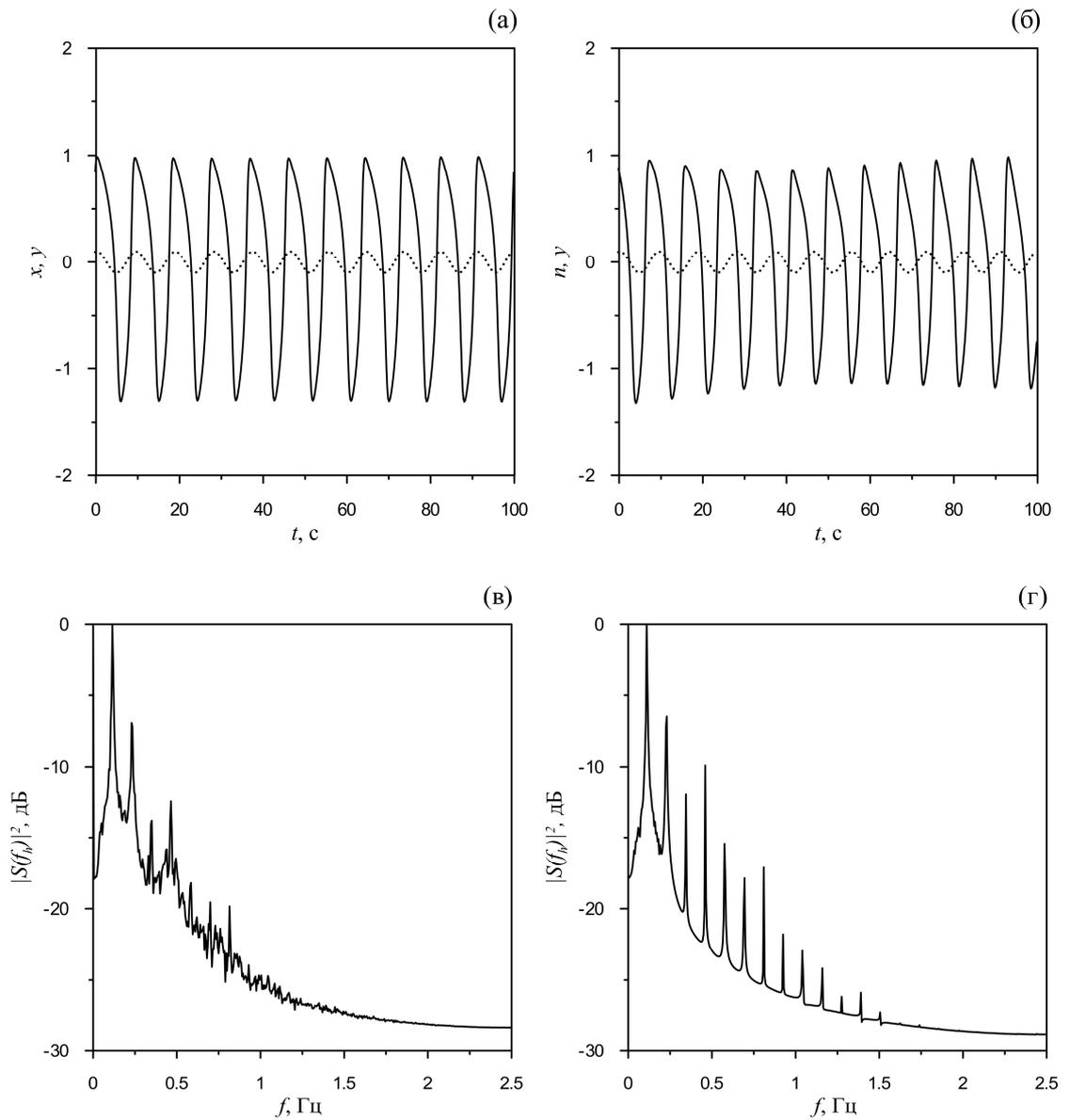


Рис. 2.1. (а, сплошная линия) – временной ряд неавтономной системы Ван дер Поля; (б, сплошная линия) – временной ряд суммарного сигнала; (а, б, пунктирные линии) – временные ряды воздействующих сигналов; (в, г) – Фурье спектры мощности неавтономного временного ряда Ван дер Поля и суммарного сигнала, соответственно.

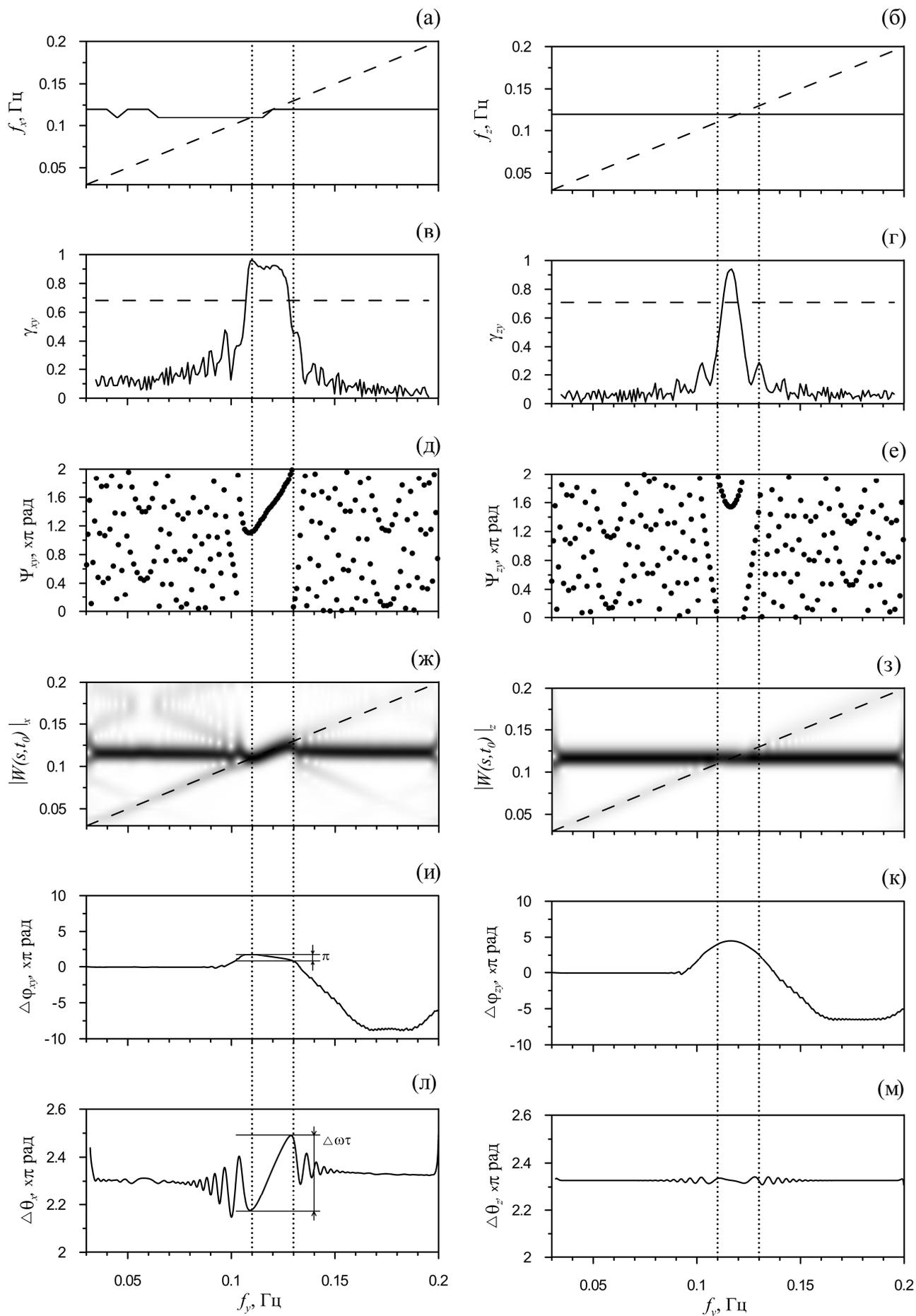


Рис. 2.2. Результаты диагностики синхронизованности в ходе численного моделирования с использованием системы Ван дер Поля. Левый столбец - неавтономная система Ван дер Поля. Правый столбец - моделирование эффекта просачивания с автономной системой Ван дер Поля. (а, б) – диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи линии изменения частоты внешнего сигнала (диагональная пунктирная линия), соответствуют синхронному поведению. (в, г) – значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Горизонтальный пунктир отмечает полный 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой гипотезы о несвязанных системах; (д, е) – синхрограммы; (ж, з) – вейвлетные спектры Морле; (и, к) – динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания; (л, м) – динамика приращения фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Точечными вертикальными пунктирными линиями отмечены границы клюва синхронизации, аналитически полученного в работе [161].

На рисунке 2.2(в, г) приведены зависимости коэффициентов фазовой когерентности колебаний неавтономного асимметричного генератора Ван дер Поля и воздействующего сигнала  $\gamma_{xy}$ , суммарного сигнала и воздействующего сигнала  $\gamma_{zy}$ , оцененных в скользящих окнах фиксированной длины 100 секунд и сдвигом 10 секунд, от частоты  $f_y$ , соответствующей времени конца окна. Фазы исследуемых сигналов были введены с помощью преобразования Гильберта. Горизонтальной точечной линией отмечен 95% статистический уровень значимости, проверяющий гипотезу о несвязанных фазовых осцилляторах [150]. Суррогатные реализации готовились путем случайной перестановки кусков временных реализаций.

Анализ зависимости коэффициентов фазовой когерентности  $\gamma_{xy}$  от положения окна демонстрирует превышение поточечного 95% уровня значимости, равного 0.68, на частотах 0.11-0.13 Гц (820-1030 секунд) (рис. 2.2(в)). Анализ зависимости коэффициентов фазовой когерентности  $\gamma_{zy}$  от положения окна демонстрирует превышение поточечного 95% уровня значимости, равного 0.70, на частотах 0.11-0.12 Гц (880-950 секунд) (рис. 2.2(г)). На рисунке (рис. 2.2(г)) диагностировано 0.05% ошибочных выводов, что допустимо с использованием данного теста.

На рисунке 2.2(д, е) приведена синхрограмма для неавтономного асимметричного генератора Ван дер Поля  $\Psi_{xy}$  и суммарного сигнала  $\Psi_{zy}$ . Анализ синхрограмм показывает, что при наличии воздействия наблюдается типичная картина захвата частоты генератора внешним сигналом: в интервале синхронизации точки ложатся на наклонную прямую (рис. 2.2(д)). В отсутствие синхронизации наблюдается хаотичное рассеивание точек.

На рисунке 2.2 (д) на временном интервале 0.11-0.13 Гц (810-1051 секунд) наблюдается наклонная прямая, соответствующая участку фазового захвата. Картина, наблюдаемая на панели рисунка 2.2(е), не соответствует ситуации захвата фазы сигналом переменной частоты (точки не ложатся на прямую).

Вейвлет-спектр неавтономного генератора Ван дер Поля представлен на рисунке 2.2(ж), модели просачивания сигналов – на рисунке 2.2(з). На рисунке 2.2(ж) интервал захвата частот виден хорошо.

Анализ вейвлетного спектра неавтономного генератора Ван дер Поля  $|W(s, t_0)|_x$  (рис. 2.2(ж)) демонстрирует типичную картину захвата частоты генератора внешним сигналом, что выражается в появлении изломов в моменты времени, когда частота внешнего воздействия близка к собственной частоте автономной системы. Данные изломы отражают эффект затягивания частоты генератора и возвращение частоты колебаний к собственной частоте при большой расстройке частот воздействующего сигнала и автономной частоты генератора. В области синхронизации наблюдается увеличение амплитуды коэффициентов вейвлетного спектра  $|W(s, t_0)|_x$ .

Вейвлетный спектр мощности суммарного сигнала  $|W(s, t_0)|_z$  на рисунке 2.2(з) имеет ряд характерных отличий от спектра мощности на рисунке 2.2(ж). В нем четко прослеживается как собственная частота автономного генератора Ван дер Поля, так и частота линейно подмешанного внешнего сигнала. На рисунке 2.1(з) отсутствует эффект затягивания частоты генерации. Вейвлетная поверхность слегка искажается вблизи моментов времени, когда частота внешнего сигнала близка к частоте автономного генератора, что вызвано аддитивным сложением двух сигналов со сравнимыми амплитудами и близкими частотами.

На рисунке 2.2(и, к) продемонстрирована динамика разностей фаз неавтономного генератора Ван дер Поля под внешним гармоническим воздействием и воздействующего сигнала  $\Delta\varphi_{xy}$  (рис. 2.2(и)), суммарного сигнала и воздействующего сигнала  $\Delta\varphi_{zy}$  (рис. 2.2(к)). Фазы исследуемых ритмов выделялись с помощью вейвлетного преобразования с базовым вейвлетом Морле вдоль временного масштаба, соответствующего линейному изменению частоты синхронизирующего сигнала. В соответствии с работой [28] участок линейного изменения разности фаз на  $\pi$  соответствует захвату

мгновенной фазы генератора внешним сигналом линейно меняющейся частоты (рис. 2.2(и)). На панели рисунка 2.2(к) наблюдается типичная для просачивания картина без линейного участка изменения разности фаз.

На рисунке 2.2(л, м) продемонстрирована динамика приращений фаз неавтономного генератора Ван дер Поля  $\Delta\theta_x$  (рис. 2.2(л)) и суммарного сигнала  $\Delta\theta_z$  (рис. 2.2(м)). Фазы были введены с помощью непрерывного вейвлетного преобразования с базовым вейвлетом Морле и строились вдоль основного временного масштаба, соответствующего основной частоте автономного асимметричного генератора Ван дер Поля. В соответствии с работой [27] на участке фазовой синхронизации наблюдается монотонное изменение разности фаз на  $\Delta\theta_x$  (рис. 2.1(л)). В случае просачивания внешнего сигнала в наблюдаемый сигнал кривая динамики фазы колеблется около постоянного значения (рис. 2.1(м)).

Вертикальный пунктир отмечает границы клюва синхронизации 0.11-0.13 Гц, полученные в ходе аналитического исследования в работе [149].

### **2.3.3. Выводы**

Методы диагностики фазовой синхронизованности применены к временным рядам неавтономной системы Ван дер Поля, синхронизуемой внешним гармоническим сигналом с линейно изменяющейся частотой, и к временным рядам автономной системы Ван дер Поля, к сигналу которой был линейно подмешан частотно-модулированный гармонический сигнал для моделирования эффекта просачивания.

Все используемые методы применялись для диагностики границ клюва синхронизации и результаты такого анализа были сопоставлены с аналитическими результатами, полученными в работе [149]. Показано, что все используемые методы корректно диагностируют границы клюва синхронизации, причем погрешность определения интервала захвата фаз и частот не превышает 1 характерного периода.

Показано также, что все используемые подходы позволяют различить частотный и фазовый захват от паразитного эффекта просачивания.

## **2.4. Синхронизация генератора с запаздывающей обратной связью в радиофизическом эксперименте**

Типичным объектом для изучения работоспособности методов анализа сигналов систем реального мира являются радиофизические системы. С одной стороны, их исследование позволяет провести полноценный натурный эксперимент, а с другой стороны для этих систем обычно удается построить из первых принципов (законов Ома и Кирхгоффа) хорошие математические модели и с высокой точностью задать их параметры. Таким образом, исследование временных рядов реальных радиофизических генераторов с запаздывающей обратной связью занимает промежуточную сложность между исследованием численных моделей радиофизических генераторов и практически важных систем живой природы. Изучение нелинейных динамических моделей радиофизических генераторов с запаздывающей обратной связью, которые в свою очередь являются более приближенными к реальным системам, позволяет существенно продвинуться в понимании сложной динамики многих практически важных систем живой природы.

Одна из хорошо известных моделей контура регуляции деятельности ССС, предложенная в работе [41], представляет собой автоколебательную систему с запаздывающей обратной связью. Поэтому в нашей работе методы диагностики фазовой синхронизованности были применены к временным рядам колебаний напряжения на выходе радиотехнического генератора с запаздывающей обратной связью, находящегося под воздействием внешнего сигнала с частотой, изменяющейся по нелинейному закону.

### **2.4.1. Гибридный генератор с запаздывающей обратной связью**

Линия задержки и нелинейный элемент ГЗОС были реализованы в цифровом виде на базе 8-разрядного RISK-микроконтроллера (МК) Atmel

ATMEGA48PA, сигнал с выхода нелинейного элемента подавался на вход 16-битного цифро-аналогового преобразователя (ЦАП) Analog Devices AD5063, проходил через инерционный элемент, представляющий собой RC-фильтр нижних частот (ФНЧ), оцифровывался с помощью 10-битного встроенного аналого-цифрового преобразователя последовательного приближения (АЦП) Analog Devices ADS8326 и подавался в цифровом виде на вход линии задержки, представляющей собой кольцевой буфер в оперативной памяти микроконтроллера (МК) (рис. 2.3).

Работа аналого-цифрового преобразователя (АЦП), цифро-аналогового преобразователя (ЦАП) и реализация цифровых вычислений МК синхронизовалась в прерывании 16-битного таймера. Ядро МК тактировалось 20 МГц тактовым сигналом (максимальная скорость для данного МК) от 20 МГц кварцевого резонатора. Выполнение цифровых вычислений и работа АЦП и ЦАП была синхронизована таким образом, что очередная выборка с помощью АЦП, цифровая обработка и формирование нового значения на ЦАП осуществлялось за время равное  $1/15000$  с. Временной ряд снимался с выхода встроенного АЦП и отправлялся для обработки в персональный компьютер по интерфейсу UART. Сигнал внешнего воздействия подавался с функционального генератора GW SFG-2010 и подмешивался к динамике ГЗОС с помощью суммирующего усилителя.

ГЗОС описывался уравнением:

$$RC\dot{x}(t) = -x(t) + F(x(t - \tau_0)) + y(t), \quad (2.12)$$

где  $x(t)$  и  $x(t - \tau_0)$  - напряжения на входе и выходе линии задержки, соответственно,  $\tau_0$  - время запаздывания,  $R$  и  $C$  - сопротивление и емкость элементов фильтра,  $y(t)$  - внешний синхронизирующий сигнал,  $F$  - передаточная характеристика нелинейного элемента. В качестве передаточной функции нелинейного элемента ГЗОС было выбрано квадратичное преобразование. Параметры ГЗОС, используемые для генерации реализаций:  $RC = 0.46$  мс,  $\varepsilon_0 = 0.46$  мс,  $\tau_0 = 1.57$  мс.

Хаотический генератор в автономном режиме демонстрировал хаотические колебания с ярко выраженной базовой частотой 270 Гц и высоким шумовым пьедесталом, на фоне которого выделяются вторая и третья гармоники базовой частоты. После ЦАП и перед входом ФНЧ был введен внешний синхронизирующий сигнал  $y(t)$ . Внешнее воздействие изменялось по закону  $y(t) = A \sin(2\pi w_L(t)t)$ , где  $A$  - амплитуда внешнего воздействия,  $w_L(t) = w_0 \cdot 10^{x_w(t)/2}$  - частота внешнего сигнала,  $w_0 = 220$  Гц и управляющее напряжение  $x_w(t)$  изменяется линейно от 0 до 1.6 В в течение 0.8 секунд, обеспечивая изменение  $w_L(t)$  от 220 до 1000 Гц. Было проведено четыре эксперимента с различной амплитудой внешнего воздействия сигнала  $y(t)$ :  $A = 0.5$ ,  $A = 1.0$ ,  $A = 1.5$ ,  $A = 2.0$  В.

Участки временных реализаций и спектры мощности временных реализаций радиофизической установки с различными амплитудами внешнего воздействия сигнала представлены на рисунках 2.4 и 2.5.

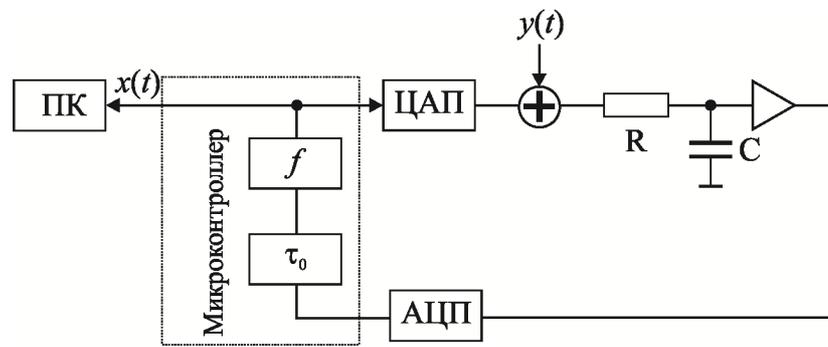


Рис. 2.3. Блок-схема экспериментальной установки для диагностики фазовой синхронизации хаотического генератора с запаздывающей обратной связью с квадратичной нелинейностью и внешнего синхронизирующего сигнала.

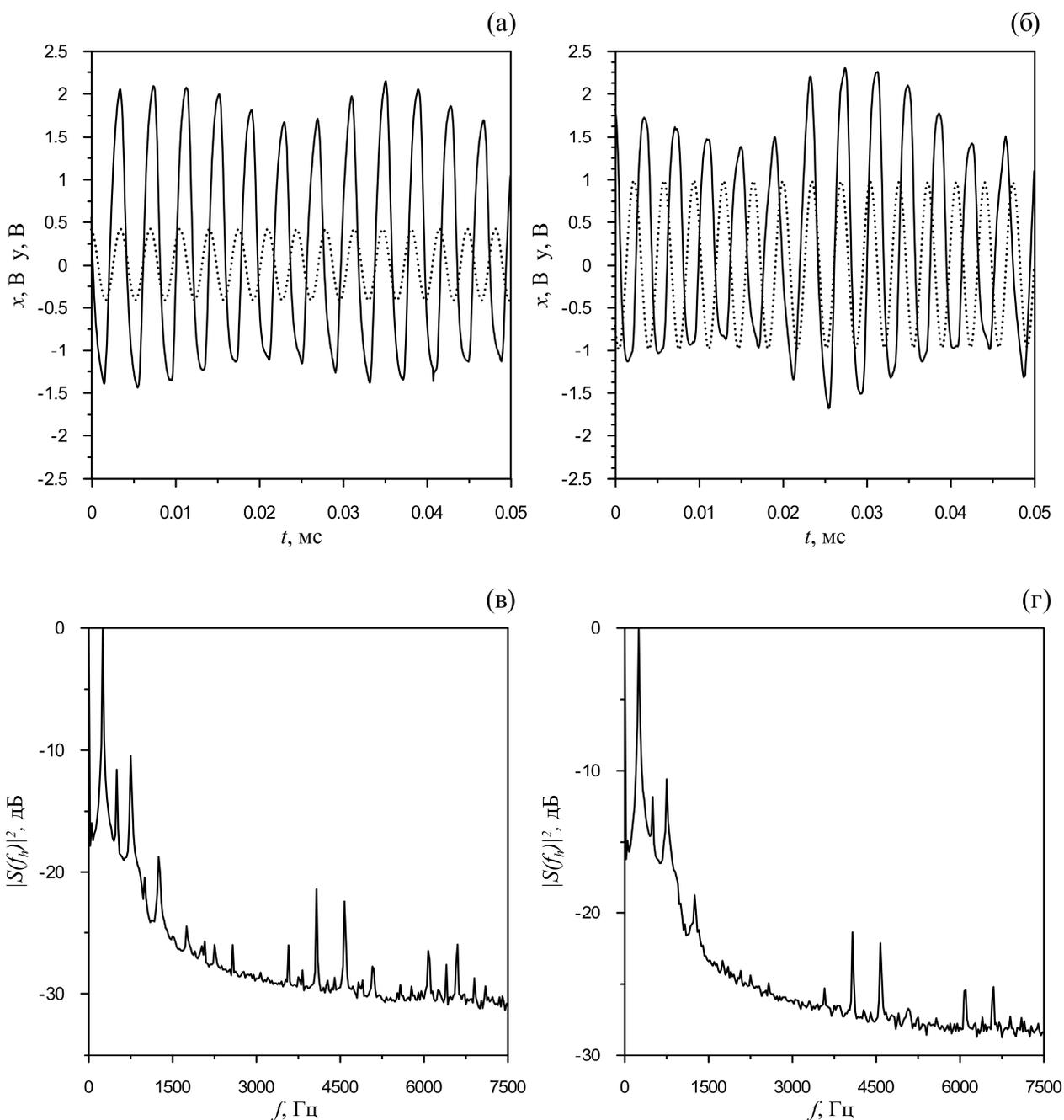


Рис. 2.4. Участки временных рядов на выходе радиотехнического генератора с запаздывающей обратной связью, возбуждаемого внешним сигналом. (а, б пунктирные линии) – временные ряды воздействующих сигналов с амплитудами 0.5 В и 1 В соответственно; (а, б, сплошные линии) – временные ряды на выходе радиотехнического генератора, синхронизируемые сигналами с амплитудами внешнего воздействия 0.5 В и 1 В. Амплитуда сигналов приведена в Вольтах; (в, г) – их Фурье спектры мощности, соответственно.

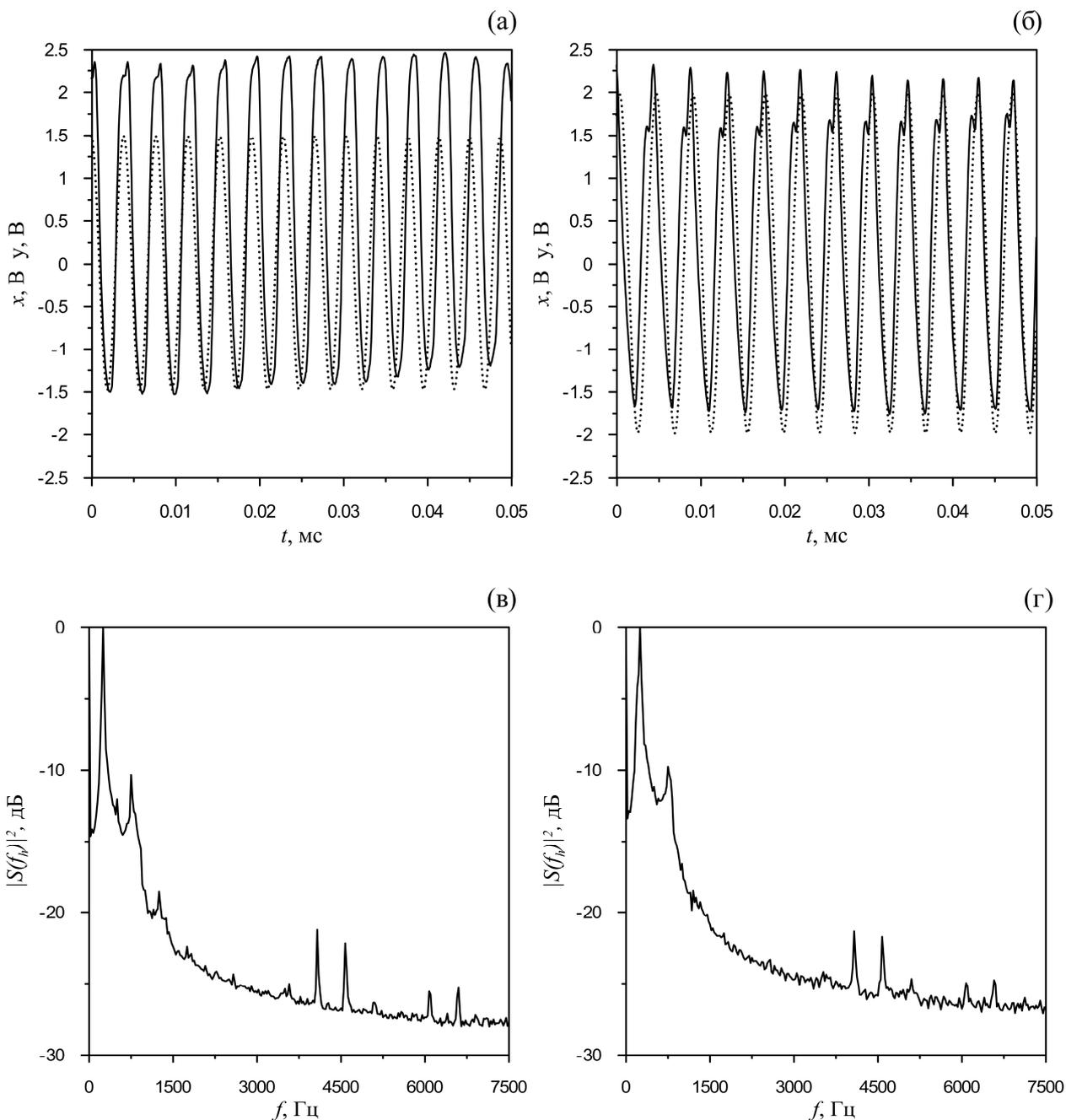


Рис. 2.5. Участки временных рядов на выходе радиотехнического генератора с запаздывающей обратной связью, возбуждаемого внешним сигналом. (а, б пунктирные линии) – временные ряды воздействующих сигналов с амплитудами 1.5 В и 2.0 В соответственно; (а, б, сплошные линии) – временные ряды на выходе радиотехнического генератора, синхронизируемые сигналами с амплитудами внешнего воздействия 0.5 В и 1 В. Амплитуда сигналов приведена в Вольтах; (в, г) – их Фурье спектры мощности, соответственно.

### 2.4.2. Результаты

Результаты диагностики фазового и частотного захвата временных рядов колебаний напряжения на выходе генератора с запаздывающей обратной связью, возбуждаемого внешним сигналом с частотой, изменяющейся по нелинейному закону для амплитуд внешнего воздействия 0.5 В и 1 В представлены на рисунке 2.6, 1.5 и 2.0 В представлены на рисунке 2.7.

На рисунке 2.6(а, б) и 2.7(а, б) приведены зависимости мгновенных частот временных рядов колебаний напряжения на выходе ГЗОС -  $f_x$  от мгновенной частоты воздействующего сигнала -  $f_y$  (пунктирная линия) для амплитуд внешнего воздействия. Мгновенные частоты взаимодействующих систем  $f_x$  и  $f_y$  были идентифицированы по положению основных пиков в спектрах мощности сигналов, около основной частоты генератора 270 Гц. Для этого в скользящем окне фиксированной ширины 0.037 секунд со сдвигом 0.0037 секунд была проведена оценка спектров мощности. На частотных диаграммах  $f_x(f_y)$  на рисунках 2.6(а, б) и 2.7(а, б) при всех амплитудах внешнего воздействия отчетливо выделяются области, демонстрирующие совпадение частот  $f_x$  и  $f_y$  с точностью спектрального разрешения.

На рисунке 2.6(в, г) и 2.7(в, г) приведены зависимости коэффициентов фазовой когерентности временных рядов колебаний напряжения на выходе ГЗОС и воздействующего сигнала  $\gamma_{xy}$ , оцененных в скользящих окнах фиксированной длины 0.037 секунд и сдвигом 0.0037 секунд, от времени. Горизонтальной пунктирной линией отмечен 95% статистический уровень значимости, проверяющий гипотезу о несвязанных фазовых осцилляторах [150]. Анализ зависимостей коэффициентов фазовой когерентности  $\gamma_{xy}$  от положения окна при всех амплитудах внешнего воздействия демонстрирует интервалы, на которых значение коэффициента  $\gamma_{xy}$  превышает поточечный 95% уровень значимости.

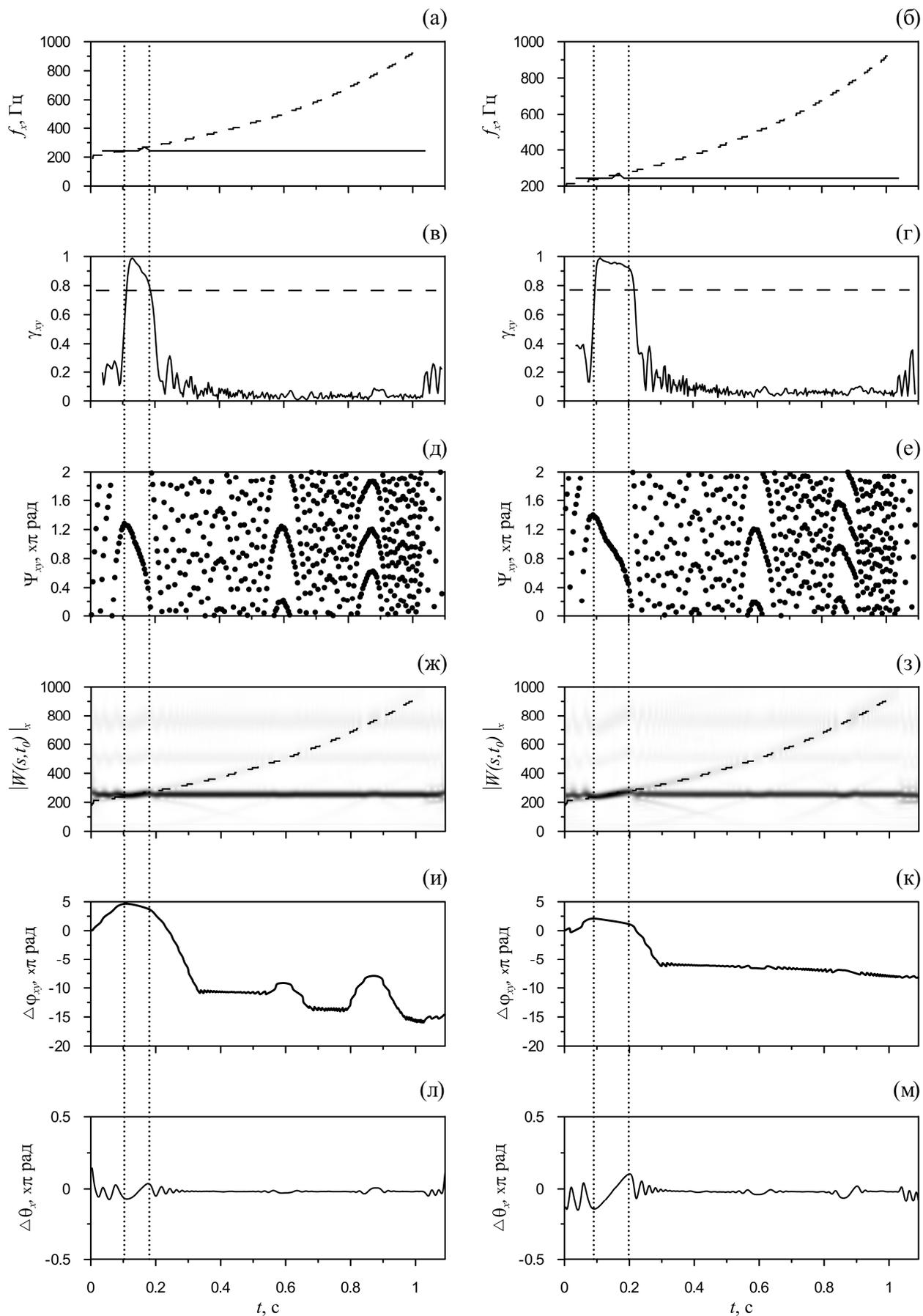


Рис. 2.6. Результаты диагностики синхронизованности в ходе обработки временных рядов колебаний напряжения на выходе ГЗОС, возбуждаемого внешним сигналом с частотой, изменяющейся по нелинейному закону для амплитуд внешнего воздействия 0.5 В (левый столбец) и 1.0 В (правый столбец). (а, б) – диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи пунктирной линии, соответствуют синхронному поведению. (в, г) – значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Короткий пунктир отмечает полный 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой гипотезы о несвязанных системах. Таким образом, значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0.95 указывают на наличие значимой синхронизации.; (д, е) – синхрограммы; (ж, з) – Вейвлетные спектры Морле. По оси абсцисс отложено время, по оси ординат - временные масштабы. Интенсивность окраски пропорциональна величинам коэффициентов вейвлетного преобразования. Штриховая линия соответствует первой гармонике синхронизирующего сигнала; (и, к) – динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания. Линией проведена аппроксимация участка разности фаз. Линейное изменение разности фаз на  $\pi$  указывает на фазовую синхронизацию; (л, м) – динамика разности фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Монотонное линейное изменение разности фаз на  $\Delta\omega\tau$  указывает об установлении режимов синхронизации. Точечными вертикальными пунктирными линиями отмечены усредненные границы частотного и фазового захвата.

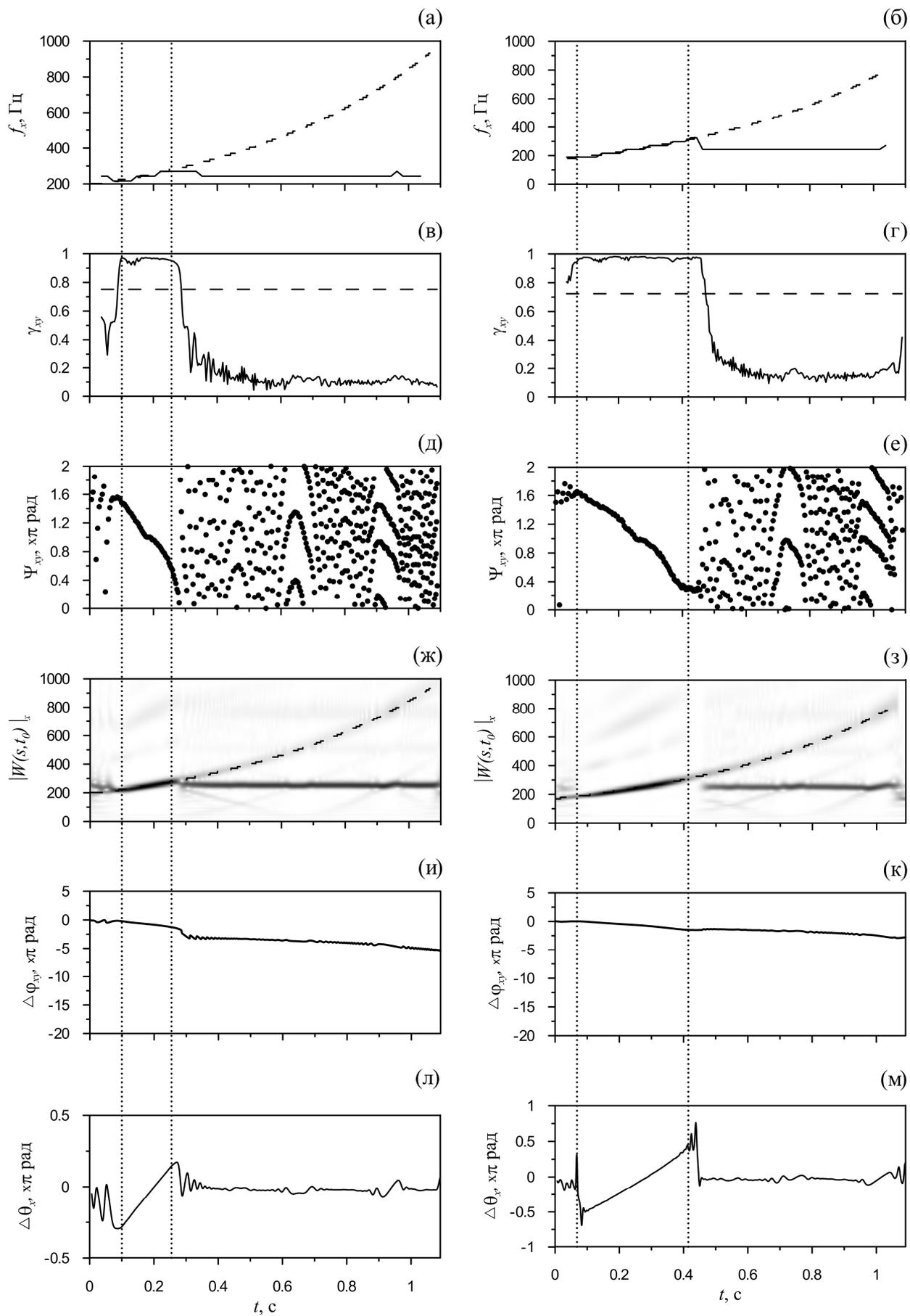


Рис. 2.7. Результаты диагностики синхронизованности в ходе обработки временных рядов колебаний напряжения на выходе ГЗОС, возбуждаемого внешним сигналом с частотой, изменяющейся по нелинейному закону для амплитуд внешнего воздействия 1.5 В (левый столбец) и 2.0 В (правый столбец). (а, б) – диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи пунктирной линии, соответствуют синхронному поведению. (в, г) – значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Короткий пунктир отмечает полный 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой гипотезы о несвязанных системах. Таким образом, значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0.95 указывают на наличие значимой синхронизации.; (д, е) – синхрограммы; (ж, з) – Вейвлетные спектры Морле. По оси абсцисс отложено время, по оси ординат - временные масштабы. Интенсивность окраски пропорциональна величинам коэффициентов вейвлетного преобразования. Штриховая линия соответствует первой гармонике синхронизирующего сигнала; (и, к) – динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания. Линией проведена аппроксимация участка разности фаз. Линейное изменение разности фаз на  $\pi$  указывает на фазовую синхронизацию; (л, м) – динамика разности фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Монотонное линейное изменение разности фаз на  $\Delta\omega\tau$  указывает об установлении режимов синхронизации. Точечными вертикальными пунктирными линиями отмечены усредненные границы частотного и фазового захвата.

На рисунке 2.6(д, е) и 2.7(д, е) приведены синхрограммы временных рядов колебаний напряжения на выходе ГЗОС и воздействующих сигналов  $\Psi_{xy}$  с разными амплитудами. Анализ синхрограмм показывает, что при наличии воздействия наблюдается типичная картина захвата частоты генератора внешним сигналом.

На рисунке 2.6(ж, з) и 2.7(ж, з) продемонстрирована амплитудная динамика вейвлетных спектров мощности реализаций генераторов под внешним воздействием в четырех случаях различных амплитуд. На вейвлетных спектрах, приведенных на рисунке 2.6(ж, з) и 2.7(ж, з), для всех реализаций четко прослеживается динамика генератора на собственной частоте 270 Гц и динамика просачивающегося сигнала с линейно изменяющимся периодом (пунктирная линия). С увеличением амплитуды внешнего сигнала происходит увеличение амплитуды коэффициентов вейвлетного спектра  $|W(s, t_0)|_x$ , соответствующих частотам просачивающегося сигнала. Анализ всех вейвлетных спектров демонстрирует типичную картину захвата частоты генератора внешним сигналом [28].

На рисунках 2.6(и, к) и 2.7(и, к) продемонстрирована динамика разностей фаз  $\Delta\varphi_{xy}$  для 4 значений амплитуды воздействия. Фазы исследуемых ритмов выделялись с помощью вейвлетного преобразования Морле вдоль временного масштаба, соответствующего линейному изменению частоты синхронизирующего сигнала. В соответствии с работой [28], участки линейного изменения разности фаз на  $\pi$  на рисунках 2.6(и, к) и 2.7(и, к) соответствуют захвату мгновенной фазы генератора внешним сигналом линейно меняющейся частоты. С увеличением значения амплитуды синхронизирующего сигнала ширина области фазового захвата увеличивается.

На рисунке 2.6 (л, м) и 2.7 (л, м) продемонстрировано приращение фаз  $\Delta\theta_{xy}$  реализаций генераторов под внешним воздействием в четырех случаях различных амплитуд. Фазы исследуемых ритмов выделялись с помощью вейвлетного преобразования базовым вейвлетом Морле вдоль временного

масштаба, соответствующего частоте автономных колебаний генератора  $f_0 = 270$  Гц.

В соответствии с работой [27] на рисунках 2.6(л, м) и 2.7(л, м) видно, что на разностях фаз в диапазоне частот  $f_0$  наблюдаются области, где разность фаз изменяется по линейному закону на величину  $\Delta\theta_0$ , что свидетельствует об установлении режимов синхронизации.

Все используемые методы анализа продемонстрировали близкие результаты. Границы синхронизации отмечены на рисунках 2.6 и 2.7 точечными вертикальными линиями, для случая амплитуды сигнала  $y(t)$   $A = 0.5$  границы участка синхронизации 1:1 идентифицируются на частотах 247-269 Гц (0.10-0.18 секунд), для  $A = 1.0$  границы 236 - 280 Гц (0.09-0.20 секунд), для  $A = 1.5$  границы 224-290 Гц (0.10-0.28 секунд), для  $A = 2.0$  границы 191-309 Гц (0.07-0.41 секунд).

### **2.4.3. Выводы**

В данном разделе изучалась фазовая и частотная синхронизация радиофизического генератора с запаздыванием, модельное уравнение которого соответствует модели системы регуляции тонуса артерий.

Методы диагностики фазовой синхронизованности применены к временным рядам колебаний напряжения на выходе генератора, находящегося под воздействием сигнала с линейно изменяющейся частотой. Для различных амплитуд внешнего воздействия показано, что все методы позволяют отчетливо диагностировать режимы синхронизации 1:1 автоколебаний генератора внешним сигналом и количественно определить их границы.

Границы интервалов фазовой синхронизации 1:1, идентифицируемые с помощью всех методов близки.

Все методы демонстрируют, что с ростом амплитуды внешнего воздействия область частотной синхронизации расширяется, что соответствует

известному эффекту расширения области синхронизации автоколебаний с увеличением интенсивности воздействия.

## **2.5. Синхронизация контуров регуляции сердечно-сосудистой системы дыханием в активном эксперименте**

Известно, что контуры симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов представляют собой взаимодействующие системы, каждая из которых находится под воздействием процесса дыхания. Известны работы, в которых на отдельных примерах было показано, что составляющие с характерной собственной частотой около 0.1 Гц в сигнале КИГ могут быть синхронизованы по фазе и частоте в активном эксперименте сигналом дыхания, частота которого линейно изменялась около 0.1 Гц [22-30,133].

В данном разделе представлены результаты диагностики захвата сигналом дыхания с линейно нарастающей частотой фаз и частот сигналов контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, активность которых проявляется в виде составляющих с характерными частотами около 0.1 Гц, наблюдаемых в сигналах КИГ и ФПГ, соответственно.

Впервые в активном эксперименте была исследована синхронизация сигналом дыхания 0.1 Гц составляющих ФПГ. Впервые с использованием одновременно нескольких методов диагностики синхронизованности, работоспособность которых была продемонстрирована в разделах 2.3 и 2.4, в численных экспериментах и на радиофизических системах диагностировались границы и длительности интервалов синхронизации дыханием каждого из двух исследуемых контуров.

### **2.5.1. Экспериментальные данные**

В диссертационной работе были проведены экспериментальные исследования с одновременной регистрацией сигналов ЭКГ, ФПГ и сигнала

дыхания в ходе функциональной пробы с дыханием линейно изменяющейся частоты. Специально разработанное программное обеспечение обеспечивало генерацию звуковых сигналов, частота следования которых нарастала по линейному закону от 0.05 Гц до 0.25 Гц в течение 25 минут. По каждому звуковому сигналу испытуемый осуществлял форсированный вдох, выдох осуществлялся произвольно.

Были зарегистрированы записи 25 испытуемых без признаков сердечной патологии со средним уровнем физической активности (6 женщин и 19 мужчин), возраста от 18 до 32 лет. Средний возраст составил 22 года.

Критериями включения испытуемого в анализ являлось доказанное отсутствие патологий кровообращения, способных исказить результаты. Исследование проводилось в утренние часы в тихом затемненном помещении, что позволяет исключить влияние суточных колебаний в вегетативной регуляции ССС на результаты. Регистрация осуществлялась в сидячем положении.

Методика регистрации и предварительной обработки экспериментальных данных подробно приведена в разделе 1.4 диссертационной работы.

На рисунке 2.8(а, б) приведены фрагменты типичных сигналов, регистрируемых в эксперименте.

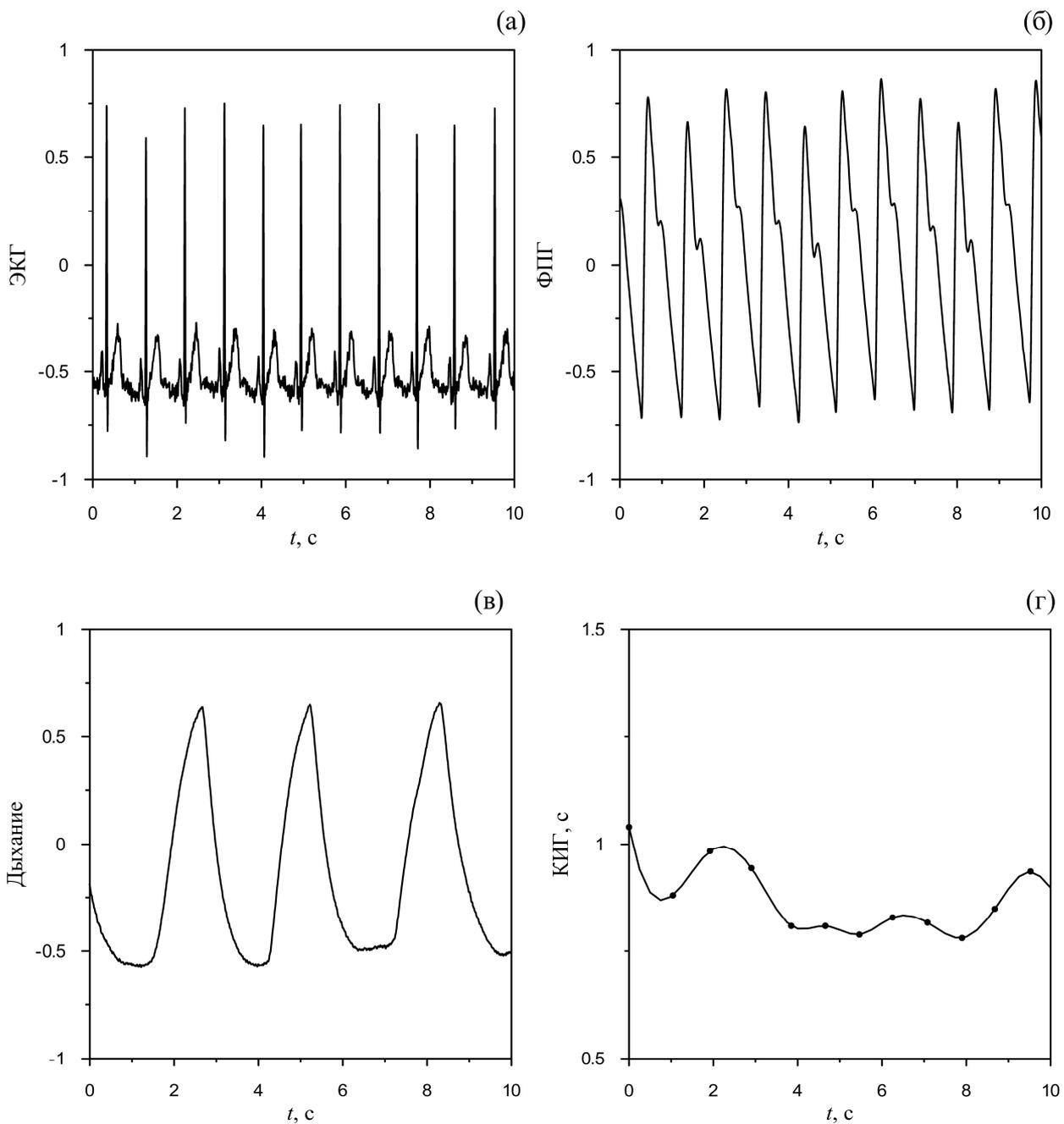


Рис. 2.8 Типичные экспериментальные реализации (а) - ЭКГ; (б) - ФПГ; (в) - дыхания; (г) - КИГ. Сигналы ЭКГ, ФПГ и дыхания приведены в произвольных единицах.

### 2.5.2. Предварительная обработка экспериментальных данных

Из ЭКГ предварительно была выделена КИГ. На рис. 2.8 (г) приведен фрагмент типичного сигнала КИГ.

Колебания, отражающие активность исследуемых регуляторных подсистем, были выделены из сигналов эквидистантной КИГ и ФПГ. Для этого временные реализации (оцифрованные сигналы) были отфильтрованы в полосе 0.05-0.25 Гц и перевыбраны до частоты дискретизации 5 Гц. Такая фильтрация позволяла исключить из анализа частотные составляющие, отражающие медленные процессы гуморальной регуляции (характерные частоты  $<0.05$  Гц), а также исключить или ослабить влияние парасимпатической иннервации (характерная частота около 0.25-0.3 Гц) и шумов различной природы.

В результате обработки для каждого из испытуемых был получен набор из трех 25 минутных временных рядов: дыхания -  $y(t)$ , 0.1 Гц колебаний КИГ -  $x(t)$ , 0.1 Гц колебаний ФПГ -  $z(t)$ .

На рисунке 2.9 приведены фрагменты фильтрованных в полосе 0.05-0.25 Гц сигналов, отражающих активность контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, и дыхания, полученные в результате предварительной обработки экспериментальных данных, а также проекции на плоскости сигнал - преобразование Гильберта. Типичной проблемой при введении фазы сигналов биологической природы являются трудности с выбором центра вращения на плоскости проецирования. В силу присущего объектам живой природы сложного нестационарного характера динамики, наличия измерительных шумов, возможно некоторое «замазывание» проекции. Универсального решения способа введения фазы другим способом найти не удастся. Поэтому для повышения достоверности результатов анализ фазовой динамики в работе параллельно проводился несколькими методами, которые по возможности сопровождались контролем статистической значимости результатов.

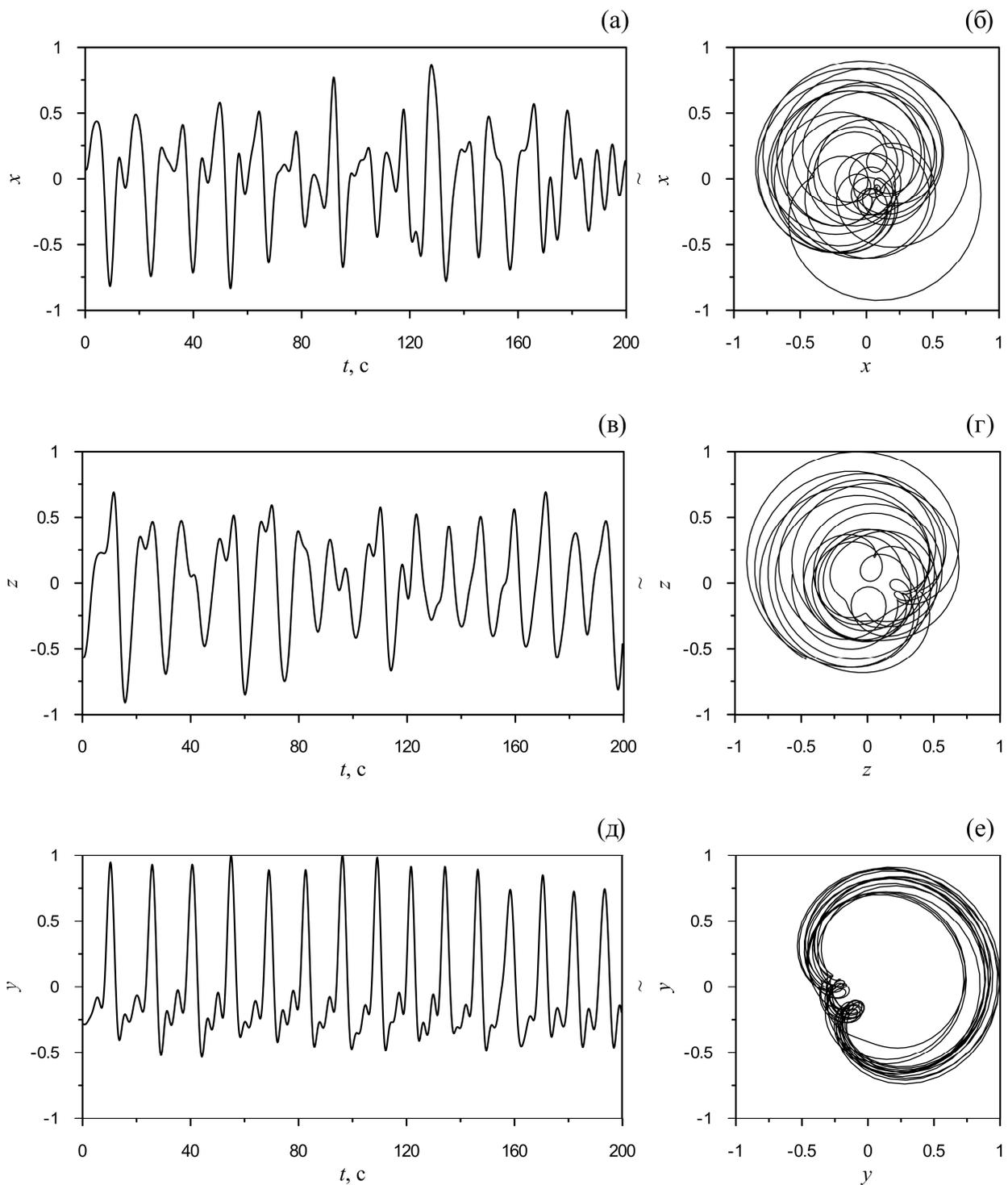


Рис. 2.9. Временные ряды сигналов, полученных в результате предварительной обработки экспериментальных данных, и их фазовые портреты. (а) - КИГ, (в) - ФПГ, (д) - дыхание, фильтрованные в полосе  $[0.05;0.25]$  Гц; (б, г, е) - фазовые портреты сигналов соответственно.

### 2.5.3. Результаты

Для всех испытуемых одновременно с помощью нескольких методов диагностики фазового и частотного захвата, работоспособность которых была продемонстрирована в разделах 2.3 и 2.4 в численных экспериментах и на радиофизических системах, диагностировались границы и длительности интервалов синхронизации дыханием исследуемых контуров по временным рядам КИГ, ФПГ и дыхания. Интервалы частотного и фазового захвата для всех испытуемых приведены в таблице 2.1

На рисунках 2.10 и 2.11 представлены результаты диагностики синхронизованности на примере анализа записей испытуемых А и Б. Левый столбец иллюстрирует результаты применения методов диагностики синхронизованности для сигнала КИГ, правый – для ФПГ. Результаты диагностики синхронизации, представленные для испытуемых А и Б, являются типичными для всей экспериментальной выборки.

На рисунке 2.10(а, б) и 2.11(а, б) приведены диаграммы частотного захвата  $f_x(f_y)$  и  $f_z(f_y)$  медленных составляющих колебаний сигналов КИГ (а) и ФПГ (б) вынужденным дыханием для испытуемых А и Б соответственно. На рисунке 2.10(а, б) и 2.11(а, б) диагональный пунктир описывает закон изменения частоты сигнала дыхания, сплошная линия соответствует положению максимума в спектре колебаний в случае, если на частоте собственных колебаний (около 0.1 Гц) спектральная составляющая отсутствует, что соответствует захвату частоты внешним сигналом. Если пик в районе 0.1 Гц присутствовал, то откладывалось его положение. На рисунках 2.12(а, б) и 2.13(а, б) приведены выборочные Фурье-спектры КИГ (а) и ФПГ (б) для испытуемых А и Б при разных частотах вынужденного дыхания (частота отмечена пунктиром), используемые для построения диаграмм частотного захвата на рисунках 2.10(а, б) и 2.11(а, б).

На рисунках 2.10(в, г) и 2.11(в, г) приведены значения коэффициента фазовой когерентности  $\gamma_{xy}$  и  $\gamma_{zy}$ , рассчитанные в скользящих окнах. Короткой

пунктирной линией обозначен 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой статистической гипотезы о несвязанных системах с помощью суррогатных данных. Для этого случайным образом формировались 100 пар реализаций, зарегистрированных с разных людей и таким образом, заведомо не связанных друг с другом. Гипотеза об отсутствии воздействия со стороны процесса дыхания проверялась с помощью суррогатных данных, формируемых случайным перемешиванием окон во времени. 95%-й полный уровень значимости отмечен длинным пунктиром.

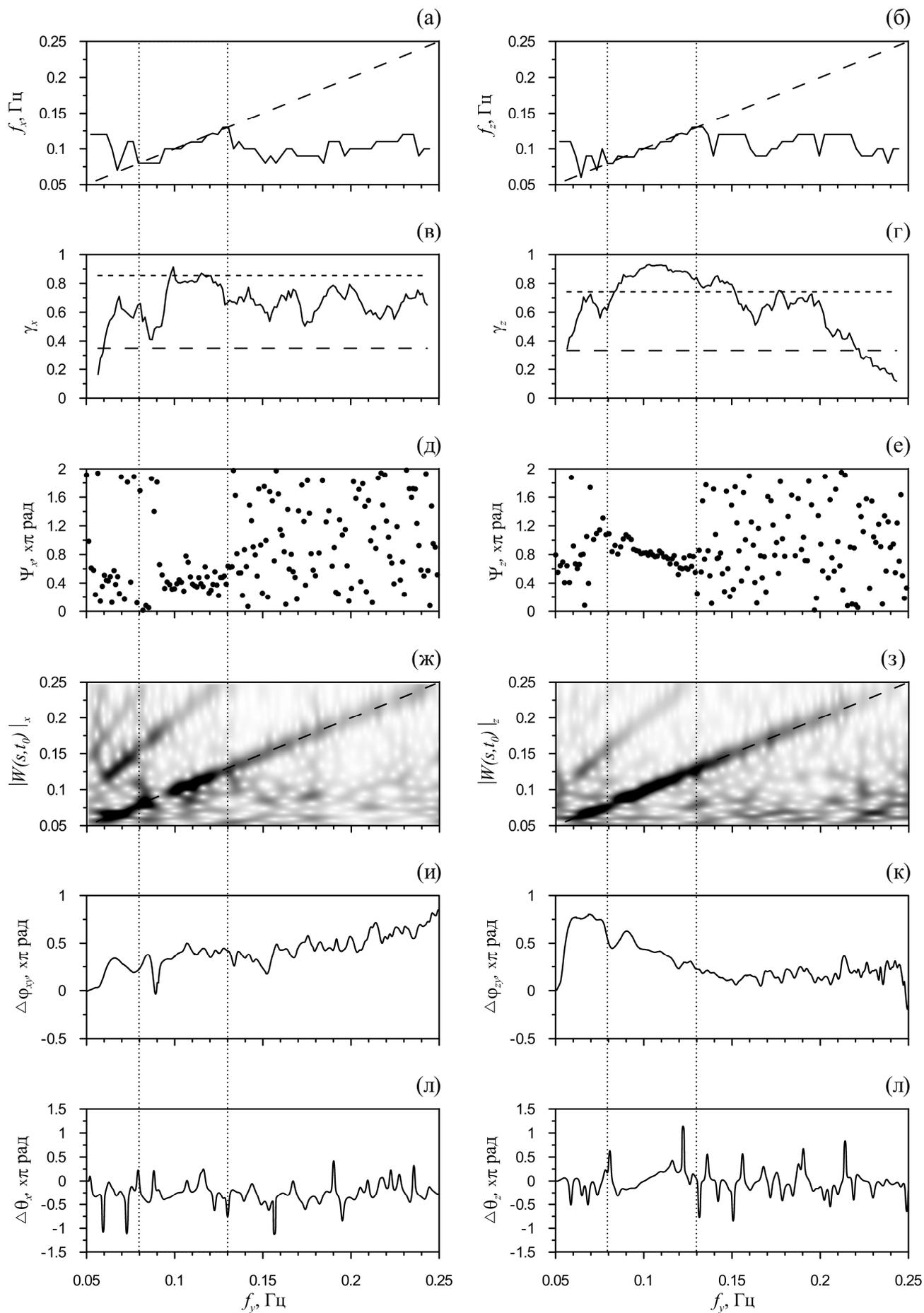


Рис. 2.10. Результаты диагностики синхронизованности в ходе обработки записей испытуемого А. Левый столбец – результаты применения методов диагностики синхронизованности для сигнала КИГ, правый – для ФПГ. (а, б) – диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи линии изменения частоты внешнего сигнала (диагональная пунктирная линия), соответствуют синхронному поведению. (в, г) – значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Горизонтальные пунктирные линии отмечают полные 95%-е уровни значимости, рассчитанные с помощью суррогатных данных, полученных путем случайного выбора пар сигналов от разных испытуемых. Таким образом, значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0.95 указывают на наличие значимой синхронизации; (д, е) – синхрограммы; (ж, з) – вейвлетные спектры Морле; (и, к) – динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания. Линейное изменение разности фаз на  $\pi$  указывает на фазовую синхронизацию; (л, м) – динамика приращения фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Линией проведена аппроксимация участка разности фаз. (л, м) – динамика разности фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Монотонное линейное изменение разности фаз на  $\Delta\omega\tau$  указывает на фазовую синхронизацию. Вертикальными пунктирными линиями отмечены границы частотного захвата, диагностированные с помощью диаграммы частотного захвата.

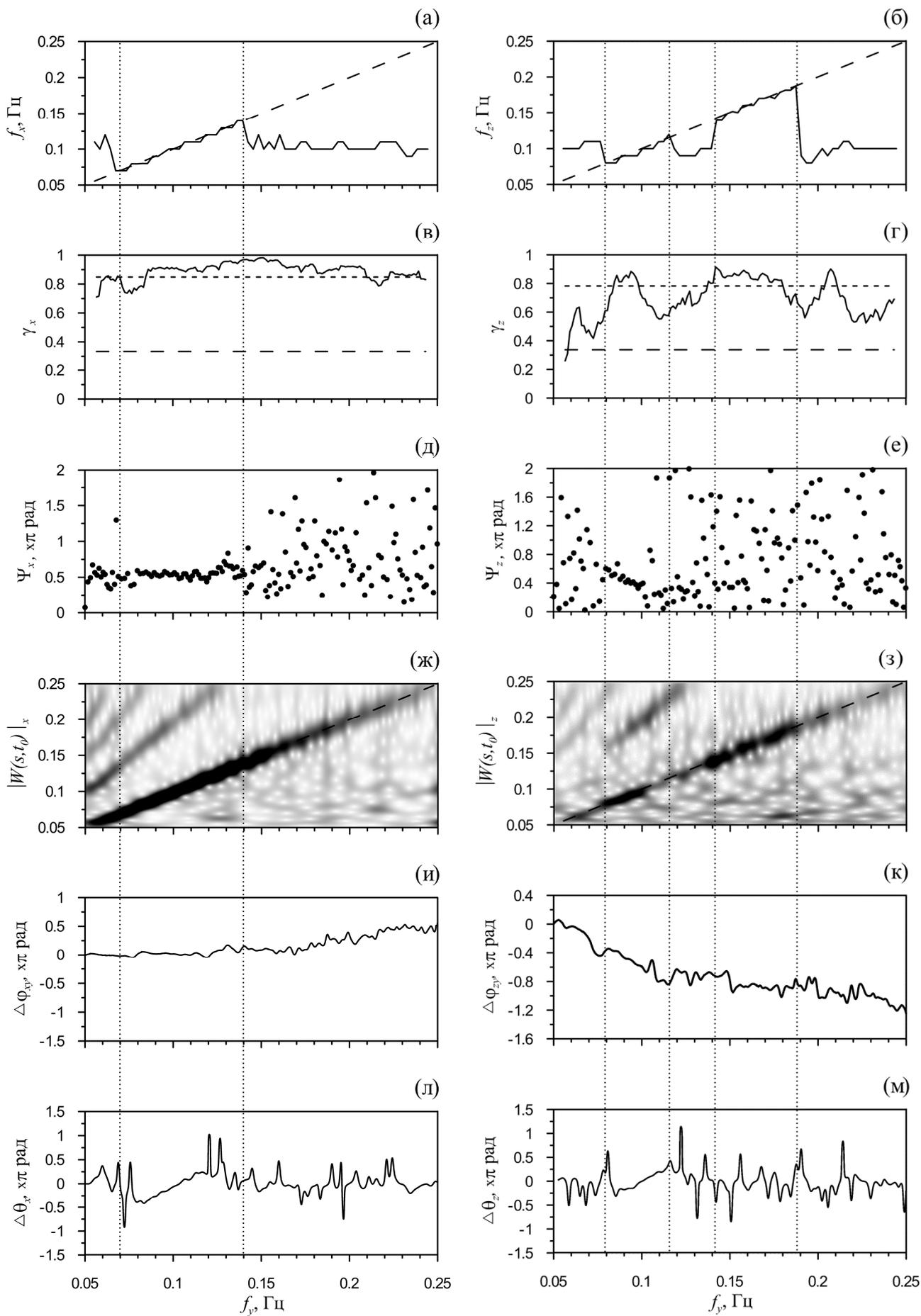


Рис. 2.11. Результаты диагностики синхронизованности в ходе обработки записей испытуемого Б. Левый столбец – результаты применения методов диагностики синхронизованности для сигнала КИГ, правый – для ФПГ. (а, б) – диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи линии изменения частоты внешнего сигнала (диагональная пунктирная линия), соответствуют синхронному поведению. Точечными вертикальными пунктирными линиями отмечены границы частотного захвата; (в, г) – значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Горизонтальные пунктирные линии отмечают полные 95%-е уровни значимости, рассчитанные с помощью суррогатных данных, полученных путем случайного выбора пар сигналов от разных испытуемых. Таким образом, значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0.95 указывают на наличие значимой синхронизации; (д, е) – синхрограммы; (ж, з) – вейвлетные спектры Морле; (и, к) – динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания. Линейное изменение разности фаз на  $\pi$  указывает на фазовую синхронизацию; (л, м) – динамика приращения фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Линией проведена аппроксимация участка разности фаз. (л, м) – динамика разности фаз на постоянном масштабе 0.1 Гц. Монотонное линейное изменение разности фаз на  $\Delta\omega\tau$  указывает на фазовую синхронизацию.

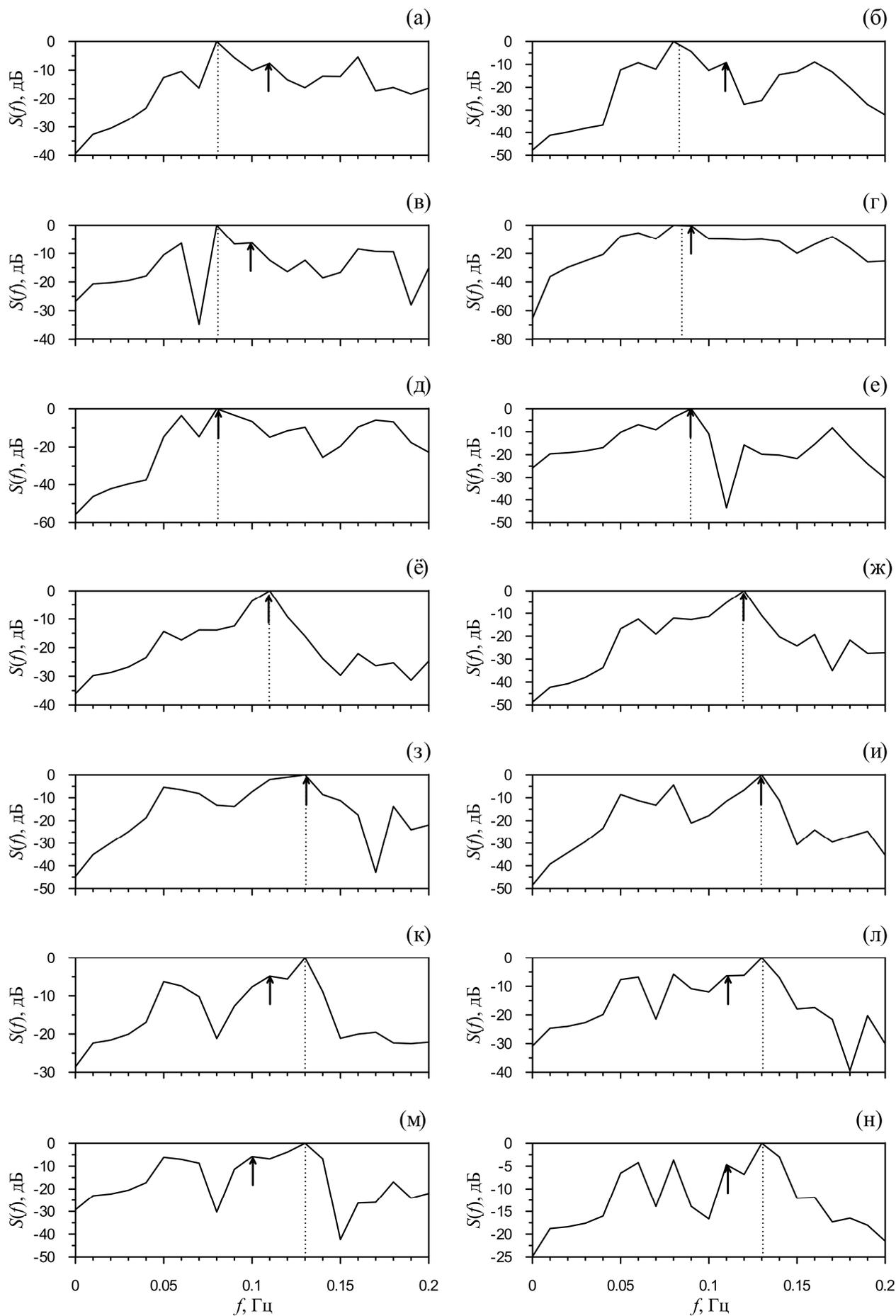


Рис. 2.12. Фурье-спектры КИГ (а) и ФПГ (б) испытуемого А при разных частотах вынужденного дыхания, используемые для построения диаграмм частотного захвата. Левый столбец - Фурье-спектры сигнала КИГ, правый - ФПГ. Пунктирной линией отмечена внешняя частота дыхания, стрелкой - частота исследуемых систем регуляции. (а, б, м, н) - нет синхронизации. (в, г) - подтягивание частот. (д, е, ё, ж, з, и) - частотный захват. (к, л) - срыв частот.

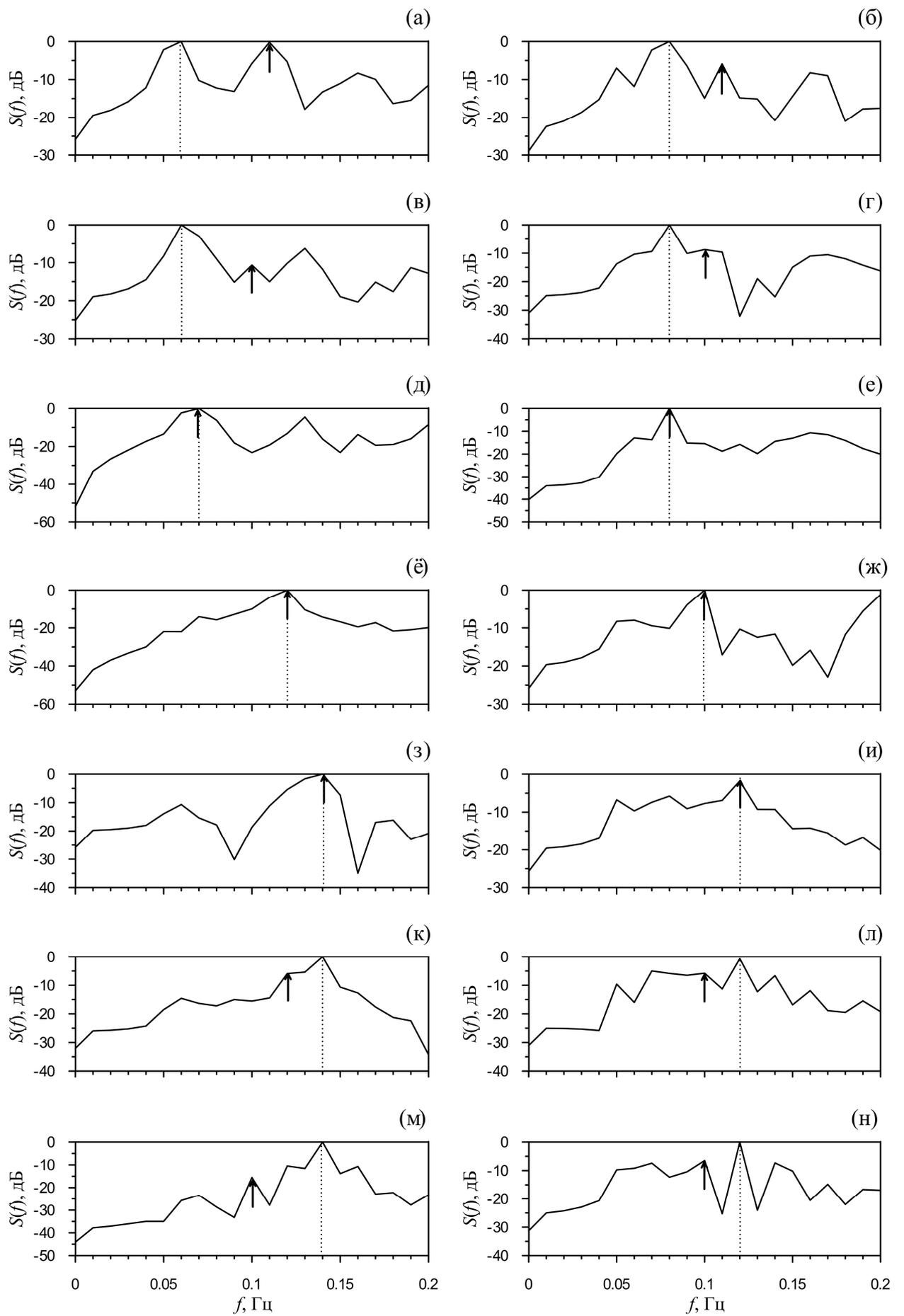


Рис. 2.13. Фурье-спектры КИГ (а) и ФПГ (б) испытуемого Б при разных частотах вынужденного дыхания, используемые для построения диаграмм частотного захвата. Левый столбец - Фурье-спектры сигнала КИГ, правый – ФПГ. Пунктирной линией отмечена внешняя частота дыхания, стрелкой - частота исследуемых систем регуляции. (а, б, м, н) - нет синхронизации. (в, г) - подтягивание частот. (д, е, ё, ж, з, и) - частотный захват. (к, л) - срыв частот.

На рисунке 2.10(д, е) и 2.11(д, е) приведены синхрограммы  $\psi_{xy}$  и  $\psi_{zy}$ , позволяющие проводить попарный анализ сигналов КИГ и ФПГ с сигналом дыхания для испытуемых А и Б.

На рисунке 2.10(ж, з) и 2.11(ж, з) приведены вейвлетные спектры  $|W(s, t_0)|_x$  и  $|W(s, t_0)|_z$  временных рядов КИГ и ФПГ при дыхании с линейно меняющейся частотой для испытуемых А и Б.

На рисунке 2.10(и, к) и 2.11(и, к) представлены зависимости разностей фаз  $\Delta\varphi_{xy}$  и  $\Delta\varphi_{xz}$  между сигналом дыхания и временными масштабами, соответствующими этому сигналу дыхания, в ряде КИГ и ФПГ для испытуемого А и Б. Фазы исследуемых сигналов выделялись вдоль штриховой линии на рисунке 2.10(ж, з) и 2.11(ж, з). В соответствии с методикой [28] участкам фазового захвата должны соответствовать участки линейного падения разности фаз.

На рисунке 2.10(л, м) и 2.11(л, м) представлены реализации приращений фаз  $\Delta\theta_{xy}$  и  $\Delta\theta_{xz}$ , оцененные по унивариантным временным рядам 0.1-Гц КИГ и 0.1-Гц ФПГ. Фазы выделялись вдоль постоянного масштаба, соответствующего частоте автономных колебаний 0.1 Гц. Участкам фазового захвата должны соответствовать участки, в которых разность фаз стабилизируется и монотонно изменяется на величину  $\Delta\omega\tau$ , в соответствии с работой [28].

Получение количественных оценок границ областей фазового захвата с помощью синхрограмм, анализа вейвлетного спектра, динамики разностей фаз постоянного и переменного временных масштабов вейвлетного спектра мощности затруднительно, поэтому, количественное сопоставление длительностей интервалов, на которых была диагностирована синхронизация, проводилось в ходе анализа результатов, полученных методами построения диаграмм частотного захвата и с помощью расчета коэффициента фазовой когерентности. Остальные методы использовались для качественного сопоставления результатов.

Метод оценки диаграмм частотного захвата позволил идентифицировать синхронизацию контура симпатической регуляции ЧСС для испытуемого А на частотах 0.08-0.13 Гц (260-600 секунд) (рис. 2.10(а)) и для испытуемого Б на частотах 0.07-0.14 Гц (130-650 секунд) (рис. 2.11(а)). Границы частотного захвата сигнала ФПГ для испытуемого А на частотах 0.08-0.13 Гц (190-630 секунд) (рис. 2.10(б)) и Б на частотах 0.08-0.12 Гц (240-490 секунд), 0.14-0.19 Гц (694-1031 секунд) (рис. 2.11(б)).

Из рисунка 2.10 и 2.11 видно, что метод оценки коэффициента фазовой когерентности позволил идентифицировать частотный захват контура симпатической регуляции ЧСС для испытуемого А в узких полосах около 0.1 Гц (360-380 секунд), и около 0.11 Гц (480-500 секунд) (рис. 2.10(в)) и для испытуемого Б на частотах 0.08-0.21 Гц (260-1200 секунд), 0.22-0.24 Гц (1290-1430 секунд) (рис. 2.11(в)). Границы частотного захвата системы ФПГ для испытуемого А на частотах 0.08-0.15 Гц (250-760 секунд) (рис. 2.10(г)) и для испытуемого Б на частотах 0.08-0.10 Гц (260-360 секунд), 0.14-0.18 Гц (660-980 секунд), 0.20-0.21 Гц (1150-1210 секунд) (рис. 2.11(г)).

При детальном анализе рисунков 2.10(д, е) и 2.11(д, е) можно отметить, что интервалы синхронизации, диагностируемые с помощью расчета синхрограмм, уже, чем при использовании методов спектрального оценивания. Это объясняется необходимостью осуществлять фильтрацию сигналов для построения синхрограмм в более узкой полосе частот (0.07-0.13 Гц), чем для других методов. Поэтому, анализ синхрограмм здесь может использоваться для качественного сопоставления областей фазового захвата исследуемых подсистем регуляции и диагностики их сдвига друг относительно друга.

Была сделана качественная оценка длительностей интервалов фазового захвата (рис. 2.10(д, е) и 2.11(д, е)). Синхрограммы диагностируют участки фазового захвата сигналов как контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, так и контура симпатической регуляции ЧСС длительностью десятки характерных периодов. При этом для испытуемого Б

длительность интервала синхронизации в КИГ больше, чем в ФПГ. Для испытуемого А длительность интервала синхронизации в КИГ меньше, чем в ФПГ.

На вейвлет-спектрах на рисунке 2.10(ж, з) и 2.11(ж, з) отчетливо видны высшие гармоники дыхания. Области высоких значений на вейвлет-спектрах качественно соответствуют интервалам захвата фаз и частот, диагностированным другими методами.

На панелях 2.10(к) и 2.11(к) наблюдаются участки линейного падения разности фаз, соответствующие областям фазового захвата, согласно работе [28]. На панелях 2.10(и) и 2.11(и) таких участков выявить не удалось.

На рисунке 2.10(л, м) и 2.11(л, м) наблюдаются участки, соответствующие фазовому захвату, на которых разность фаз линейно изменяется примерно на  $\Delta\omega\tau$ , в соответствии с работой [27].

Количественный анализ результатов включал исследование длительностей интервалов, на которых был диагностирован захват фаз и частот методами диаграмм частотного захвата  $f_x(f_y)$  и оценкой коэффициента  $\gamma$ .

Суммарные длительности интервалов, идентифицируемых как захват частот с помощью метода диаграмм частот -  $d_1$ , и суммарные длительности интервалов, превышающие 95% уровень значимости, полученный в результате приготовления суррогатных реализаций от несвязанных временных рядов исследуемых систем и дыхания -  $d_2$ , приведены в таблице 2.1.

Интервалы частотного и фазового захвата, приведенные в таблице 2.1 в столбцах 2 и 4, представляют собой расстояние в единицах частоты внешнего воздействия между началом первого диагностированного участка синхронизации и концом последнего. Абсолютная длительность интервалов синхронизации, приведенная в таблице 2.1 в столбцах 3 и 5, является

суммарной длительностью интервалов, лежащих внутри соответствующего диапазона частот, на которых было выявлено наличие синхронизации.

С помощью построения диаграмм была диагностирована длительность участков частотного захвата: длительность интервалов захвата сигнала КИГ составляла от 20 до 520 секунд, в среднем  $258 \pm 116$  секунд, а интервалов захвата ФПГ – от 10 до 480 секунд, в среднем –  $266 \pm 101$  секунд.

Таблица 2.1. Результаты диагностики синхронизованности для 25 исследованных испытуемых.

–№.	Интервал захвата RR, Гц	$d_1, с$	Интервал захвата ФПГ, Гц	$d_2, с$
А	0.08-0.13	340	0.08-0.13	439
	0.10-0.12	40	0.08-0.15	510
Б	0.07-0.14	520	0.08-0.19	587
	0.08-0.24	1080	0.08-0.21	480
В	0.07-0.24	1260	0.08-0.19	540
	0.06-0.24	730	0.06-0.08	150
Г	0.06-0.13	383	0.09-0.15	248
	0.06-0.16	610	0.12-0.20	520
Д	0.07-0.13	405	0.11-0.14	162
	-	-	-	-
Е	0.07-0.13	405	0.07-0.13	450
	-	-	-	-
Ё	0.06-0.11	315	0.05-0.11	423
	0.08-0.14	250	0.06-0.17	840
Ж	0.09-0.15	470	-	-
	0.12-0.19	390	0.07-0.14	460
З	0.09-0.16	562	0.08-0.15	473
	0.07-0.11	280	-	-
И	0.09-0.18	675	0.08-0.14	472
	0.13-0.24	291	-	-
К	-	-	-	-
	0.14-0.23	100	-	-
Л	0.06-0.13	383	0.09-0.15	247
	-	-	-	-
М	0.08-0.21	990	0.09-0.18	584
	0.13-0.15	160	0.12-0.24	450
Н	-	-	-	-
	0.13-0.19	250	0.06-0.15	400
О	-	-	-	-
	-	-	-	-
П	-	-	-	-
	0.06-0.18	730	0.06-0.16	570
Р	-	-	-	-
	-	-	-	-
С	0.07-0.12	383	0.10-0.12	135
	-	-	-	-
Т	-	-	-	-
	-	-	-	-
У	0.07-0.12	337	0.08-0.12	248
	0.14-0.17	120	0.13-0.16	160
Ф	0.08-0.12	293	0.08-0.12	243
	-	-	-	-
К	0.08-0.16	600	0.10-0.16	500
	0.15-0.16	30	0.06-0.06	20
Ц	0.08-0.12	320	0.08-0.19	720
	0.07-0.16	680	0.06-0.19	640
Ч	0.07-0.14	550	0.07-0.15	600
	0.07-0.17	480	0.06-0.18	270
Ш	0.07-0.17	650	0.08-0.16	600
	0.09-0.11	200	-	-

В ходе расчета меры  $\gamma$  для некоторых записей значения коэффициентов оказывались незначимыми для всех окон. В этом случае, в соответствующей графе таблицы ставился прочерк. Для записей, демонстрирующих значимые значения коэффициента фазовой когерентности  $\gamma$ , суммарная длительность интервалов фазового захвата сигнала КИГ составляла от 30 до 1080 секунд, в среднем  $378 \pm 296$  секунд, при этом максимальная длительность непрерывного интервала фазового захвата составила 940 секунд, а интервалов захвата ФПГ – от 20 до 840 секунд, в среднем  $421 \pm 223$  секунды, при этом максимальная длительность непрерывного интервала фазового захвата составила 840 секунд.

Нужно отметить, что незначимый результат говорит не об отсутствии синхронизации, а о том, что в ходе анализа конкретных экспериментальных реализаций конкретными методами на выбранном уровне значимости нельзя сделать достоверного вывода о наличии синхронизации.

Из таблицы 2.1 видно, что при анализе диаграмм частотного захвата 14 записей продемонстрировали более длинные интервалы синхронизации в КИГ и 11 в ФПГ, а при использовании метода, основанного на расчете коэффициента  $\gamma$  с контролем значимости, соотношение составило: 13 и 6 записей, соответственно (при этом результаты для 7 записей оказались незначимы). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что в ряде случаев интервалы захвата контура симпатической регуляции ЧСС шире, чем контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов.

Для статистического анализа полученных результатов были оценены разности длин интервалов синхронизации  $\Delta d = d_1 - d_2$ . Результаты представлены на рисунке 2.14. Горизонтальные пунктирные линии отмечают удвоенное стандартное отклонение. Видно, что для обоих методов наблюдаются ситуации, когда  $\Delta d$  превышает удвоенное стандартное

отклонение. В предположении нормальности распределения величин  $\Delta d$ , эти отклонения не могут быть объяснены случайными флуктуациями.

Таким образом для испытуемого Р метод  $f(f_x)$  и для испытуемого В метод  $\gamma$  демонстрируют, что длительность интервала синхронизации дыханием контура симпатической регуляции ЧСС значимо превышает (с вероятностью 0.95) такой для контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Для испытуемого О интервал синхронизации дыханием контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов значимо шире контура симпатической регуляции ЧСС.

Как отмечалось, другие используемые методы позволили сопоставить особенности синхронизации исследуемых систем качественно.

Анализ синхрограмм демонстрирует наличие интервалов синхронизации обеих исследуемых регуляторных систем сигналом дыхания, длительностью десятки и сотни секунд для всех испытуемых. По 12 записям можно сделать вывод о том, что ширина интервала захвата в контуре симпатической регуляции ЧСС шире, чем в контуре барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, по 6 записям можно сделать обратный вывод и в 7 случаях длины диагностируемых интервалов близки.

Качественная оценка фазового захвата с помощью расчета  $\Delta\varphi$  дает следующие результаты. По 3 записям можно сделать вывод о том, что ширина интервала захвата в контуре симпатической регуляции ЧСС шире, чем в контуре барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, в 3 записях длительность участков была одинакова. В остальных случаях диагностировать интервалы синхронизации одновременно в контурах симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов не удалось.

Анализ  $\Delta\theta$  демонстрирует наличие интервалов синхронизации обеих исследуемых регуляторных систем сигналом дыхания, длительностью десятки и сотни секунд для всех испытуемых. По 13 записям можно сделать

вывод о том, что ширина интервала захвата в контуре симпатической регуляции ЧСС шире, чем в контуре барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, по 8 записям можно сделать обратный вывод, и в 4 случаях длины диагностируемых интервалов близки.

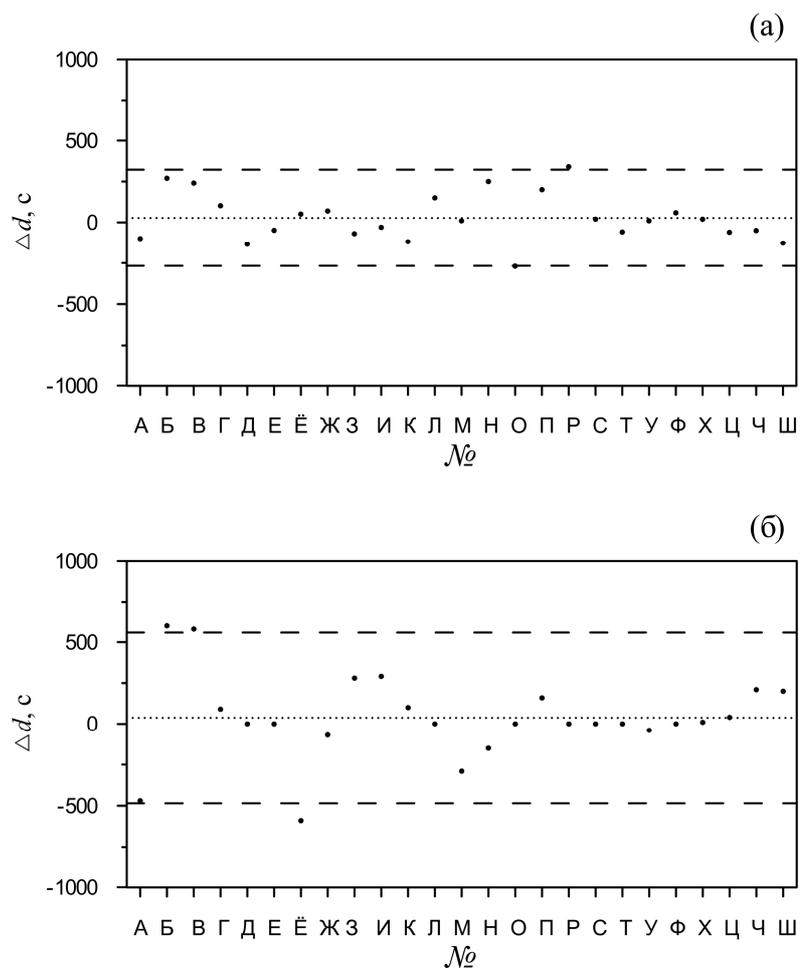


Рис. 2.14. Результаты статистического анализа длительностей участков частотного и фазового захвата. (а, б, точки) – разности суммарной длительности интервалов синхронизации дыханием КИГ и ФПГ для всех испытуемых, оцененные с помощью методов диаграммы частотного захвата и оценки коэффициента фазовой когерентности, соответственно; (короткий пунктир) – среднее значение; (длинный пунктир) – удвоенное стандартное отклонение.

#### 2.5.4. Выводы

Анализируемые сигналы сложных систем биологической природы являются существенно нестационарными широкополосными и принципиально подвержены шумам и искажениям в канале измерения. Имеющаяся априорная информация об устройстве и особенностях динамики исследуемых систем не является полной и допускает различные трактовки и альтернативные модельные представления.

В связи с этим результаты, полученные в ходе проведенных экспериментальных исследований, не позволяют получить такого хорошего количественного соответствия, которое продемонстрировали результаты численных и радиофизических экспериментов. Однако использование комбинации нескольких известных методов анализа и статистическая обработка данных позволяют сделать ряд важных выводов.

В ходе проведенных исследований удалось выявить, что в экспериментах с дыханием, частота которого линейно менялась во времени, контуры симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов демонстрируют участки захвата фаз и частот колебаний длительностью до 100 и более характерных периодов. При этом такая динамика ритмов контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, выделяемых из сигнала ФПГ, выявлена впервые.

Качественный и количественный анализ показал, что интервалы синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов смещены относительно друг друга во времени и в ряде случаев длительность таких интервалов для контура симпатической регуляции ЧСС значительно превышает таковую для контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Такие результаты не могут быть объяснены в рамках гипотезы о том, что ритмы с характерными частотами около 0.1 Гц, наблюдаемые в сигналах контура симпатической регуляции ЧСС являются пассивным проведением сигналов автоколебательного контура барорефлекторной регуляции тонуса

артериальных сосудов. Это свидетельствует в пользу гипотезы о том, что контуры симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов могут рассматриваться как независимые взаимодействующие автогенераторы, каждый из которых находится под воздействием процесса дыхания, подкрепляя результаты ряда известных экспериментальных исследований [38,39].

В ходе проведенных исследований оказалось, что в ряде случаев используемые методы диагностики демонстрируют количественно разные результаты. Это можно объяснить сложностью динамики исследуемых систем и особенностями работы используемых методов с сигналами конкретных систем биологической природы. Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что за время проведения эксперимента, используемые методы выявляют длительные участки захвата фаз и частот колебаний. Вместе с тем, например, высокие значимые значения коэффициента  $\gamma$  на некоторых временных интервалах могут быть обусловлены наличием сильной связи между воздействующей системой и неавтономным генератором, не приводящей, однако, к захвату фаз и частот. В ряде случаев наблюдались признаки линейного смешивания сигналов в измерительном канале - просачивания. Несмотря на такие особенности анализируемых данных биологической природы, проведенный статистический анализ позволяет считать представленные выше выводы достоверными.

## **2.6. Результаты и выводы**

1. В ходе численного моделирования с использованием эталонного неавтономного автогенератора Ван дер Поля и в радиофизическом эксперименте при анализе реализаций неавтономного генератора с запаздывающей обратной связью, имеющего схожую структуру с контуром барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, впервые проведена диагностика фазового и частотного захвата в активном эксперименте при воздействии на генератор сигналом, линейно

модулированным по частоте. Показано, что методы построения диаграммы частотного захвата, расчета синхрограммы, оценки коэффициента фазовой когерентности, наблюдения динамики разностей фаз временных масштабов вейвлетного спектра мощности, соответствующих основной частоте и частоте воздействующего сигнала, способны диагностировать захват фаз и частот колебаний, дают близкие результаты, соответствующие известным ранее теоретическим и численным результатам. Перечисленные разнородные и имеющие разные преимущества и границы применимости методы анализа дают близкие результаты при использовании в активном эксперименте, дизайн которого воспроизводит дизайн натуральных экспериментальных исследований. Полученный результат позволяет использовать сопоставляемые методы параллельно для диагностики синхронизации в активном эксперименте по данным медицинской природы для повышения достоверности результатов.

2. Были проведены натурные эксперименты с линейно нарастающей частотой дыхания здоровых испытуемых. В ходе анализа таких экспериментальных сигналов впервые выявлены длительные интервалы захвата сигналом дыхания частоты и фазы сигналов контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, выделяемых из пальцевой ФПГ. Длительность таких интервалов составила от 20 до 840 секунд (среднее значение и стандартное отклонение:  $428 \pm 193$  секунд).

3. Проведено количественное и качественное сопоставление длительностей и взаимного расположения интервалов фазового и частотного захвата сигналом дыхания 0.1-Гц контура симпатической регуляции ЧСС и контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов для экспериментального ансамбля записей из 25 испытуемых. Качественный анализ взаимодействия указывает на то, что есть сложное нелинейное взаимодействие дыхания с каждой из систем, приводящее к фазовому и частотному захвату. Причем более половины испытуемых демонстрирует более длинные интервалы захвата дыханием контура симпатической

регуляции ЧСС, чем контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов.

4. Результаты, полученные в ходе анализа данных биологической природы, свидетельствуют в пользу того, что контуры симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов могут рассматриваться как независимые взаимодействующие автогенераторы, каждый из которых находится под воздействием процесса дыхания, подкрепляя результаты ряда известных экспериментальных исследований.

## ГЛАВА 3.

### РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ МЕЖДУ КОНТУРАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ СПОНТАННОМ ДЫХАНИИ

#### 3.1. Введение

В данной главе диссертации развиваются методы диагностики фазовой синхронизации между контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов при спонтанном дыхании.

В обзоре, представленном в 1 главе диссертационной работы, отмечается значительный интерес к изучению динамики контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Целый ряд работ свидетельствует в пользу высокой информативности сигналов этих контуров при решении задач медицинской диагностики [4].

В работах [45–51] показано наличие взаимодействия между этими регуляторными контурами. Результаты, полученные в известных экспериментальных работах, подтверждаемые выводами главы 2 диссертационной работы, указывают на то, что исследуемые контуры вегетативной регуляции могут рассматриваться как две взаимодействующие автоколебательные системы, имеющие близкие собственные периоды автоколебаний (около 10 секунд).

Однако неизвестны работы, посвященные детальному анализу взаимодействия между исследуемыми регуляторными контурами в неинвазивных исследованиях при спонтанном дыхании. Это можно объяснить тем, что сигналы таких систем существенно нестационарные, нелинейные и зашумленные, и для исследования их взаимодействия необходимо разрабатывать специализированные методы, ориентированные на конкретные исследуемые контуры.

Кроме того, внедрение методов медицинской диагностики, основанных на анализе синхронизованности исследуемых контуров регуляции и создание в перспективе специализированных аппаратных и программных систем, требует разработки специализированных модификаций методов диагностики фазовой синхронизации, ориентированных на реализацию в реальном времени. На решение таких задач были направлены исследования, результаты которых представлены в данной главе диссертации.

В третьем разделе предложен метод диагностики границ участков фазовой синхронизации по реализации мгновенной разности фаз контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов.

В четвертом разделе работоспособность метода продемонстрирована в численном эксперименте при обработке временных реализаций эталонных автогенераторов в присутствии шума.

В пятом разделе данной главы представлен комплексный метод диагностики фазовой синхронизации между сложными нелинейными колебательными контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, ориентированный на анализ коротких зашумленных временных рядов КИГ и ФПГ и учитывающий нестационарный характер динамики исследуемых контуров. Предложенный метод включает этапы выделения сигналов и фаз исследуемых контуров регуляции из экспериментальных временных рядов ЭКГ и ФПГ и позволяет осуществлять интегральную оценку степени синхронизации исследуемых контуров с помощью расчета численного индекса - суммарного процента фазовой синхронизации, представляющего собой относительное время синхронного поведения систем.

Характерные частоты колебаний исследуемых контуров регуляции достаточно близки [51]. Поэтому важной проблемой является различение фазового захвата, обусловленного особенностями нелинейного взаимодействия исследуемых автоколебательных контуров, от синхронизма,

который может быть обусловлен случайным совпадением мгновенных частот колебаний даже в случае отсутствия взаимодействия между системами. Поэтому расчет показателей синхронизации было предложено сопровождать контролем статистической значимости рассчитываемого индекса. Эта проблема подробно рассмотрена в шестом разделе.

В седьмом разделе представлены результаты исследований, в ходе которых были выбраны значения свободных параметров метода, обеспечивающие его высокую чувствительность.

В восьмом разделе представлены результаты применения предложенного метода для исследования синхронизации по сигналам здоровых испытуемых и пациентов, страдающих патологиями ССС.

Предложенный в пятом разделе метод включает некоторые этапы предобработки и анализа сигналов, в частности, основанные на преобразовании Фурье и преобразовании Гильберта, требующие наличия всей экспериментальной временной реализации. Такие особенности принципиально не позволяют реализовать его для работы в реальном времени. При этом только разработка подхода, позволяющего диагностировать синхронизованность исследуемых систем по их нестационарным временным реализациям в реальном времени, открывает принципиальную возможность создания устройств для длительного мониторинга режимов работы исследуемых систем. Создание таких методов и в перспективе реализующих эти методы аппаратно-программных комплексов в виде компактных носимых устройств с микропроцессорным управлением и специализированного программного обеспечения к ним очень важно, в частности, для получения качественно новых результатов в области медицинской диагностики. Разработанная методика, позволяющая проводить диагностику синхронизации по единственной реализации ФПГ в реальном времени, представлена в девятом разделе.

Глава заканчивается выводами, представленными в разделе десять.

### **3.2. Известные методы расчета суммарного процента фазовой синхронизации**

Сигналы исследуемых контуров регуляции отличаются значительной нестационарностью. Показано, что для исследуемых регуляторных контуров характерно поведение с чередованием интервалов фазовой синхронизации длительностью десятки секунд и несинхронного поведения. Для диагностики границ участков фазовой синхронизации по таким сильно нестационарным данным необходимо разработать специализированные методы диагностики границ интервалов фазовой синхронизации. Ранее были предложены два таких метода [151,152].

Один из предложенных ранее методов был основан на оценке производной реализации разности мгновенных фаз. Такая производная имеет смысл оценки расстройки мгновенных частот колебаний двух исследуемых систем. Для реализации разности фаз проводилась оценка производной методом конечных разностей, как разницы между двумя соседними значениями разности фаз нормированной на шаг выборки. Затем проводилось выявление участков реализации разности фаз, на которых значения производной находились в диапазоне  $[-d, d]$ . Если на таком участке модуль среднего значения производной оказывался меньше параметра  $r$  и длительность такого участка была более  $l$ , то участок считался интервалом фазового захвата [151,152].

Потенциальным преимуществом такого подхода является высокое временное разрешение. Однако возможности такой методики оказались крайне ограниченными в силу высокой чувствительности методики к шумам экспериментальных данных. Дело в том, что экспериментальные данные биологической природы, в частности сигналы исследуемых контуров регуляции, сильно подвержены влиянию шумов различной природы. При этом оценка производной по зашумленным сигналам методом конечной разности является наихудшим способом оценки, так как такой способ дифференцирования усиливает высокочастотные шумы, затрудняя анализ и

даже делая его невозможным.

Второй метод автоматического определения участков фазовой синхронизации был основан на подсчете значений локального среднего и дисперсии разности фаз в окне длительностью  $k$  секунд. Если на каком-либо участке локальное среднее значение изменяется на величину, меньшую чем  $r$ , и дисперсия на этом участке меньше фиксированного значения  $d$ , то при длительности участка больше  $l$  секунд, считается, что это участок фазовой синхронизации [151,152].

С помощью данного метода удалось получить ряд полезных результатов [151,152]. Однако, метод обладает невысокой чувствительностью и временным разрешением, что отмечалось самими авторами. Кроме того, метод имеет четыре свободных параметра, выбор которых из априорных соображений затруднителен, что существенно усложняет использование данного подхода для анализа экспериментальных данных.

### **3.3. Предложенный метод диагностики интервалов фазовой синхронизации**

Согласно определению (2.1), при наличии фазовой синхронизации зависимость разности фаз от времени  $\Delta\varphi(t)$  колеблется около некоторого постоянного значения. Области синхронизации между исследуемыми ритмами могут быть диагностированы по графику  $\Delta\varphi(t)$  как области, на которых относительная фаза колеблется около некоторого постоянного значения [20].

Для автоматизации процедуры поиска участков синхронизации порядка 1:1 исследуемых колебательных процессов  $x(t)$  и  $y(t)$  разработан алгоритм, основанный на линейной аппроксимации мгновенной разности фаз  $\Delta\varphi(t) = \varphi_x(t) - \varphi_y(t)$  в скользящем окне. Иллюстрация работы предложенного метода поиска областей синхронизации колебаний представлена на рисунке 3.1. Метод состоит в следующем. В окне, имеющем

ширину  $b$ , с помощью метода наименьших квадратов проводится линейная аппроксимация зависимости  $\Delta\varphi(t)$ . В результате, для момента времени  $t_i$ , соответствующего середине окна, получаем угловой коэффициент наклона аппроксимирующей прямой  $\alpha_i$ . Сдвигая окно на одну точку вдоль временной реализации  $\Delta\varphi(t)$ , вычисляем угол наклона  $\alpha_{i+1}$  для момента времени  $t_{i+1}$  и т.д. Областям фазовой синхронизации, на которых зависимость  $\Delta\varphi(t)$  имеет почти горизонтальный вид, должны соответствовать участки с малым значением  $\alpha$ . Введем пороговое значение коэффициента наклона  $\alpha$ , равное  $\pm a$ , полагая, что синхронизация колебаний возможна лишь при  $|\alpha| \leq |a|$ . Вторым необходимым условием синхронизации является достаточно большая протяженность непрерывной области, на которой выполняется  $|\alpha| \leq |a|$ . Длительность такого интервала должна быть не менее величины  $l$ . При описанном подходе конечная ширина скользящего окна не позволяет исследовать синхронизацию на начальном участке сигнала разности фаз протяженности  $b/2$  и конечном участке той же длины. Однако использование полиномиального сглаживания для идентификации пологих участков позитивно сказывается при борьбе с влиянием на результат диагностики шумов различной природы.

Для количественной оценки фазовой синхронизованности по реализации разности фаз  $\Delta\varphi(t)$  конечной длины подсчитывается численный индекс - суммарный процент фазовой синхронизации  $S$ . Он вычисляется как длительность всех областей синхронизации и выражается в процентах от длительности всей записи.

Предложенный в разделе метод реализован в виде прикладного программного обеспечения, предназначенного для постобработки коротких 10 минутных записей ФПГ и ЭКГ испытуемых [153].

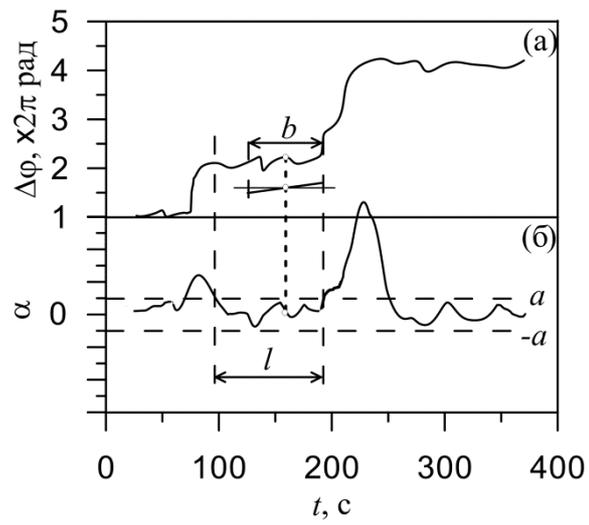


Рис. 3.1. Иллюстрация процедуры автоматического поиска областей синхронизации колебаний: а - линейная аппроксимация зависимости  $\Delta\varphi(t)$  в скользящем окне; б – угол наклона аппроксимирующей прямой.

### 3.4. Численное моделирование

Предложенный метод диагностики интервалов фазовой синхронизации перед применением к анализу экспериментальных данных биологической природы был протестирован на модельной системе неавтономного генератора Ван дер Поля [18]:

$$\ddot{x} - (\lambda - x^2)\dot{x} + \omega_1^2 x = ky \quad (3.1)$$

$$y = \sin(\omega_2 t), \quad (3.2)$$

где  $\lambda$  - параметр нелинейности,  $\omega_1$  и  $\omega_2$  - собственные частоты первого и второго генераторов,  $k$  - коэффициент связи. На временные реализации  $x(t)$  и  $y(t)$  действовали измерительные независимые гауссовские некоррелированные шумы  $\xi$  и  $\nu$ , соответственно. Среднеквадратичное отклонение шумов составляло 5% от среднеквадратичного отклонения соответствующих реализаций без шума. Временные реализации переменных  $x(t)$  и  $y(t)$  систем (3.1) и (3.2) получены численно при  $\omega_1 = 0.1$  Гц,  $\omega_2 = 0.095$  Гц. В момент времени 140 секунд коэффициент связи  $k$  изменился с 0.05 до 0.3, что соответствует переходу из несинхронного режима в синхронный [18].

На рисунке 3.2 построена нормированная на  $2\pi$  разность фаз  $\Delta\varphi(t) = \varphi_x(t) - \varphi_y(t)$ , где  $\varphi_x(t)$  и  $\varphi_y(t)$  - мгновенные фазы первого и второго генераторов, соответственно. Вертикальный пунктир соответствует моменту изменения коэффициента связи (рис. 3.2), после которого наступает синхронизация генераторов, и разность мгновенных фаз  $\Delta\varphi(t)$  колеблется около постоянного значения. Момент переключения значения параметра связи априорно известен. Для временной реализации длительностью 600 секунд (типичная длительность экспериментальной записи), суммарный процент фазовой синхронизации составляет  $S = 76.7\%$ .

Для проверки предложенной методики, суммарный процент фазовой синхронизации для данного численного примера был рассчитан по зашумленным реализациям неавтономного Ван дер Поля при параметре

$l = 16$  с,  $|a| = 0.01$ ,  $b = 13$  секунд. При таких значениях параметров суммарный процент составил значение  $S = 76.6\%$ . Проведенное численное моделирование с исследованием синхронизации двух взаимодействующих генераторов Ван дер Поля, находящихся под воздействием динамических шумов, также продемонстрировало работоспособность предложенной методики [18].

Таким образом, предложенная методика продемонстрировала удовлетворительную точность и перспективность использования для расчета суммарного процента фазовой синхронизации сигналов систем биологической природы исследуемых контуров регуляции.

### **3.5. Методика анализа синхронизованности исследуемых контуров регуляции по экспериментальным записям сердечно-сосудистой системы**

Экспериментальные записи включали одновременно зарегистрированные при спонтанном дыхании сигналы ФПГ и ЭКГ длительностью 10 минут. Из ЭКГ выделялся сигнал КИГ. Методика регистрации и предварительной обработки экспериментальных данных подробно приведена в разделе 1.4 диссертационной работы.

Как отмечено в 1 главе, активность контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов проявляется в так называемом LF-частотном диапазоне. Данный диапазон частот отмечен серым цветом на рис. 3.3, где представлены типичные спектры мощности сигналов здорового испытуемого, построенные в соответствии с методическими рекомендациями [3, 4]. Сигналы, отражающие активность исследуемых контуров регуляции, были выделены из КИГ и ФПГ полосовой фильтрацией в LF-диапазоне.

Для исследования фазовой синхронизации рассматриваемых колебательных процессов с помощью преобразования Гильберта выделены мгновенные фазы сигналов.

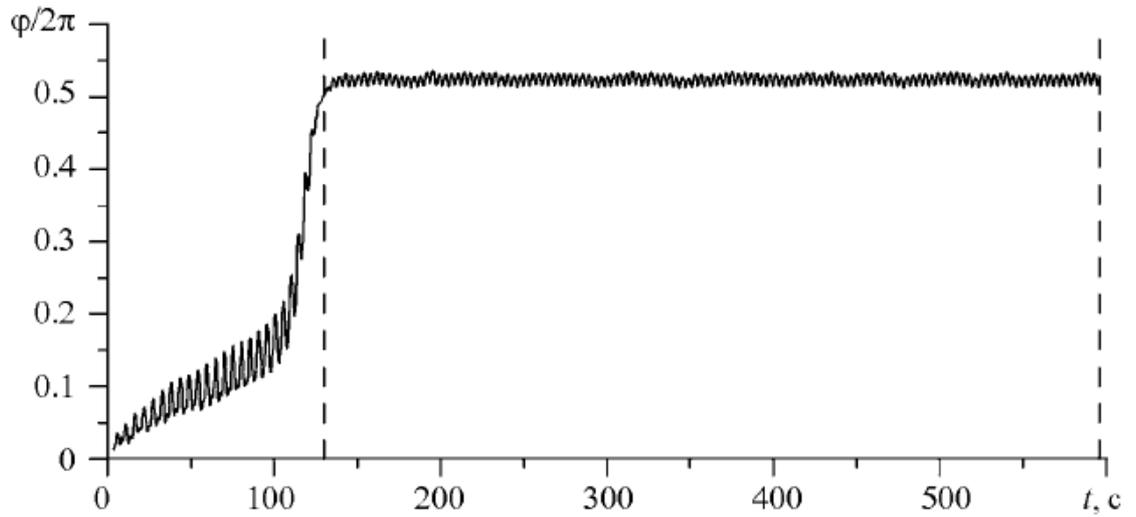


Рис. 3.2. Исследование синхронизации неавтономного генератора Ван дер Поля и воздействующего гармонического сигнала с переключением коэффициента связи. Представлена разность фаз сигналов  $x(t)$  (3.1) и  $y(t)$  (3.2). В момент времени, отмеченный вертикальным пунктиром коэффициент связи скачком увеличивается, обеспечивая переход системы в режим фазовой синхронизации.

На рисунке 3.6(а) приведены нормированные на  $2\pi$  мгновенная фаза  $\varphi_x$  медленных колебаний контура симпатической регуляции ЧСС и мгновенная фаза  $\varphi_y$  контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов для одного из здоровых испытуемых. На рисунке 3.6(б) построена нормированная на  $2\pi$  типичная разность мгновенных фаз  $\Delta\varphi(t)$ , называемая также относительной фазой [134]. Серым цветом на рисунке 3.6(в) отмечены области, на которых относительная фаза  $\Delta\varphi(t)$  колеблется около некоторого постоянного значения, соответствующие участкам фазовой синхронизации.

На рисунке 3.4(а) представлены типичные проекции фазовых портретов исследуемых контуров в координатах. Важно отметить, что достаточно типична ситуация, когда в силу сложности динамики исследуемых регуляторных контуров на таких проекциях затруднительно четко выделить центр вращения для введения мгновенной фазы. Вместе с тем, существенное уменьшение полосы пропускания фильтра при выделении из экспериментальных данных сигналов исследуемых регуляторных контуров для улучшения определения мгновенных фаз нежелательно, так как полоса пропускания фильтра определяется априорными физиологическими данными о полосе исследуемых систем. Проблема с плохой определенностью мгновенной фазы достаточно типична при исследовании систем биологической природы и не имеет универсального решения [14,19,20,44]. Разумной тактикой повышения достоверности результатов исследования в таких условиях является контроль статистической значимости результатов, обсуждаемый в следующем разделе.

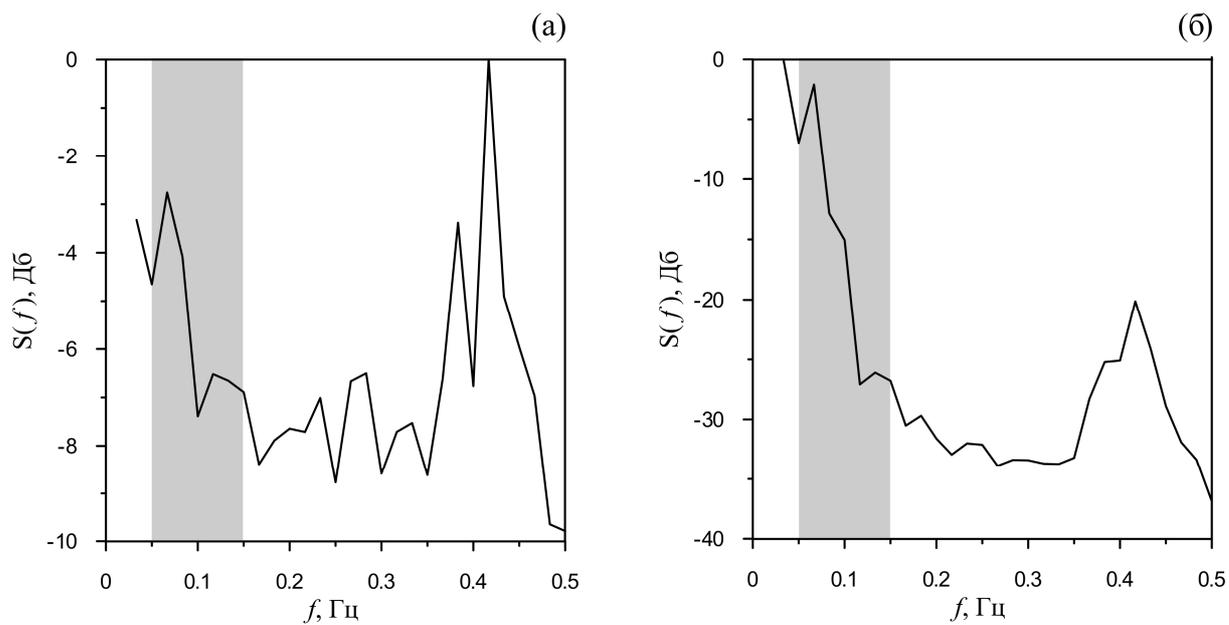


Рис. 3.3. Фурье-спектры мощности, построенные по сигналам КИГ (а) и ФПГ (б) здорового человека. Графики нормированы на величину максимума в спектре. Серым цветом выделены LF области спектров.

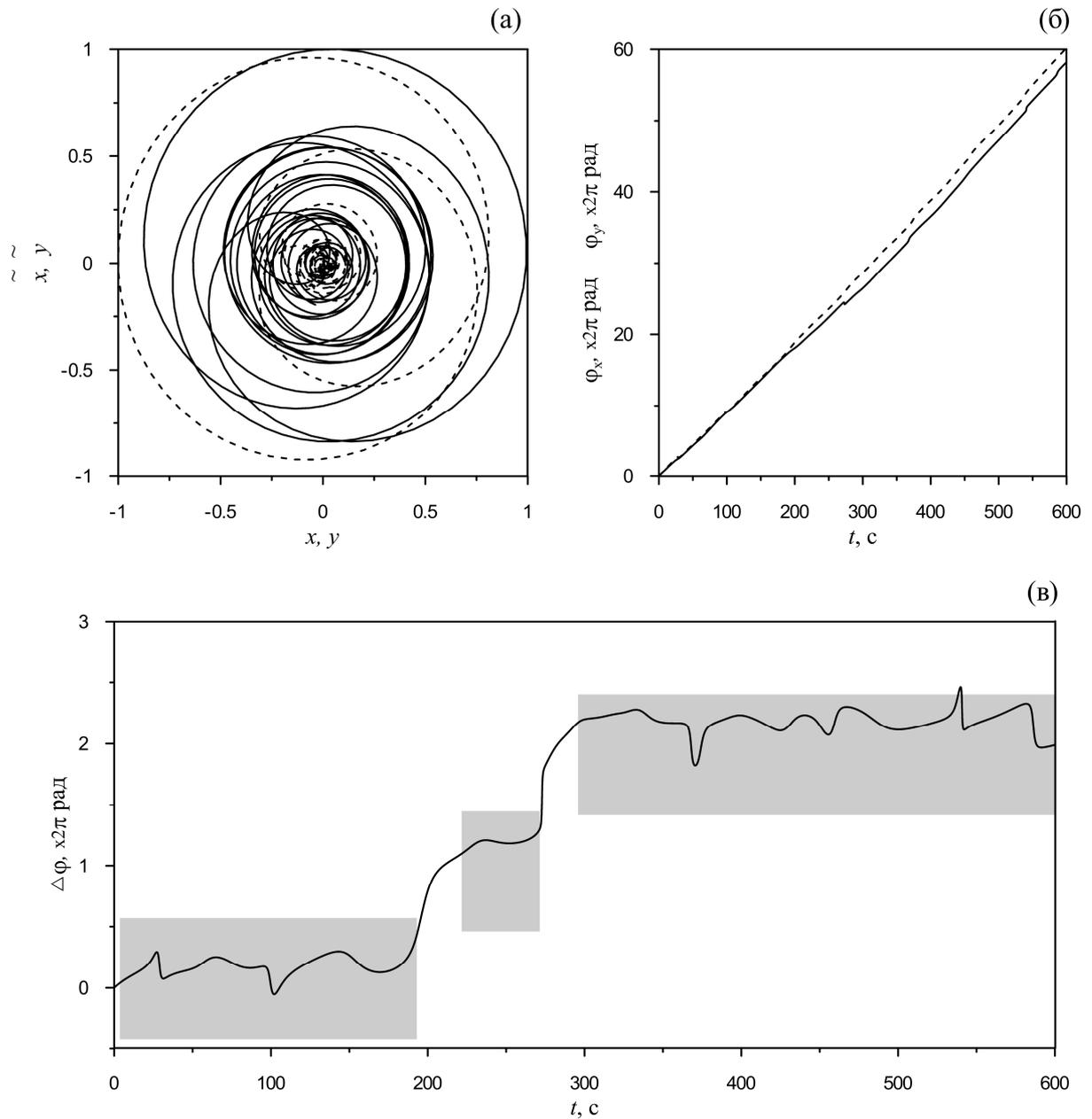


Рис. 3.4. а - фазовые портреты колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов; б - мгновенные фазы  $\varphi_x$  и  $\varphi_y$  колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, в зависимости от времени. Пунктир соответствует контуру симпатической регуляции ЧСС, сплошная линия - контуру барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов; в — график разности фаз  $\Delta\varphi(t)$  в зависимости от времени. Значения  $\varphi_x$ ,  $\varphi_y$  и  $\Delta\varphi(t)$  нормированы на  $2\pi$ .

### 3.6. Анализ статистической значимости результатов

Известно, что при анализе экспериментальных данных, для которых характерна сложная широкополосная динамика, нестационарность, присутствие шумов, малая длина временных рядов или близость основных частот собственных колебаний исследуемых систем, можно получить ложный вывод о наличии фазовой синхронизации даже между несвязанными автоколебательными системами [20]. Поэтому при расчете суммарного процента фазовой синхронизации важно оценивать его статистическую значимость, то есть, вероятность случайного получения рассчитанного значения показателя  $S$ .

При исследовании экспериментальных временных рядов аналитическая оценка уровня статистической значимости той или иной количественной меры синхронизации существенно затруднена необходимостью принятия ряда предположений о статистических свойствах анализируемых данных, например, их стационарности, корреляционных свойствах шумов и т.д. При отсутствии приемлемых аналитических методов оценки, статистическую значимость оценки меры синхронизации определяют с помощью суррогатных данных - специальных данных, которые сохраняют часть свойств экспериментальных сигналов, но имеют априорно независимые фазы, что соответствует анализу заведомо несвязанных систем [154].

Для оценки статистической значимости полученных показателей синхронизованности, в работе была использована методика генерации так называемых AAFT (Amplitude Adjusted Fourier Transform) - суррогатных данных, основанная на рандомизации фаз Фурье-гармоник сигналов [155,156]. Такой способ приготовления суррогатных данных сохраняет периодограммы анализируемых сигналов, но заведомо разрушает связи между фазами сигналов и, как следствие, синхронизацию [155,156].

Рассчитав суммарный процент  $S$  фазовой синхронизации для ансамбля суррогатных данных, можно оценить вероятность случайного получения конкретного значения  $S$  для заведомо несинхронных сигналов,

периодограммы которых воспроизводят периодограммы экспериментальных сигналов. Если значение  $S$ , рассчитанное по экспериментальным данным, превышает значения, рассчитанные по ансамблю суррогатных данных, то данный результат считается значимым на заданном уровне значимости.

Для анализа статистической значимости результатов исследования синхронизации ритмов с частотой 0.1 Гц была применена следующая процедура. Сначала из каждого сигнала (0.1 Гц составляющих ФПГ и КИГ) было сгенерировано по  $M = 10000$  рядов суррогатных данных путем задания равномерного случайного распределения начальных фаз гармоник в разложении сигнала в ряд Фурье. Затем с помощью описанной в разделе 3.3 процедуры автоматического поиска участков синхронизации для каждой  $i$ -ой пары суррогатов рассчитывалась величина суммарного процента фазовой синхронизации  $S_i$ ,  $i = 1, \dots, M$ . Для ансамбля суррогатных реализаций строилось распределение  $P_i$  величин  $S_i$ . Статистическая значимость  $p$  рассчитанного по экспериментальным данным суммарного процента фазовой синхронизации  $S$  оценивалась как отношение площади распределения  $P(S_i)$ , соответствующей  $S_i \geq S$ , к полной площади распределения.

В диссертационном исследовании использовался достаточно типичный при анализе биологических данных уровень значимости  $p \leq 0.05$ . То есть результат диагностики степени синхронизованности считался статистически значимым, если рассчитанное по экспериментальным сигналам исследуемых контуров регуляции значение  $S$  превышало не менее 95% значений  $S_i$ , рассчитанных по ансамблю суррогатных данных, сгенерированных по данной паре экспериментальных реализаций.

На рисунке 3.5 показано распределение  $P(S_i)$ , построенное по суррогатным данным, приготовленным из сигналов исследуемых контуров регуляции одного из здоровых испытуемых. Использовались ансамбли из 10000 рядов суррогатных данных. Пунктирной линией на рисунке показано

значение  $S = 77.2\%$ , рассчитанное по исходным экспериментальным сигналам.

Статистическая значимость  $p$  рассчитанного по экспериментальным данным суммарного процента фазовой синхронизации  $S$  оценивалась как отношение площади распределения  $P(S_i)$ , соответствующей  $S_i \geq S$ , (выделена на рисунке 3.5 черным цветом) к полной площади распределения. Для случая, изображенного на рисунке 3.5  $p = 0.03$ . Это означает, что вероятность случайного получения рассчитанного по экспериментальным рядам значения  $S = 77.2\%$  не превышает 0.03.

В диссертационном исследовании весь анализ экспериментальных данных сопровождался оценкой статистической значимости.

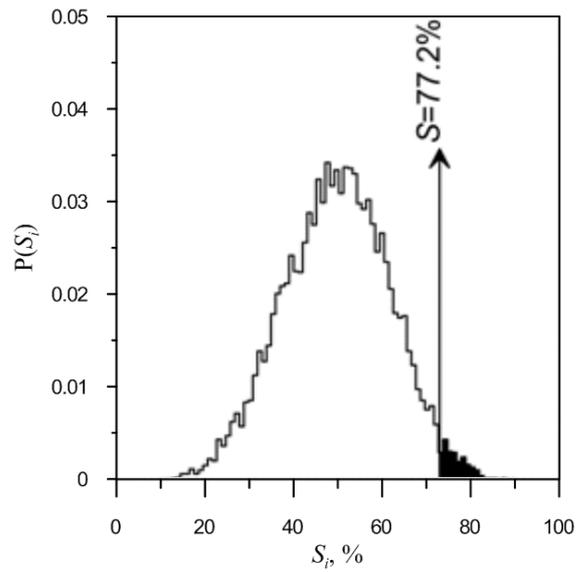


Рис. 3.5. Распределение суммарного процента фазовой синхронизации  $S_i$ , построенное по ансамблю суррогатных данных. Вертикальной линией показано значение  $S$ , рассчитанное по экспериментальным данным одного из испытуемых.

### 3.7. Выбор параметров метода

Предложенный метод имеет 3 свободных параметра. При анализе сигналов сложных систем биологической природы выбор значений параметров не очевиден и требует проведения специального исследования. Выбор значения параметров методов анализа данных биологической природы, в частности, данных, используемых в диссертационном исследовании, затруднено ограниченной статистикой, нестационарностью экспериментальных данных, наличием в них измерительных и динамических шумов, отсутствием адекватных математических моделей исследуемых объектов, способных дать априорную информацию о положении интервалов захвата фаз. Поэтому выбор параметров осуществлялся таким образом, чтобы обеспечить наибольшее отличие значения индекса  $S$ , рассчитываемого по экспериментальным данным, от значений индексов, рассчитываемых по ансамблю заведомо несинхронных ААFT-суррогатных данных, воспроизводящих периодограммы исходных экспериментальных данных [155,156].

Для этого была сформирована обучающая выборка из 10 записей здоровых испытуемых, не используемая в дальнейшем анализе. Для каждой пары записей контрольной группы проводилась диагностика участков фазовой синхронизованности в широком диапазоне перебора параметров метода:  $l$ ,  $b$ ,  $a$  и для разной ширины полосы пропускания полосового фильтра с оценкой значений индексов  $S_i$  по 1000 пар искусственно приготовленных сигналов. В ходе глобального перебора всевозможных комбинаций параметров метода при сопоставлении результатов для нескольких настроек полосового фильтра, обеспечивающего выделение сигналов исследуемых контуров, находился минимум целевой функции  $m(l, b, a)$ , где  $m$  - количество испытуемых, для которых выполняется  $S \leq S_i$  с вероятностью не менее 0.95.

Параметр  $a$  перебирался в диапазоне  $[0, 0.10]$  с шагом 0.001. Значение  $a = 0$  соответствует горизонтальному участку разности фаз,  $a = 0.10$ , соответствует росту  $\Delta\varphi(t)$  на  $\pi$  радиан за характерный период. Параметры  $b$  и  $l$  перебирались в диапазоне  $[1;40]$  секунд (от 0.1 до 4 характерных периодов) с шагом 0.1 секунды. Перебирались три полосовых фильтра, обеспечивающих пропускание в полосах:  $[0.05, 0.15]$ ,  $[0.06, 0.14]$ ,  $[0.07, 0.13]$ .

На рисунке 3.6 в качестве примера приведены зависимости  $|a| = 0.01$  от параметров  $b = 13$ ,  $a$  для случая, когда 2 другие параметра фиксированы на значениях, соответствующих глобальному минимуму.

В результате проведенного исследования были выбраны следующие значения параметров:  $l = 16$  с,  $|a| = 0.01$ ,  $b = 13$  секунд, которые использовались в дальнейшем для анализа всех экспериментальных записей. Оказалось, что оптимальной является полоса фильтрации  $[0.06, 0.14]$ . В четвертой главе показано, что данная комбинация параметров обеспечивает чувствительность метода 0.93 и специфичность 0.36, что является хорошим показателем при анализе коротких записей, получаемых в ходе медицинских обследований.

Кроме того, хорошую чувствительность разработанной методики с таким набором параметров продемонстрировал проведенный анализ синхронизованности эталонных автогенераторов по их временным реализациям. Результат такого анализа представлен в разделе 3.4.

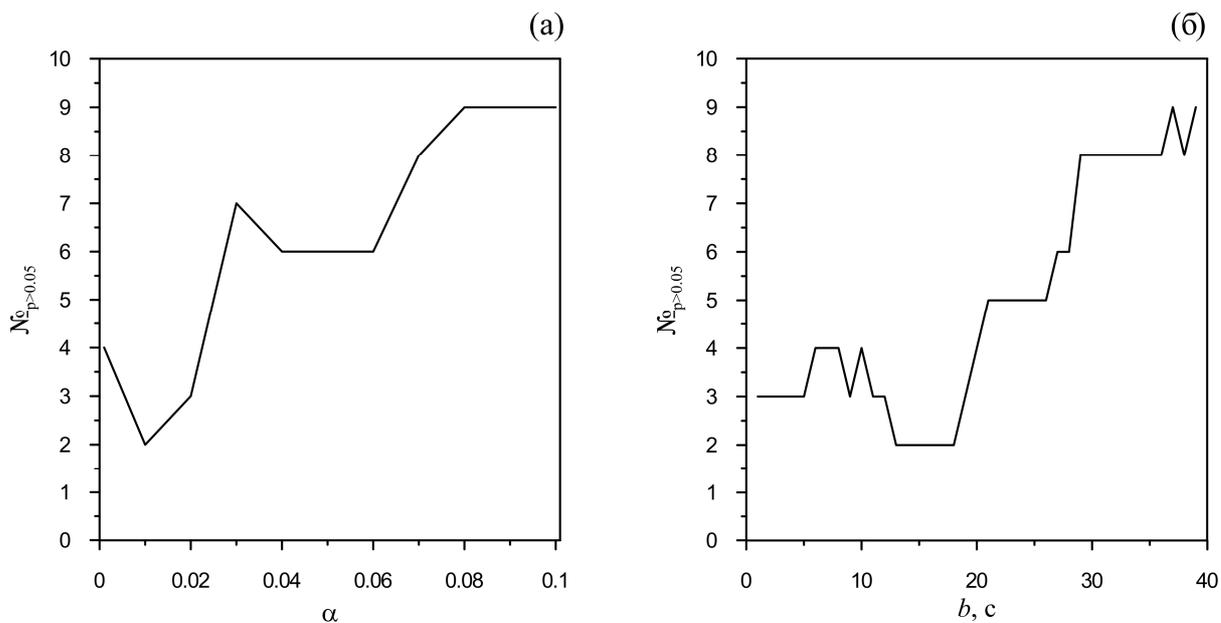


Рис. 3.6. Иллюстрация выбора параметров метода, основанного на аппроксимации ряда разности фаз в скользящем окне. (а) - график зависимости количества статистически незначимых результатов диагностики фазовой синхронизации от параметра угла наклона аппроксимирующей прямой  $\alpha$ , при переборе других свободных параметров метода; (б) - график зависимости количества незначимых результатов диагностики фазовой синхронизации от параметра ширины скользящего окна  $b$ , при  $\alpha = 0.01$ .

### **3.8. Сопоставление синхронизованности контуров регуляции у здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда**

Разработанный метод был применен для исследования синхронизации 0.1-Гц контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов у 30 здоровых испытуемых (120 записей), возраста от 18 до 34 лет, без признаков сердечной патологии и 30 пациентов (120 записей) с ишемической болезнью сердца, возраста от 41 до 80 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике Саратовского НИИ кардиологии по поводу острого инфаркта миокарда.

Продолжительность экспериментальных записей ФПГ и КИГ составляла 10 минут. Во время регистрации сигналов дыхание у всех испытуемых было произвольным.

На рисунке 3.7 показаны функции распределения значений  $S$ , полученных для значимых на уровне 0.05 записей здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Обнаружено, что у здоровых людей величина  $S$  имеет в среднем более высокие значения, чем у пациентов: значение  $S$ , усредненное по всем записям здоровых обследуемых, равнялось  $46 \pm 12\%$ , а усредненное по всем записям здоровых обследуемых, перенесших инфаркт миокарда -  $22 \pm 10\%$  (приведены средние со стандартным отклонением). Важно отметить, что абсолютные значения  $S$  зависят от значений параметров методов автоматического поиска участков фазовой синхронизации колебаний. Однако в широком интервале изменения параметров метода величина  $S$  остается в среднем существенно выше у здоровых испытуемых, чем у пациентов с инфарктом миокарда.

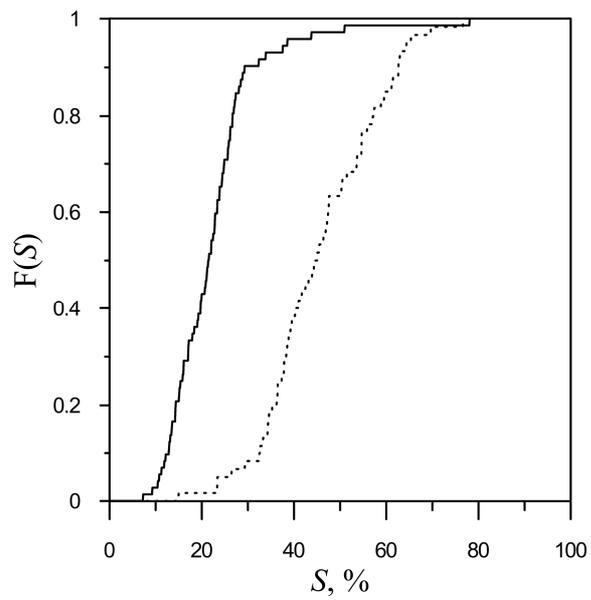


Рис. 3.7. Функции распределения суммарного процента фазовой синхронизации  $S$  между ритмами с частотой около 0.1 Гц, выделенными из КИГ и ФПГ здоровых людей (сплошная линия) и пациентов на 3-й неделе после инфаркта миокарда (пунктирная линия) для значимых на уровне 0.05 значений  $S$ .

На рисунке 3.8 представлены результаты расчета статистической значимости показателей  $S$  синхронизации ритмов для всех записей. Для здоровых людей величина суммарного процента фазовой синхронизации  $S$  и его статистическая значимость показаны кружками, а для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, точками. Горизонтальной линией показан уровень значимости  $p = 0.05$ . Результаты исследования свидетельствуют, что рассчитанные по экспериментальным рядам значения  $S$  являются статистически значимыми на уровне 0.05 (то есть, имеют доверительную вероятность 0.95) примерно для половины записей как здоровых испытуемых, так и пациентов. Как видно из рисунка, точки и кружки лучше разделены друг от друга в нижней части графика, соответствующей значимым величинам  $S$ .

На рисунке 3.9 для двух групп испытуемых показаны распределения суммарных процентов фазовой синхронизации  $S$ . На рис. 3.9(а) приведены функции распределения суммарного процента фазовой синхронизации для всех значений  $S$ . На рисунке 3.9(б) представлены значения  $S$ , статистически значимые на уровне 0.05. Хорошо видно, что эти распределения существенно различаются и перекрываются незначительно. Таким образом, можно говорить о разделении суммарных процентов фазовой синхронизации на два кластера, соответствующих группам здоровых людей и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, что делает разработанную методику перспективной для ее внедрения в медицинскую диагностику.

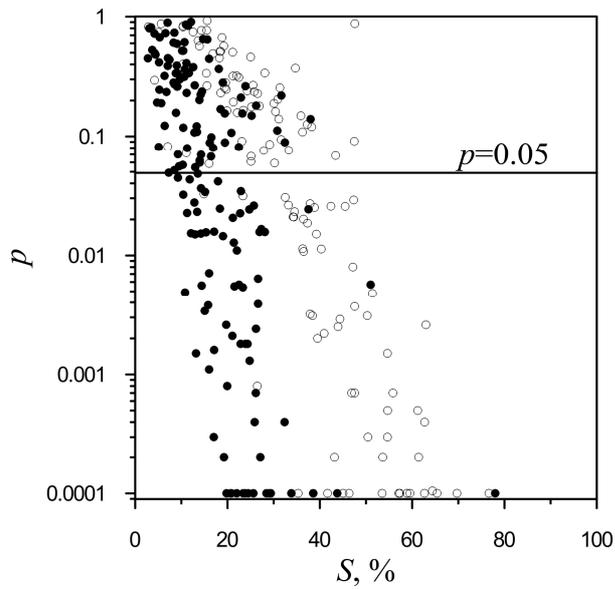


Рис. 3.8. Уровень статистической значимости суммарного процента фазовой синхронизации  $S$  для здоровых обследуемых (белые кружки) и пациентов на 3-й неделе после инфаркта миокарда (черные кружки). Горизонтальной линией отмечен 95-% уровень статистической значимости.

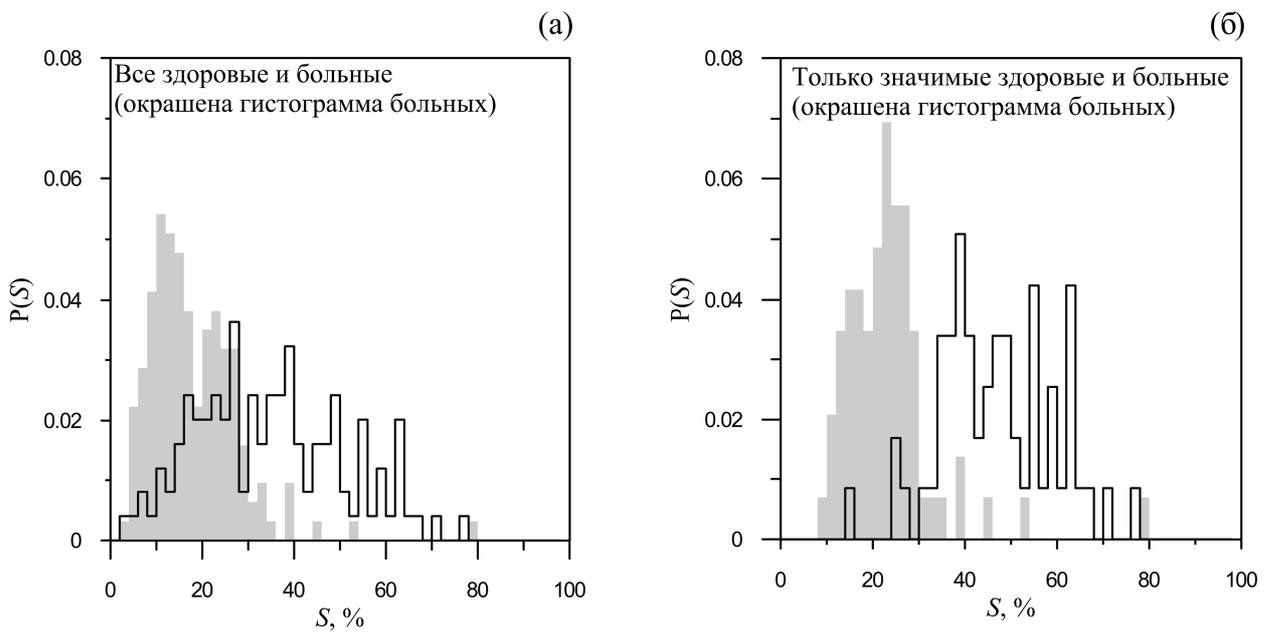


Рис. 3.9. (а) — Распределения значений суммарного процента фазовой синхронизации для всех значений  $S$  для здоровых людей (белый цвет) и пациентов на 3-й неделе после инфаркта миокарда (серый цвет); (б) — распределения  $P$  значимых на уровне 0.05 значений  $S$  для здоровых (белый цвет) и пациентов (серый цвет) испытуемых.

### **3.9. Реализация метода количественной оценки степени фазовой синхронизованности в реальном времени**

#### **3.9.1. Особенности диагностики синхронизации контуров регуляции кровообращения на базе аппаратного устройства в реальном времени**

Актуальной задачей является разработка аналогичной методики, ориентированной на обработку экспериментальных сигналов в реальном времени на базе автономного мобильного мониторирующего устройства с микропроцессорным управлением. Разработка такого устройства позволит существенно расширить возможности клинического применения предложенного подхода, в частности позволит осуществлять длительное мониторирующее и регистрацию данных во время повседневной деятельности, занятий спортом, при физиологических пробах.

Технические особенности реализации предложенного в разделе 3.3. метода принципиально не позволяют реализовать его для работы в реальном времени. В частности, процедуры фильтрации экспериментальных данных и выделения мгновенных фаз с помощью преобразования Гильберта были реализованы в предложенном методе на основе быстрого преобразования Фурье. Это требует доступности для обработки всей временной реализации, то есть априорно нереализуемо в реальном времени.

Необходимость регистрации двух каналов экспериментальных данных и особенности реализации методики полиномиального сглаживания разности мгновенных фаз требуют создания буферов в оперативной памяти достаточно большого объема.

Ряд этапов обработки, особенно процедуры интерполяции кубическим сплайнами для получения сигнала КИГ и аппроксимации разностей фаз с помощью метода наименьших квадратов являются достаточно сложными в вычислительном плане и требуют использования достаточно мощных процессоров, отличающихся крупными габаритами и высоким энергопотреблением. Таким образом, ресурсоемкость метода требует

использования мощного микропроцессора или ПЛИС, внешней оперативной памяти, достаточно емких и громоздких элементов питания, что заведомо усложняет разработку устройства, реализующего такой метод, увеличивает массу и габариты подобного устройства, сильно ухудшает его эргономику.

Поэтому важно разработать методику, лишенную перечисленных выше недостатков. Можно отметить специфические требования к методам анализа данных в реальном времени, ориентированных на реализацию на базе малогабаритных носимых устройств на базе низкопотребляющих микроконтроллеров. К ним относятся: снижение частоты выборки, уменьшение разрядности квантования сигналов, реализации фильтрации сигналов и преобразования Гильберта через цифровые фильтры с возможно более короткими наборами коэффициентов, использование методов обработки сигналов, сводящих к минимуму вычисление микропроцессором громоздких нелинейных математических формул и матричных операций, использование единственного входного канала данных.

Выполнение таких требований уменьшит вычислительную нагрузку на процессор: снизит требования к тактовой частоте и системе команд процессора, позволит использовать малогабаритные и низкопотребляющие микроконтроллеры, уменьшит потребление оперативной и энергонезависимой памяти. Это в свою очередь позволит ограничить потребление энергии, уменьшив в конечном счете массу и габариты конечного устройства, в первую очередь за счет исключения устройств охлаждения, необходимых для мощных процессоров и использования аккумуляторных батарей меньшей емкости.

Осуществление диагностики по единственному сигналу ФПГ упрощает электронную схему, снижает массу, габариты, энергопотребление и существенно улучшает эргономику и потребительские свойства конечного устройства.

В следующем разделе описан предложенный метод анализа сигналов в реальном времени, удовлетворяющий перечисленным требованиям.

### **3.9.2. Метод диагностики интервалов фазовой синхронизации в реальном времени**

В настоящее время коллегами проводятся работы по созданию аппаратно программного комплекса, обеспечивающего многочасовую (суточную) регистрацию и анализ в реальном времени сигналов ССС для диагностики синхронизованности исследуемых контуров регуляции. В данном направлении сформирован определенный задел, в частности коллегами разработаны цифровой пальцевой датчик ФПГ, создан лабораторный образец носимого устройства со встроенным микропроцессором и автономным питанием, сформулированы технические параметры используемых датчиков и регистрируемых сигналов. Разработанное устройство обеспечивало длительную запись сигнала ФПГ с частотой дискретизации 120 Гц при 24 битном разрешении с возможностью последующего анализа на ПК [157]. Такие технические требования к регистратору обусловлены спецификой регистрации сигнала ФПГ, для которого характерны значительные смещения среднего и высокоамплитудные медленные тренды. При этом оказывается, что для корректной регистрации исследуемых нами низкочастотных составляющих применение аналоговых фильтров верхних частот затруднительно из-за сложности их устройства и больших габаритов на нужных частотах среза порядка 0.05 Гц. Поэтому регистрация сигнала осуществлялась прецизионным АЦП с запасом как по частоте дискретизации, так и по разрядности квантования. При этом после специализированной предварительной цифровой обработки и фильтрации, разрядность квантования и частота дискретизации могут быть значительно снижены.

Мною проводились исследования, направленные на разработку метода обработки и анализа сигналов ССС для диагностики синхронизованности исследуемых контуров регуляции в реальном времени на базе разрабатываемого устройства.

Разработанная методика расчета в реальном времени суммарного процента фазовой синхронизации -  $S_{RT}$  включает последовательные этапы предварительной обработки экспериментального сигнала ФПГ, получение эквидистантной 5 Гц КИГ и понижение частоты дискретизации ФПГ до 5 Гц, выделения 0.1-Гц частотных составляющих исследуемых контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, синтез сигналов мгновенных фаз контура симпатической регуляции ЧСС и контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов и расчет в реальном времени количественной меры  $S$ .

Для получения информации о вариабельности сердечного ритма по сигналу ФПГ были идентифицированы моменты сердечных сокращений, как вершины анакротических зубцов ФПГ (r-пики) и была выделена эквидистантная 5 Гц КИГ. Детектирование r-пигов осуществлялось по крутому переднему фронту пульсовой волны, который является типичным для всех основных форм ФПГ [158]. Для выделения начала переднего фронта пульсовой волны была проведена фильтрация ФПГ полосовым БИХ-фильтром Баттерворта [144] с узкой полосой пропускания от 0 до 1.5 Гц, которая обеспечила сглаживание высокочастотных составляющих пульсовых волн, связанных с артефактами и шумами радиофизической природы. Затем, в скользящем окне длительностью 1 секунда методом скользящего среднего было уменьшено влияние тренда среднего, связанного с техническими особенностями процесса регистрации. Так как длительность переднего фронта пульсовой волны изменяется слабо, то в качестве аппроксимации расстояний между сокращениями сердца была использована последовательность расстояний между локальными минимумами фильтрованного сигнала, по которым строился неэквидистантный ряд КИГ. Эквидистантная КИГ была получена с помощью кусочно-линейной аппроксимации и перевыборки до частоты 5 Гц.

На рисунке 3.10(a) приведена иллюстрация методики выделения сигнала r-пиков из ФПГ. Пунктирной линией изображен временной ряд ФПГ, тонкой сплошной линией – временной ряд ЭКГ, толстой сплошной линией – сглаженный фильтром Баттерворта сигнал ФПГ, зарегистрированные одновременно. Вертикальными пунктирными линиями обозначены моменты сердечных сокращений, детектированные по сигналу ЭКГ стандартным методом поиска R-пиков. Конец нарастающего фронта пульсовой волны, в отличие от R-пика, будем называть r-пиком. Пунктирные линии демонстрируют хорошее соответствие R-пиков на сигнале ЭКГ, r-пиков на сигнале ФПГ и локальных минимумов сглаженной реализации ФПГ.

Видно, что КИГ, выделенная из ФПГ указанным способом, хорошо воспроизводит низкочастотные составляющие «эталонной» КИГ, хотя в ней присутствуют высокочастотный шум, обусловленный погрешностями при идентификации моментов сердечных сокращений, артефактами, другими случайными компонентами, влияющими на динамику кровенаполнения. Однако, как показали проведенные исследования, низкочастотные составляющие, представляющие для нас интерес, хорошо коррелируют и не подвержены искажению.

Для понижения частоты дискретизации до 5 Гц сигнал ФПГ предварительно был отфильтрован БИХ-фильтром нижних частот Баттерворта 1 порядка с частотой среза 2 Гц. Такая фильтрация исключила влияние эффекта отражения частот при понижении частоты дискретизации сигнала ФПГ до 5 Гц, что, в свою очередь, обеспечило сжатие информации при хранении сигнала ФПГ в 24 раза.

Для выделения мгновенных фаз исследуемых систем было реализовано преобразование Гильберта в виде линейной системы, обеспечивающей широкополосное фазовращение на  $\zeta(t) = x(t) + ix_H(t) = A(t)e^{i\varphi_x(t)}$  [155]. Таким образом, выделялись мгновенные фазы 0.1-Гц составляющих сигналов ФПГ и КИГ и рассчитывалась свернутая разность фаз  $\Delta\varphi(t)$ .

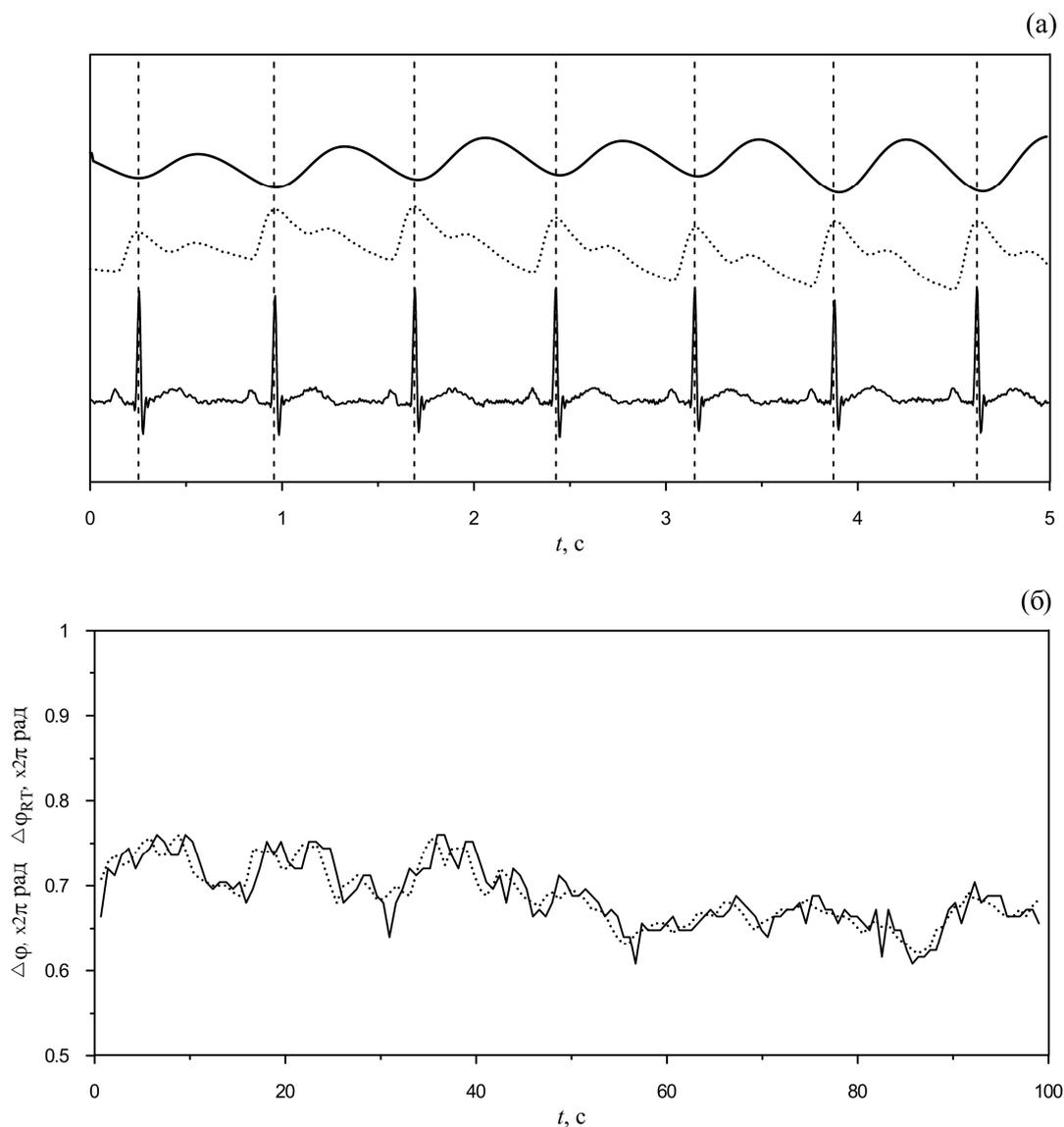


Рис. 3.10. Иллюстрация методики выделения сигнала КИГ из ФПГ. (а) - одновременные записи ФПГ (пунктирная линия), ЭКГ (тонкая сплошная линия), фильтрованный ФПГ (толстая сплошная линия), вертикальные пунктирные линии - моменты сердечных сокращений, детектированные по сигналу ЭКГ. Для удобства сопоставления сигналы ФПГ и фильтрованной ФПГ сдвинуты по времени. (б) - Сплошной линией изображена неэквидистантная КИГ, полученная по сигналу ФПГ с помощью предложенной методики. Пунктирной линией для сопоставления изображена неэквидистантная КИГ, полученная по сигналу ЭКГ стандартным способом в соответствии с методическими рекомендациями.

Для автоматизации процедуры поиска участков синхронизации порядка 1:1 исследуемых колебательных процессов был предложен метод, основанный на децимации мгновенной разности фаз и усреднении  $\Delta\varphi(t)$  по времени, отличающийся быстроедействием и низкой требовательностью к ресурсам. Иллюстрация работы предложенного метода поиска областей синхронизации колебаний представлена на рисунке 3.11. Методика заключается в следующем. Приходящие в реальном времени выборки мгновенных разностей фаз накапливаются в буфере, содержащем  $b$  отсчетов. Таким образом реализуется анализ в скользящем окне длительностью  $b$  отсчетов. Для повышения производительности анализируются неперекрывающиеся окна, то есть перед анализом сигнала буфер полностью заполняется новыми данными. В каждом окне для снижения влияния высокочастотных шумов  $\Delta\varphi(t)$  усредняется по времени. Диапазон изменений свернутой разности фаз квантуется на уровни величиной  $d$  и для каждого окна фиксируется уровень, в который попало оцененное среднее значение разности фаз. Таким образом осуществляется переквантование данных по уровню с усреднением флуктуации мгновенной разности фаз и децимация. Результат работы такого алгоритма подобен оцифровке мгновенной разности фаз с помощью низкоразрядного интегрирующего АЦП, что обеспечивает фильтрацию высокочастотных шумов и флуктуаций мгновенных фаз различной природы. Участок разности фаз диагностируется как интервал синхронизации, в случае если значения  $n$  последовательных выборок совпадают, что наблюдается в случае если  $\Delta\varphi(t)$  остается на этом интервале около постоянного значения.

Оценка вычислительной сложности и ресурсоемкости описанного выше метода расчета  $S_{RT}$  показывает ее принципиальную реализуемость на базе современных микроконтроллеров. Так как после предварительной полосовой фильтрации высокоамплитудные тренды в основном будут удалены, то разрядность квантования может быть снижена до 16 бит без

потери полезной информации. Тогда, с учетом децимации сигнала и соответствующего усечения импульсной характеристики фильтра и фазовращателя, расход оперативной памяти при реализации этих элементов не превысит 0.8 Кбайт (при длине импульсной характеристики 101). Таким образом, разработанный алгоритм допускает реализацию, например, на микроконтроллерах, представляющих семейство Atmel ATSAM4L, что дает принципиальную возможность создания носимого устройства с автономным питанием, обеспечивающего суточный анализ синхронизованности исследуемых ритмов в реальном времени без ограничения мобильности обследуемого.

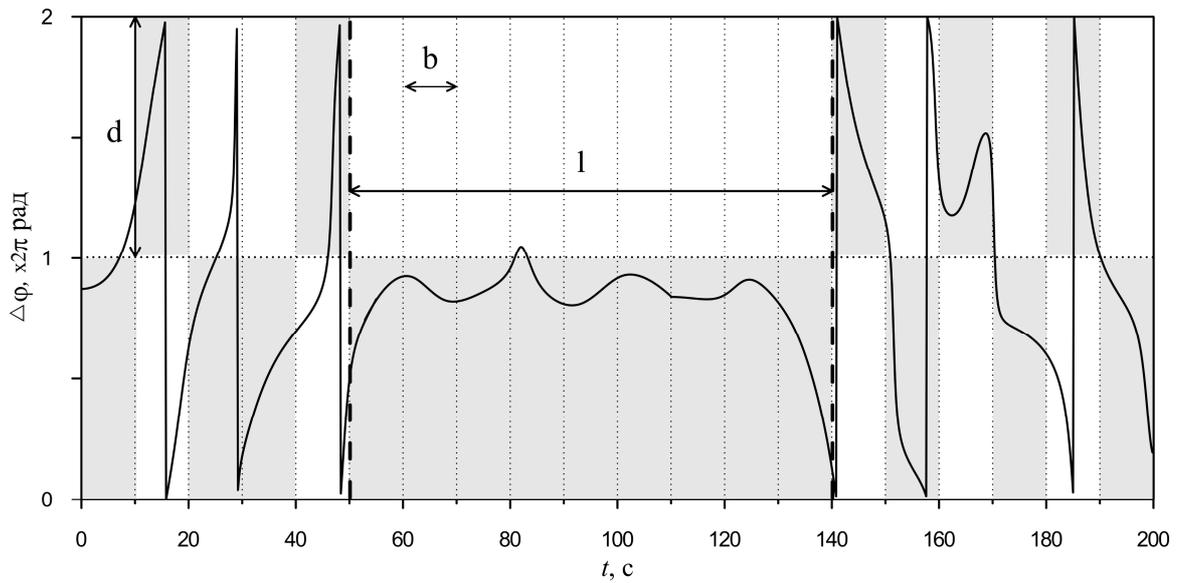


Рис. 3.11. Иллюстрация процедуры автоматического поиска областей синхронизации колебаний в реальном времени по свернутой разности мгновенных фаз  $\Delta\varphi_{RT}(t)$ . Вертикальный точечный пунктир - границы временных окон, имеющие ширину  $b$ . Горизонтальный точечный пунктир - уровни квантования величиной  $d$ . Серой областью отмечены выбранные уровни квантования. Вертикальными пунктирными линиями отмечены границы фазовой синхронизации.

### 3.9.3. Сопоставление методов диагностики синхронизации и выбор параметров

Работоспособность разработанного метода расчета  $S_{RT}$  в реальном времени продемонстрирована в натурном эксперименте при количественной оценке фазовой синхронизованности между контурами симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов у 9 испытуемых. В ходе экспериментальных исследований была проведена регистрация сигналов ФПГ с помощью разработанного лабораторного образца аппаратного устройства [157]. Одновременно эталонным прибором проводилась регистрация временных реализаций ЭКГ и ФПГ в соответствии с методикой, описанной в разделе 1.4 диссертации. Продолжительность записей составляла 20 минут при произвольном дыхании.

По записям обучающей выборки 4 из 9 испытуемых осуществлялся подбор параметров метода расчета  $S_{RT}$  путем минимизации целевой функции  $L(b, d, n) = |S_{RT} - S|$ . При выборе значений параметров осуществлялся глобальный перебор значений. Параметр  $d$  перебирался в диапазоне  $[0, 2\pi]$  радиан с шагом  $0.25\pi$ . Параметры  $b$  и  $l$  перебирались в диапазоне  $[1, 40]$  секунд (от 0.1 до 4 характерных периодов) с шагом 1 секунда. В результате проведенных исследований были выбраны следующие значения параметров:  $b = 10$  секунд,  $d = \pi$ ,  $n = l/b = 4$ .

Работоспособность адаптированного подхода была продемонстрирована в ходе сопоставления результатов расчета  $S_{RT}$  и  $S$  в ходе анализа контрольной группы из 5 человек. На рисунке 3.12 представлены результаты поиска интервалов фазовой синхронизации для одного испытуемого методом реального времени. На рисунке 3.12(а, б) представлены мгновенные фазы колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, соответственно, в зависимости от времени. Сплошные линии соответствуют сигналам мгновенных фаз  $\varphi_{x_{RT}}(t)$  и  $\varphi_{y_{RT}}(t)$ , выделенным

цифровым КИХ фильтром, пунктирные линии соответствуют сигналам мгновенных фаз  $\varphi_x(t)$  и  $\varphi_y(t)$ , выделенным с помощью ПГ. На рисунке 3.12(в) представлены разности мгновенных фаз  $\Delta\varphi(t) = \varphi_x(t) - \varphi_y(t)$  и  $\Delta\varphi_{RT}(t) = \varphi_{x_{RT}}(t) - \varphi_{y_{RT}}(t)$  в зависимости от времени. Значения  $\varphi_x(t)$ ,  $\varphi_y(t)$ ,  $\varphi_{x_{RT}}(t)$ ,  $\varphi_{y_{RT}}(t)$ ,  $\Delta\varphi(t)$  и  $\Delta\varphi_{RT}(t)$  нормированы на  $2\pi$ . Серыми областями отмечены участки фазовой синхронизации. В областях фазового захвата разности фаз, рассчитанные обоими используемыми методами, демонстрируют сходную динамику. Методы демонстрируют достаточно близкие результаты диагностики фазовой синхронизации. Метод реального времени несколько завышает длительность выявленных участков синхронизованности на краях этих участков относительно метода, предложенного в разделе 3.3 (светло-серые полосы на рисунке 3.12(в)). Полученные для представленного на рисунке 3.12 значения  $S=64\%$ ,  $S_{RT}=67\%$ . Для всей контрольной выборки средняя разность значений суммарного процента фазовой синхронизации, рассчитанная двумя методами,  $S - S_{RT}: 7.3\% \pm 4.2\%$  (средняя ошибка с ее стандартным отклонением).

Сопоставление результатов количественной оценки фазовой синхронизации, полученных при расчете  $S$  и  $S_{RT}$ , показало работоспособность метода, ориентированного на анализ в реальном времени и удовлетворительное соответствие результатов работы двух методов при наличии некоторой погрешности. Таким образом, несмотря на более низкую точность диагностики интервалов фазовой синхронизации, предложенный метод обеспечивает анализ данных в реальном времени и потенциально может быть реализован на базе низкопотребляющего микроконтроллера.

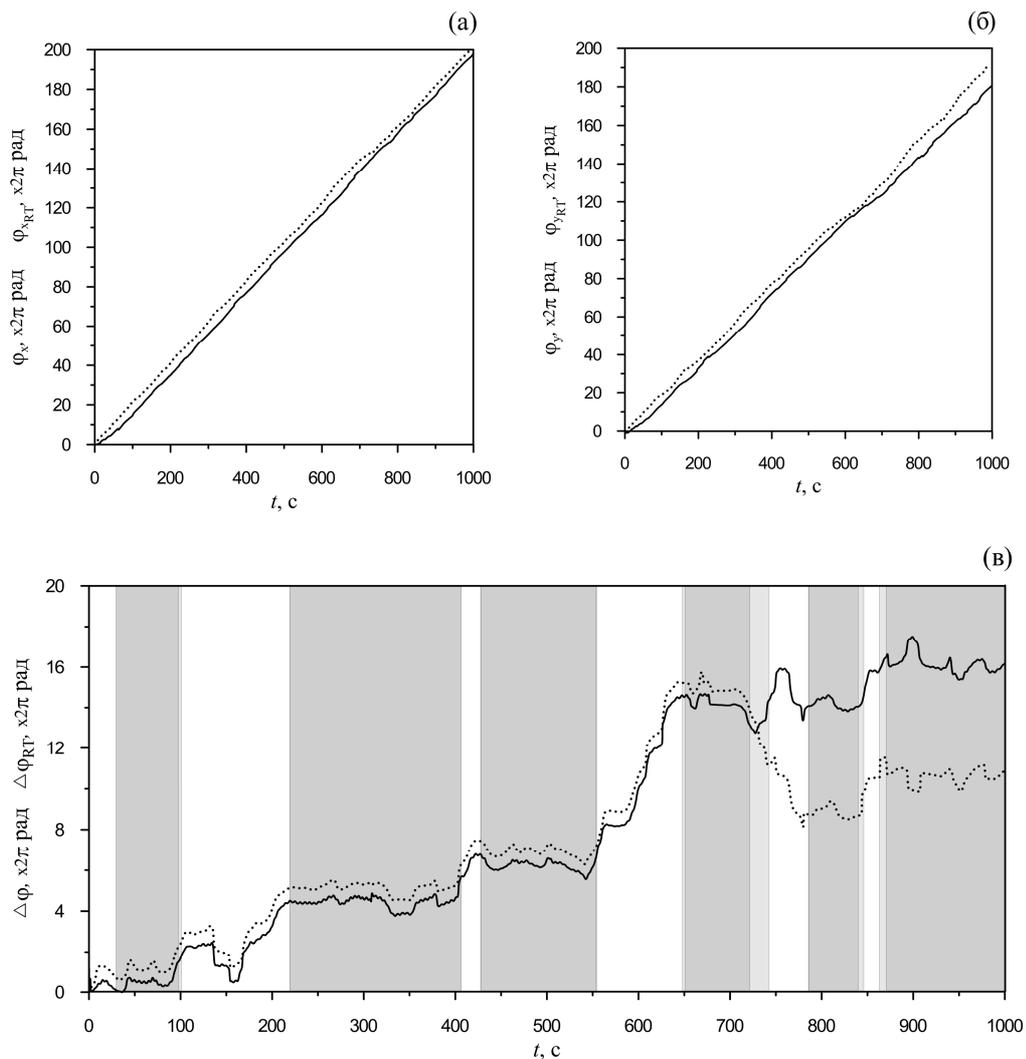


Рис. 3.12. а, б - мгновенные фазы колебаний контура симпатической регуляции ЧСС и контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, соответственно, в зависимости от времени. Сплошные линии соответствуют сигналам мгновенных фаз  $\varphi_{x_{RT}}$  и  $\varphi_{y_{RT}}$ , выделенным КИХ фильтром, пунктирные линии соответствуют сигналам мгновенных фаз  $\varphi_x$  и  $\varphi_y$ , выделенным с помощью ПГ; в — разности мгновенных фаз  $\Delta\varphi(t)$  и  $\Delta\varphi_{RT}(t)$  в зависимости от времени. Значения  $\varphi_x$ ,  $\varphi_y$ ,  $\varphi_{x_{RT}}$ ,  $\varphi_{y_{RT}}$ ,  $\Delta\varphi(t)$  и  $\Delta\varphi_{RT}(t)$  нормированы на  $2\pi$ . Темно-серыми областями отмечены участки фазовой синхронизации, диагностированные по обоим разностям фаз, светло-серыми - диагностированные только методом расчета  $S_{RT}$ .

### 3.10. Результаты и выводы

1. Разработан метод расчета количественного индекса относительного времени фазовой синхронизованности автогенераторов - суммарного процента фазовой синхронизации  $S$ . Работоспособность метода продемонстрирована при анализе сигналов эталонных нелинейных радиофизических осцилляторов, а также экспериментальных данных биологической природы.

2. В ходе тестирования метода на эталонных нелинейных осцилляторах в численном эксперименте продемонстрирована работоспособность и хорошая чувствительность предложенного метода расчета  $S$ . По сравнению с другими известными методами расчета  $S$  предложенный подход более устойчив к шумам и более прост в настройках, так как имеет три свободных параметра, значения которых при анализе исследуемых контуров регуляции можно предварительно оценить из априорных соображений.

3. В ходе специально проведенных исследований при анализе обучающей выборки экспериментальных данных были выбраны предварительно оцененные из априорных соображений значения свободных параметров:  $l = 16$  с,  $|a| = 0.01$ ,  $b = 13$ .

4. Установлено, что у здоровых людей длительность участков синхронизации низкочастотных колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов значительно выше, чем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Показано, что значения суммарного процента фазовой синхронизации колебаний, рассчитанные по экспериментальным рядам и статистически значимые на уровне 0.05, формируют два хорошо различимые кластера. Показано, что значения суммарного процента фазовой синхронизации колебаний, рассчитанные по экспериментальным рядам и статистически значимые на уровне 0.05, в среднем значимо различаются по величине  $S$ :  $46 \pm 12\%$  для здоровых испытуемых,  $22 \pm 10\%$  - для пациентов (приведены средние со стандартным отклонением). Таким образом показано, что

предложенный метод расчета суммарного процента фазовой синхронизации может иметь значение для развития методов медицинской диагностики.

5. Предложен новый метод оценки суммарного процента фазовой синхронизации, ориентированный на анализ степени синхронизованности низкочастотных колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов в реальном времени. Проведена работа по выбору значений его свободных параметров. Проведенные экспериментальные исследования с помощью эталонного прибора и радиофизического лабораторного образца регистратора продемонстрировали работоспособность этого метода при анализе экспериментальных данных здоровых субъектов. При анализе контрольной группы здоровых испытуемых оценена средняя разность значений суммарного процента фазовой синхронизации, рассчитанная двумя методами,  $S - S_{RT}$ :  $7.3\% \pm 4.2\%$  (среднее значение со стандартным отклонением).

Проведенные оценки позволяют утверждать, что предложенный метод диагностики синхронизованности в реальном времени может быть реализован на базе носимого автономного устройства по типу холтеровского монитора, обработка данных в котором осуществляется низкопотребляющим малогабаритным микроконтроллером.

## ГЛАВА 4.

# СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

### 4.1. Введение

В настоящее время известно несколько методов, позволяющих осуществлять диагностику фазовой синхронизации систем по их временным реализациям [20]. В данной диссертационной работе также предлагаются методы диагностики фазовой синхронизации, ориентированные на конкретные системы биологической природы, отличающиеся достаточно сложной нестационарной динамикой. Четвертая глава диссертации посвящена сопоставлению предложенного в разделе 3.3 метода выявления интервалов фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов с некоторыми известными методами диагностики, которые могут использоваться для анализа сигналов таких систем. Для этого в данной главе предлагается специализированная методика приготовления тестовых данных, воспроизводящих некоторые свойства исследуемых систем биологической природы. Целью проводимого сопоставления является выбор среди известных методов диагностики синхронизации подхода, наиболее пригодного для анализа исследуемых контуров вегетативной регуляции, отличающегося наибольшей точностью диагностики участков синхронизации и низкой вероятностью ложной детекции синхронных участков.

При анализе данных, полученных от систем биологической природы, в частности от исследуемых нами в диссертационной работе контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, исследователь сталкивается с рядом специфических проблем. К ним относятся: искажения, вносимые в сигнал измерительным

преобразователем, измерительный шум и артефакты, принципиальная невозможность точного воспроизведения начальных условий и параметров для получения статистического ансамбля реализаций. Кроме того, для исследуемых в работе контуров регуляции кровообращения характерна сильная нестационарность (изменчивость параметров во времени), которая проявляется в спорадическом чередовании интервалов фазовой синхронизации контуров и их несинхронного поведения. Экспериментальные временные реализации обычно представляют собой результат взаимодействия и смешивания нескольких сигналов различных взаимодействующих контуров.

Совокупность перечисленных факторов при анализе синхронизованности исследуемых контуров регуляции кровообращения привела к тому, что некоторые известные методы, хорошо зарекомендовавшие себя при анализе, например, сигналов радиофизической природы, оказываются неприменимы или ограниченно применимы при анализе данных живых систем и приходится разрабатывать новые подходы, максимально учитывающие априорную информацию о конкретных объектах исследования.

В 3 главе диссертационной работы предложен специализированный метод диагностики фазовой синхронизованности, ориентированный на выявление интервалов фазового захвата по экспериментальным временным рядам контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов.

Во втором разделе обсуждается применимость известных методов диагностики фазовой синхронизованности для анализа исследуемых контуров регуляции кровообращения. Представлен обзор некоторых известных методов диагностики синхронизации.

Важным этапом разработки метода является определение возможностей и границ применимости метода и сравнение результатов применения метода с другими известными методами анализа динамики фаз.

При этом существенной проблемой, характерной для анализа данных живых систем и тестирования методов анализа, являются сложность или невозможность объективного анализа динамики объекта исследования и получение достаточно длительных записей, которые необходимы для получения надежных статистических выводов. Поэтому, значительное внимание в данной главе уделяется решению этой проблемы путем формирования искусственных данных, свойства которых близки к свойствам объекта исследования, однако, которые позволяют получить объективную информацию о границах интервалов синхронного поведения.

Для этого в третьем разделе проведен статистический анализ характеристик, построенных по экспериментальным временным реализациям разностей мгновенных фаз взаимодействующих контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Предложена специализированная методика приготовления тестовых данных, воспроизводящих статистику экспериментальных разностей фаз исследуемых контуров регуляции кровообращения.

В четвертом разделе представлено сопоставление результатов применения представленного в разделе 3.3 метода и некоторых известных подходов диагностики фазовой синхронизованности в ходе анализа ансамблей искусственных временных реализаций мгновенных разностей фаз. В ходе проведенных исследований проведено сопоставление чувствительности и специфичности рассматриваемых подходов.

Глава заканчивается выводами, представленными в разделе пять.

#### **4.2. Обзор известных методов диагностики синхронизации**

В обзорной 1 главе диссертации отмечается, что в настоящее время известно несколько методов диагностики фазовой синхронизации систем по их временным реализациям. В разделе 1.5.2 перечисляются все наиболее распространенные в настоящее время методы. Однако, при работе с экспериментальными данными реальных систем известные методы

отличаются различными преимуществами, недостатками и особенностями использования, которые априорно делают невозможным использование ряда таких методов для решения стоящих в диссертации задач исследования контуров вегетативной регуляции кровообращения.

Например, методы, основанные на теоретико-информационных подходах [125,126], обычно требуют наличия длинных стационарных временных реализаций и не могут использоваться для решения стоящих в диссертации задач в силу значительной нестационарности сигналов исследуемых контуров регуляции.

Ряд известных методов, например синхрограммы [124] и расчет отношения мгновенных частот [133], претендуют на качественный анализ динамики и их формализация для расчета суммарного процента фазовой синхронизации затруднительна.

Из априорных соображений с учетом особенностей известных методов диагностики синхронизации и динамики исследуемых контуров регуляции для выявления интервалов фазовой синхронизации и количественной оценки их длительностей по сигналам исследуемых систем потенциально могут использоваться несколько подходов. Ранее коллегами были предложены два специализированных метода, ориентированных на диагностику синхронизованности изучаемых в диссертации контуров регуляции. В работе [152] был предложен метод, основанный на оценке расстройки мгновенных частот колебаний взаимодействующих осцилляторов с помощью дифференцирования разности мгновенных фаз методом конечных разностей. Однако, метод оказался сильно подверженным влиянию высокочастотных шумов различной природы, которые неизбежно присутствуют в экспериментальных данных. В работе [152] было отмечено, что этот метод лишь ограниченно применим для анализа экспериментальных данных. Был предложен более совершенный подход, основанный на оценке в скользящем окне среднего и дисперсии разности мгновенных фаз, предназначенный для расчета суммарного процента фазовой синхронизации. Несмотря на

продемонстрированную работоспособность при анализе экспериментальных данных, сами авторы отмечали необходимость повышения чувствительности метода расчета  $S$ .

Позже другие авторы продемонстрировали преимущества аналогичного метода, названного ими «коэффициент диффузии разности мгновенных фаз», над методом, основанным на расчете энтропии Шенона при анализе нестационарных данных [127]. Предложенный в этой работе метод был основан на расчете коэффициента  $\sigma_i$  (фактически, дисперсия мгновенной разности фаз):

$$\sigma_i = \sqrt{\langle [\Delta\varphi(t) - \langle \Delta\varphi(t) \rangle]^2 \rangle}, \quad (4.1)$$

где скобки  $\langle \rangle$  означают усреднение по времени.

Коэффициент  $\sigma_i$  рассчитывается в скользящих окнах длительностью  $b$ , при этом интервал диагностировался, как область фазовой синхронизации, если на нем выполнялось  $\sigma_i < \sigma_0$ , а длительность такого интервала превышала  $l$ , с.  $b$ ,  $\sigma_0$  и  $l$  являются свободными параметрами метода и их значения нужно выбирать при работе с конкретными системами.

Один из известных индексов – коэффициент фазовой когерентности  $\gamma$  был предложен в работе [119] и широко используется для диагностики синхронизации в радиофизических системах, нелинейных эталонных осцилляторах, системах биологической природы, включая анализ сигналов центральной нервной системы и ССС.

Метод заключается в оценке первой Фурье моды функции плотности вероятности свернутой разности мгновенных фаз в скользящих окнах. Данный подход подробно описан в разделе 2.2.3 во 2 главе диссертации, где он используется для анализа синхронизации в активном эксперименте. Если исследуемые системы синхронны, то в отсутствии шумов распределение их мгновенных фаз представляет собой  $\delta$ -пик. В этом случае значение коэффициента  $\gamma$ , рассчитанное по формуле (2.5), достигнет максимального

значения 1. Для несинхронных систем, распределение разности фаз равномерное и  $\gamma=0$ . При анализе зашумленных экспериментальных данных в коротких временных окнах значения  $\gamma_i$  будут принимать промежуточные значения.

Для диагностики синхронизации по нестационарным данным значения коэффициента  $\gamma_i$  рассчитываются в скользящих окнах длительностью  $b$ ,  $c$ , при этом интервал диагностируется, как область фазовой синхронизации, если на нем выполняется  $\gamma_i > \gamma_0$ , а длительность такого интервала превышает  $l$ ,  $c$ .  $b$ ,  $\sigma_0$  и  $l$  являются свободными параметрами метода и их значения нужно выбирать при работе с конкретными системами.

В разделе 3.3 диссертационной работы предложен метод, сочетающий в себе хорошее временное разрешение подхода, основанного на оценке расстройки мгновенных частот, и устойчивость к шумам второго метода. Предложенный в разделе 3.3 диссертационной работы метод имеет три свободных параметра, что упрощает его настройку и использование и в силу лучшего временного разрешения позволяет точнее идентифицировать интервалы фазовой синхронизации. Еще один метод оценки суммарного процента фазовой синхронизации был предложен в разделе 3.9.2 диссертации. Данный подход был специально ориентирован на анализ сигналов в реальном времени на базе низкопотребляющего микроконтроллера. Однако, как показало проведенное в разделе 3.9.3 сопоставление, платой за возможность анализа в реальном времени и снижение требовательности к вычислительным ресурсам явилось некоторое снижение точности идентификации участков фазовой синхронизации предложенного метода реального времени по сравнению с подходом, описанным в разделе 3.3.

Таким образом, среди известных методов, специально ориентированных на расчет суммарного процента фазовой синхронизации, более высокой точностью отличается метод, описанный в разделе 3.3

диссертационной работы. В данной главе диссертации этот метод сопоставляется с двумя другими известными ранее подходами, которые могут быть использованы для поиска интервалов фазовой синхронизации и расчета суммарного процента фазовой синхронизации по временным реализациям исследуемых контуров вегетативной регуляции: методами, основанными на расчете индексов  $\sigma_i$  и  $\gamma_i$

### 4.3. Статистическая модель

При исследовании фазовой синхронизации сложных систем биологической природы по их временным реализациям всегда стоит проблема объективного подбора параметров и тестирования используемых методов. Дело в том, что сильная нестационарность (изменчивость во времени параметров), наличие динамических и измерительных шумов, искажение и паразитное смешивание сигналов в измерительных каналах могут приводить как к маскировке интервалов синхронного поведения, так и к ложной детекции участков синхронизации. В таких условиях при настройке методов анализа могут использоваться несколько подходов.

В медицине, при разработке прикладных методик, ориентированных на медицинскую диагностику, широко применяется ручная разметка обучающей выборки экспериментальных записей одним или несколькими (независимо с последующим усреднением результатов) опытными специалистами. Например, такой подход широко используется при анализе электроэнцефалограмм, для диагностики синхронизации исследуемых контуров регуляции в работе [151]. Однако, такой подход субъективен.

Перспективным подходом является использование математических моделей исследуемого объекта в виде динамических систем. Однако, в настоящее время математическое моделирование ССС находится в процессе развития и известные модели, включающие изучаемые контуры вегетативной регуляции кровообращения, пока не могут претендовать на хорошее

описание индивидуальных особенностей конкретных групп испытуемых [40,62,65,175].

При выборе параметров предложенного в разделе 3.3 метода мы использовали подход в котором результаты анализа экспериментальных данных сопоставлялись с результатами анализа ансамбля суррогатных данных, воспроизводящих спектральные свойства исходных сигналов, но заведомо несинхронизованных между собой.

Для сопоставления методов диагностики синхронизации исследуемых контуров регуляции кровообращения в данной главе использовался специально разработанный метод. Данный метод предполагал моделирование мгновенных фаз исследуемых систем уравнениями фазовых осцилляторов, расстройка частот которых модулировалась во времени для воспроизведения статистических свойств разностей мгновенных фаз экспериментальных сигналов. Фактически была предложена специализированная для воспроизведения статистических свойств разностей мгновенных фаз конкретных сигналов стохастическая модель.

Для разностей мгновенных фаз экспериментальных сигналов исследуемых контуров регуляции характерно специфическое поведение со спорадическим чередованием интервалов фазовой синхронизации и интервалов несинхронного поведения, на которых разность фаз достаточно быстро нарастала. Поэтому при создании такой стохастической модели была поставлена задача качественного воспроизведения длительностей синхронных участков, длительностей несинхронных участков, средней расстройки мгновенных частот на несинхронных участках, а также спектральных свойств фазовых шумов - осцилляций разностей мгновенных фаз, имеющих периоды меньшие, чем характерные периоды колебаний исследуемых контуров.

При построении статистической модели статистика указанных выше параметров оценивались для двух выборок экспериментальных данных: здоровых испытуемых и пациентов. Первая группа включала 30 испытуемых

без признаков сердечной патологии, вторая группа включала 30 пациентов, перенесших ИМ. Пациенты находились на стационарном лечении в клинике НИИ кардиологии СГМУ.

Для каждого испытуемого проводилась одновременная регистрация сигналов ФПГ и ЭКГ, из которой выделялся сигнал КИГ, при спонтанном дыхании. Методика регистрации и предварительной обработки экспериментальных данных подробно приведена в разделе 1.4 диссертационной работы.

Сигналы КИГ и ФПГ фильтровались полосовым фильтром в полосе частот  $[0.06, 0.14]$  Гц для выделения ритмов, отражающих активность исследуемых регуляторных систем. Частоты дискретизации фильтрованных сигналов ФПГ и КИГ, отражающих активность исследуемых регуляторных контуров, ограничивалась с помощью децимации до 5 Гц. С помощью преобразования Гильберта выделялись мгновенные фазы колебаний исследуемых регуляторных систем и вычислялись разности мгновенных фаз.

Далее с помощью метода, описанного в разделе 3.3, определялись границы интервалов фазовой синхронизации и оценивались функции плотности распределения вероятностей (ФПРВ) длительностей синхронных участков ( $P_H^{ls}$  для здоровых испытуемых и  $P_D^{ls}$  для пациентов) (рис. 4.1а) и несинхронных участков ( $P_H^{lds}$  для здоровых испытуемых и  $P_D^{lds}$  для пациентов) (рис. 4.1б). Для несинхронных участков оценивались распределения расстройек мгновенных частот колебаний (рис. 4.1в) для обеих экспериментальных выборок ( $P_H^{Af}$  для здоровых испытуемых и  $P_D^{Af}$  для пациентов).

На рисунках 4.1(а, б, в) видно, что для здоровых испытуемых более вероятно наблюдение длительных интервалов синхронного поведения, чем для пациентов с ишемической болезнью сердца (рис. 4.1а). Распределения длительностей несинхронных участков для двух групп оказались близкими (рис. 4.1б), однако скорость роста разности фаз на несинхронных участках,

определяемая расстройкой мгновенных частот, у пациентов выше, чем у здоровых (рис. 4.1в). Такие результаты соответствуют известным наблюдениям, сделанным в ходе исследований синхронизации исследуемых контуров вегетативной регуляции различных групп испытуемых.

ФПРВ экспериментальных данных аппроксимировались с помощью сдвинутых  $\beta$ -распределений:  $d \cdot \beta(a, b) + m$ . Наборы параметров, полученные в ходе аппроксимации методом максимального правдоподобия, приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Параметры  $\beta$ -распределений  $d \cdot \beta(a, b) + m$ , аппроксимирующие функции плотности распределения вероятности экспериментальных данных.

ФПРВ	$a$	$b$	$d$	$m$
$P_H^{ls}$	1.00	7.0	348	10.0
$P_D^{ls}$	1.00	10.0	348	10.0
$P_H^{lds}$	1.00	9.5	336	0.0
$P_D^{lds}$	1.00	9.5	336	0.0
$P_H^{lf}$	1.85	1.16	0.025	-0.003
$P_D^{lf}$	1.81	1.20	0.024	-0.005

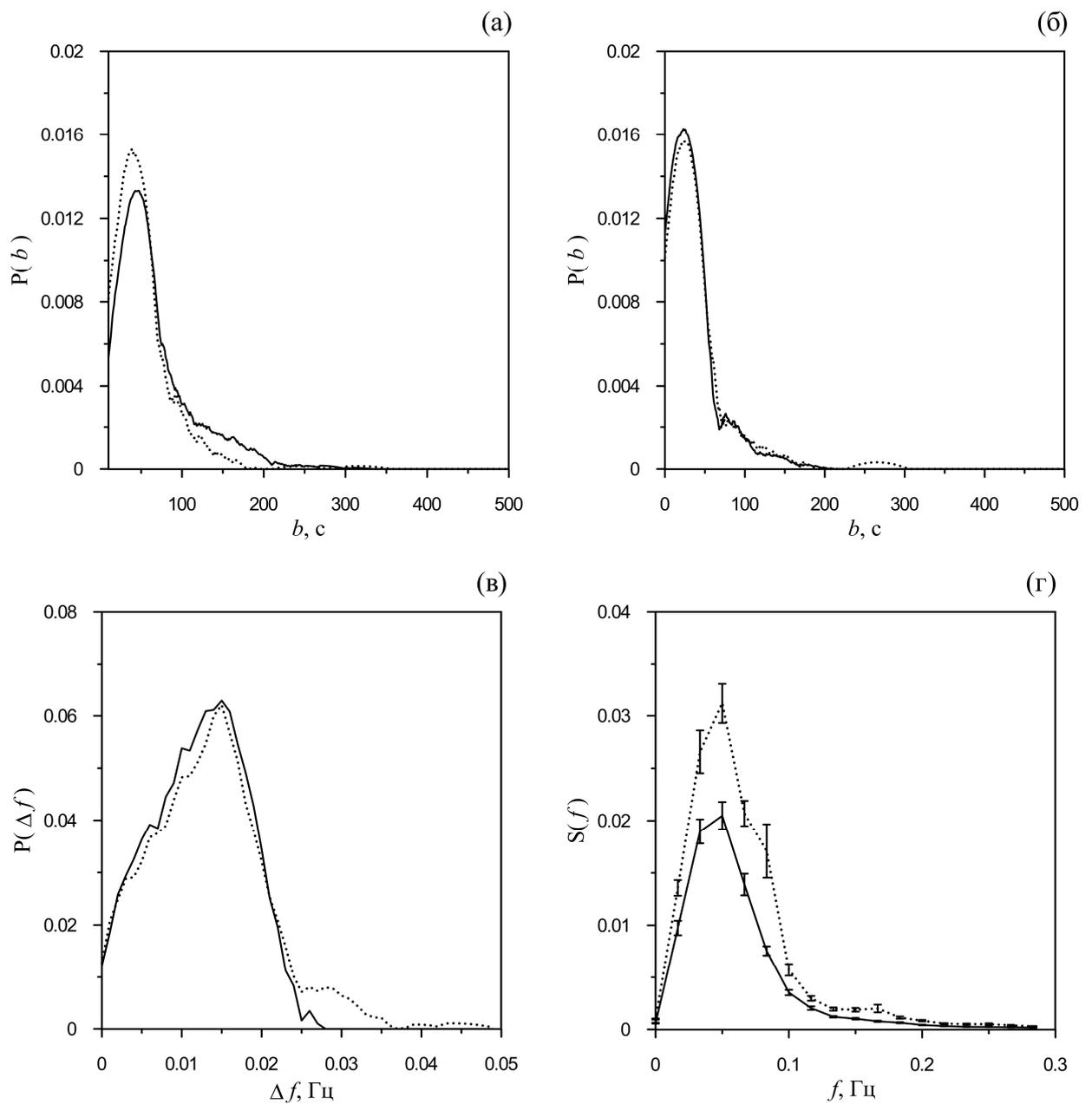


Рис. 4.1 Функции плотности распределения вероятностей длительностей: (а) – синхронных участков для значимых результатов ( $p=0.05$ ), (б) - несинхронных участков, (в) - расстройк мгновенных частот колебаний исследуемых систем на несинхронных участках и (г) - усредненные по каждой из выборок Фурье-спектры мощности фазовых шумов экспериментальных выборок. Сплошные линии - статистика, оцененная по выборке здоровых лиц, пунктир - по выборке пациентов, перенесших ИМ.

Фазовый шум рассматривался как остатки модели скользящего среднего сигнала  $\Delta\varphi(t)$ . Для оценки его характеристик из экспериментальных разностей фаз вычитались тренды, аппроксимируемые моделью скользящего среднего с окном длительностью 20 с (порядка 2 характерных периодов колебаний исследуемых систем). Оказалось, что выделенный таким образом шум имеет распределение близкое к нормальному. Дисперсия фазового шума для здоровых испытуемых составила  $0.04 \pm 0.002$ , для пациентов с ишемической болезнью сердца составила  $0.07 \pm 0.001$  (указаны с ошибкой оценки среднего).

Оцененные и усредненные по каждой из выборок спектральные плотности мощности приведены на рисунке 4.1(г). Видно, что мощность случайных составляющих экспериментальной выборки пациентов значительно превышает таковую для здоровых во всем диапазоне частот.

При генерации тестовых данных с помощью предложенной статистической модели фазовый шум формировался путем фильтрации нормального белого шума фильтром, амплитудно-частотная характеристика которого воспроизводит средний профиль оценок функции плотности распределения вероятности фазового шума. Для воспроизведения требуемой интенсивности фазового шума полученный сигнал нормировался.

Для иллюстрации работы методики приготовления тестовых данных на рисунке 4.2 приведены экспериментальные разности фаз здорового испытуемого (рис. 4.2(а)) и пациента (рис. 4.2(б)) с несколькими реализациями тестовых данных. На рисунке видно хорошее качественное соответствие поведения экспериментальных и синтетических разностей мгновенных фаз.

Таким образом, в данном разделе предложен метод приготовления тестовых данных, воспроизводящих статистические характеристики мгновенных разностей фаз экспериментальных временных реализаций контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции

тонуса артериальных сосудов. Проведенные оценки показывают хорошее качественное и количественное соответствие полученных с помощью предложенной методики разностей фаз экспериментальным данным, выделенным из записей здоровых испытуемых и пациентов с ишемической болезнью сердца, а также полученным ранее результатам. Для полученных разностей фаз имеются объективная априорная информация об участках «фазовой синхронизации». Следует отметить, что метод позволяет генерировать временные реализации произвольной длительности и формировать статистические ансамбли реализаций с заданными статистическими свойствами, например, специализированные ансамбли для здоровых испытуемых и пациентов.

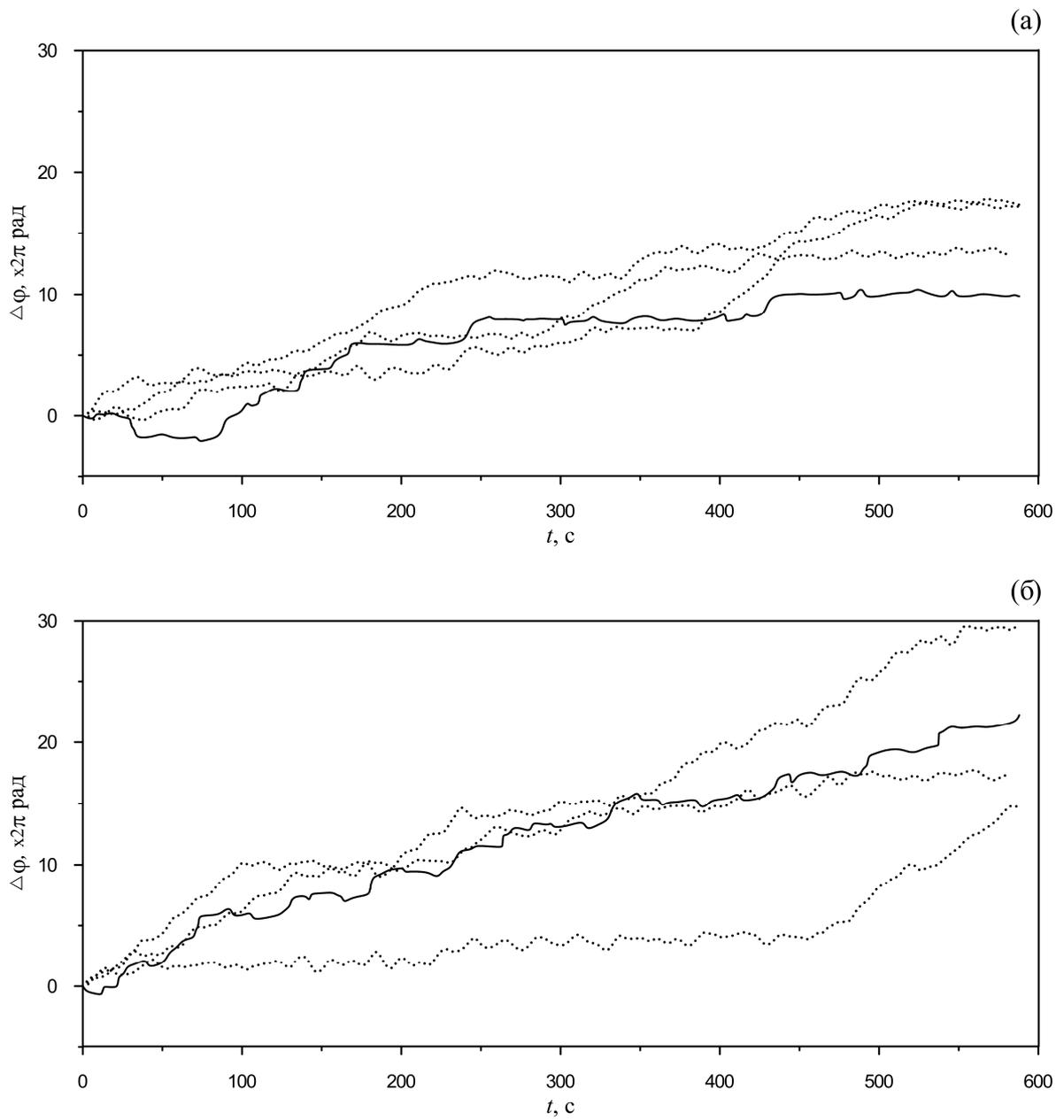


Рис. 4.2 Экспериментальные разности фаз (сплошные линии) и фрагменты модельных разностей фаз (пунктирные линии) здорового испытуемого (а) и пациента, перенесшего ИМ (б).

#### 4.4. Сопоставление методов

В ходе сопоставления методов диагностики синхронизованности с помощью предложенной статистической модели генерировались временные реализации тестовых данных, свойства которых соответствовали экспериментальным реализациям здоровых испытуемых и пациентов с ишемической болезнью сердца. При сопоставлении были сгенерированы два статистических ансамбля реализаций модели, соответствующие выборкам здоровых испытуемых и пациентов с ишемической болезнью сердца. Объем каждого из двух ансамблей соответствовал порядка 170 экспериментальным реализациям длительностью 10 минут каждая, каждый ансамбль содержал около 10000 характерных периодов колебаний.

Выбор параметров методов анализа сложных экспериментальных сигналов является нетривиальной задачей, требующей учета особенностей конкретных исследуемых систем. При этом, как правило, выбор параметров является компромиссом между требованиями к специфичности, то есть вероятности не выявить ложный интервал синхронизации (1-FPR - false positive results) и чувствительности, то есть вероятности выявления интервала синхронизации там, где он реально присутствует (TPR - true positive results) методики [146]. Поэтому в ходе сопоставления методов их параметры перебирались в широких диапазонах с оценкой TPR и FPR. В результате анализа с использованием априорной информации о положении участков фазовой синхронизации строились ROC-кривые (receiver operating characteristic), характеризующие соотношение между долей истинно положительных и ложно положительных выводов о наличии участков фазовой синхронизации (рис. 4.3) [146].

Для построения представленных на рисунке 4.3 иллюстраций параметры методов перебирались в указанных ниже диапазонах. Для метода  $\alpha$  :  $\alpha_i \in [0; 0.10]$  с шагом 0.001. Значение  $\alpha_i = 0$  соответствует горизонтальному участку разности фаз,  $\alpha_i = 0.10$  соответствует росту  $\Delta\varphi(t)$  на

$\pi$  радиан за характерный период. Для метода  $\gamma$ :  $\gamma_i \in [0.6; 1]$  с шагом 0.004. Значение  $\gamma_i = 1$  соответствует  $\delta$ -пику в распределение разности фаз,  $\gamma_i = 0.6$  часто выбирается в качестве эмпирической оценки нижнего порога значения индекса, соответствующего фазовой синхронизации. Для метода  $\sigma$ :  $\sigma_i \in [0; 0.35]$  с шагом 0.0035. Значение  $\sigma_i = 0$  соответствует горизонтальному участку разности фаз,  $\sigma_i = 0.35$  соответствует стандартному отклонению гармонического сигнала с частотой 0.1 Гц и размахом  $\pi$  радиан.

Проведенные исследования включали изучение работы сопоставляемых методов в присутствии фазового шума различной интенсивности. Шум, сформированный в соответствии с описанной методикой, аддитивно добавлялся к временным рядам мгновенных разностей фаз. На панелях рисунка 4.3в, г представлены результаты анализа здоровых испытуемых и пациентов при шумах, стандартное отклонение которых было равно среднему стандартному отклонению фазовых шумов, оцененных, соответственно, для здоровых испытуемых (рис. 4.3в) и пациентов (рис. 4.3г). На панелях рисунка 4.3а, б приведены результаты анализа для вдвое меньших уровней шумов, на панелях рисунка 4.3д, е - вдвое больших.

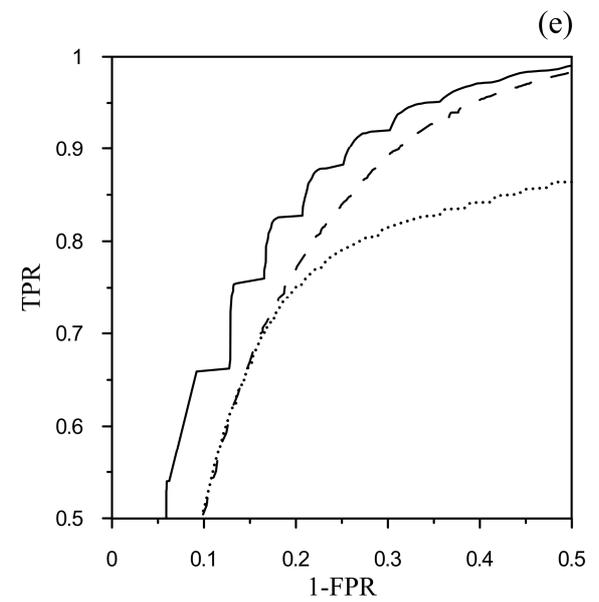
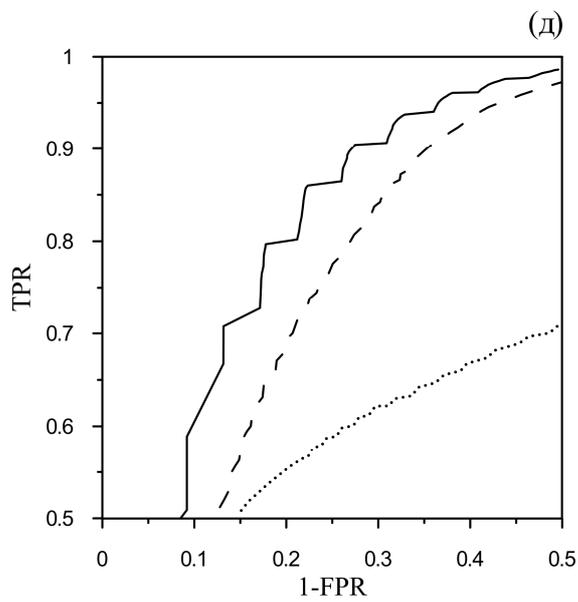
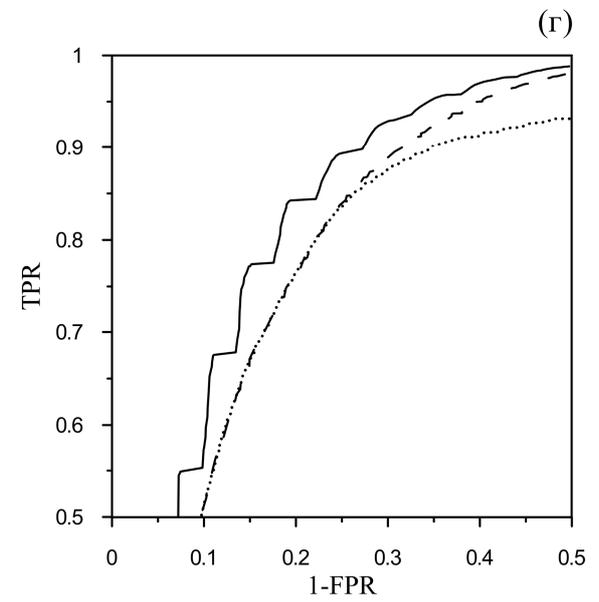
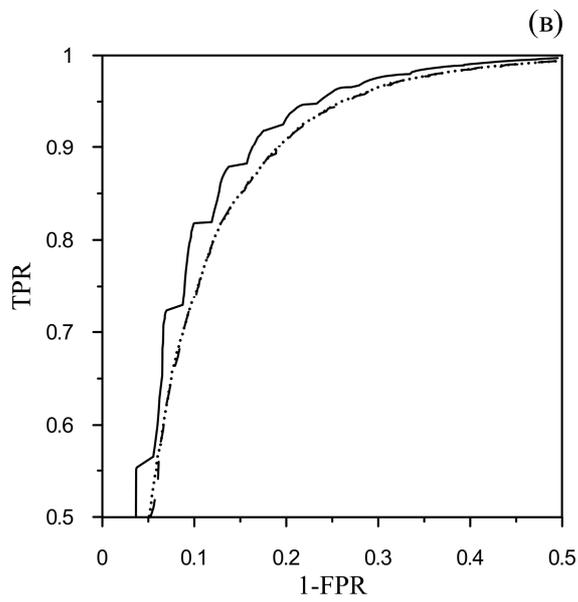
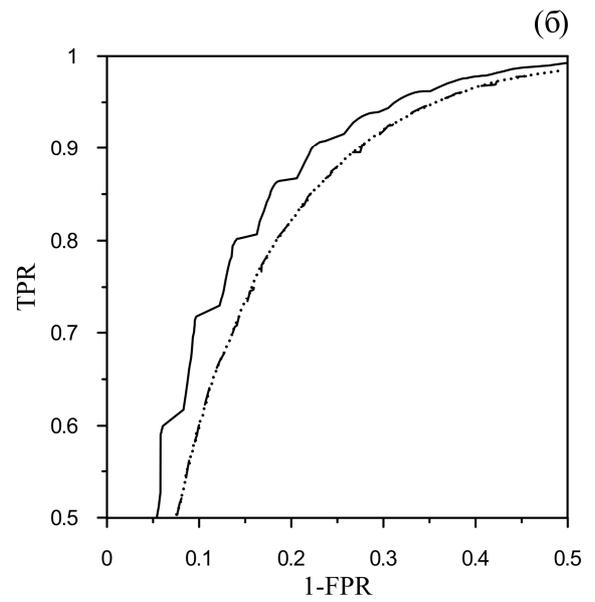
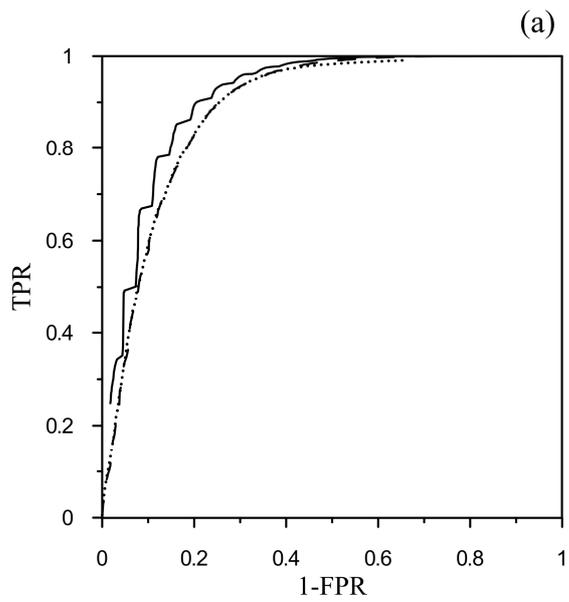


Рис. 4.3 ROC-кривые, соответствующие параметрам методов, позволяющим получить максимальную чувствительность при минимальной специфичности для 3 значений интенсивности фазового шума: 50% (а, б), 100% (в, г) и 150% (д, е) относительно средней интенсивности шума в экспериментальных данных для модельной разности фаз здоровых испытуемых (а, в, д) и пациентов (б, г, е). Точечной линией отмечена ROC-кривая для метода, основанного на расчете коэффициента  $\gamma_i$ , пунктирной линией для метода, основанного на расчете коэффициента  $\sigma_i$ , и сплошной линией для метода, основанного на расчете коэффициента  $\alpha_i$ .

Для всех алгоритмов параметры ширины скользящего окна  $b$  перебирались в диапазоне [1;40] секунд с шагом 1 секунда. Минимальная протяженность области синхронизации  $l=10$  секунд. Сдвиг скользящего окна составлял 1 дискретную выборку (0.2 секунды).

В ходе проведенных исследований было выявлено, что предложенный в разделе 3.3 метод  $\alpha$  демонстрирует более высокую чувствительность, чем другие сопоставляемые методы - сплошная кривая на всех панелях рисунка 4.3 остается выше других. С ростом фазовых шумов чувствительность всех методов снижается. При этом методы, основанные на расчете коэффициентов  $\gamma_i$  и  $\sigma_i$ , демонстрируют близкие результаты при небольших шумах, но с ростом уровня шума чувствительность метода  $\gamma_i$  падает быстрее двух других методов.

Например, при соотношениях TPR/(1-FPR) 0.8/0.9 и шуме 50%, а также соотношениях 0.9/0.7 и 0.7/0.8 и шуме 150% оказывается работоспособным только метод, основанный на расчете коэффициента  $\alpha_i$ . При соотношении 0.8/0.7 и шуме 150% работают только методы, основанные на расчете коэффициентов  $\alpha_i$  и  $\gamma_i$ .

При сопоставлении панелей на рисунке 4.3, соответствующих результатам анализа здоровых испытуемых и пациентов, видно, что чувствительность методов при анализе данных пациентов оказывается ниже, чем при анализе записей здоровых лиц. Видимо, это связано с более высокой интенсивностью фазовых шумов у пациентов, которая может быть обусловлена меньшей интенсивностью сигналов исследуемых регуляторных контуров, сниженной вследствие патологии, относительно измерительных и динамических шумов в исходных сигналах.

#### 4.5 Результаты и выводы

1. В ходе проведенного исследования спектральных свойств разностей мгновенных фаз исследуемых контуров регуляции показано, что дисперсия фазовых шумов пациентов с ишемической болезнью сердца, значимо превышает дисперсию шумов здоровых субъектов. Дисперсия фазового шума для здоровых испытуемых составила  $0.04 \pm 0.002$ , для пациентов, перенесших инфаркт миокарда,  $0.07 \pm 0.001$  (указанны с ошибкой оценки среднего).

2. Разработан специализированный метод приготовления тестовых данных, воспроизводящих статистические свойства экспериментальных разностей фаз контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Воспроизводятся распределения длительностей синхронных и несинхронных участков, распределения расстроек характерных частот собственных колебаний на несинхронных участках и спектральные свойства фазовых шумов. Метод позволяет воспроизводить свойства здоровых испытуемых и пациентов с ишемической болезнью сердца. При этом могут быть сгенерированы тестовые ансамбли нужного объема реализаций мгновенных разностей фаз заданной длины, при этом известна объективная априорная информация о положении интервалов фазовой синхронизации.

3. Проведен обзор известных методов диагностики фазовой синхронизации. В ходе обзора на основании имеющихся результатов исследований и качественных априорных соображений отобраны методы, которые могут использоваться для расчета интегрального количественного индекса, характеризующего степень фазовой синхронизованности систем по их нестационарным сигналам - суммарного процента фазовой синхронизации контуров симпатической регуляции ЧСС и тонуса артериальных сосудов. В результате проведенного обзора и анализа целесообразными для оценки суммарного процента фазовой синхронизации были признаны методы, предложенные в 3 главе диссертации, а также два известных ранее подхода,

основанных на оценке коэффициента фазовой когерентности и коэффициента диффузии фазы.

4. В ходе ROC-анализа, позволяющего оценить чувствительность и специфичность метода диагностики синхронизации при данном наборе параметров, проведено сопоставление трех методов диагностики фазовой синхронизованности контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов: метода, предложенного в разделе 3.3, основанного на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз в скользящем окне и оценке углового коэффициента наклона аппроксимирующей прямой, метода, основанного на оценке коэффициента фазовой когерентности, и метода, основанного на оценке коэффициента диффузии фазы. Сопоставление проводилось при переборе свободных параметров рассматриваемых методов диагностики фазовой синхронизации в широком диапазоне значений, при анализе ансамблей тестовых временных реализаций, приготовленных с помощью метода, предложенного в разделе 4.2 диссертации.

5. В результате проведенных исследований показано, что метод, предложенный в диссертации, демонстрирует лучшее соотношение чувствительности и специфичности. Для различных уровней чувствительности метода были получены значения свободных параметров, соответствующие наилучше его специфичности. Для исследований синхронизованности контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов предлагается использовать значения свободных параметров, выбранных в ходе исследования в разделе 3.7 ( $l = 16$  с,  $|a| = 0.01$ ,  $b = 13$ ). Показано, что такой набор параметров соответствует чувствительности на уровне 0.93, специфичности на уровне 0.36, что является приемлемыми характеристиками метода при решении задач медицинской диагностики.

6. При сопоставлении работоспособности методов при наличии в реализации мгновенной разности фаз шумов различной интенсивности

показано, что при малых уровнях шумов методы, основанные на расчете коэффициента фазовой когерентности и коэффициента диффузии фазы, демонстрируют близкие результаты, а с ростом уровня шума чувствительность методики, основанной на расчете коэффициента фазовой когерентности, снижается быстрее двух других методов.

7. Чувствительность всех сопоставляемых методов оказывается ниже при анализе данных пациентов, с ишемической болезнью сердца, по сравнению со здоровыми лицами. Сделан вывод, что вероятно это связано с более высоким уровнем фазовых шумов в записях пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены следующие основные результаты:

1. В ходе натуральных экспериментов с линейно нарастающей частотой дыхания для здоровых испытуемых впервые выявлены длительные интервалы захвата сигналом дыхания частоты и фазы сигналов контура барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, выделяемых из пальцевой фотоплетизмограммы. Длительность таких интервалов составила от 20 до 840 секунд (среднее значение и стандартное отклонение:  $428 \pm 193$  секунд).
2. Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют в пользу того, что контуры симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов могут рассматриваться как независимые взаимодействующие автогенераторы, каждый из которых находится под воздействием процесса дыхания.
3. Разработан метод расчета количественного индекса - суммарного процента фазовой синхронизации  $S$ . Индекс характеризует относительное время фазовой синхронизации автогенераторов различной природы по их нестационарным экспериментальным временным реализациям. Работоспособность метода продемонстрирована при анализе сигналов эталонных нелинейных радиофизических осцилляторов, а также экспериментальных данных биологической природы.
4. Предложен новый метод оценки суммарного процента фазовой синхронизации, ориентированный на анализ степени синхронизации низкочастотных колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов в реальном времени по единственному временному ряду ФПГ, ориентированный на реализацию на базе малогабаритных носимых аппаратно-программных мониторов.

5. Установлено, что у здоровых людей длительность участков синхронизации низкочастотных колебаний контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов значительно выше, чем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Показано, что значения суммарного процента фазовой синхронизации колебаний, рассчитанные по экспериментальным рядам и статистически значимые на уровне 0.05, в среднем значимо различаются по величине  $S$ :  $46 \pm 12\%$  для здоровых испытуемых,  $22 \pm 10\%$  - для пациентов (приведены средние со стандартным отклонением).

6. Разработан специализированный метод приготовления тестовых данных, воспроизводящих статистические свойства экспериментальных разностей мгновенных фаз контуров симпатической регуляции ЧСС и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Показано, что метод позволяет воспроизводить статистику разностей мгновенных фаз здоровых испытуемых и пациентов, перенесших инфаркт миокарда. При этом могут быть сгенерированы тестовые ансамбли нужного объема реализаций мгновенных разностей фаз заданной длины, для которых известна объективная априорная информация о положении интервалов фазовой синхронизации.

7. Показано, что метод, предложенный в диссертации, основанный на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз в скользящем окне и оценке углового коэффициента наклона аппроксимирующей прямой, демонстрирует лучшее соотношение чувствительности и специфичности по сравнению с другими известными методами, пригодными методами для расчета  $S$ .

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность и благодарность своим научным руководителям кандидату физико-математических наук Караваеву Анатолию Сергеевичу и доктору физико-математических наук Пономаренко Владимиру Ивановичу за многочисленные полезные советы и неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы, а также в ее оформлении. Благодарю профессора кафедры Безручко Бориса Петровича за полезные советы и участие, также сотрудников кафедры и лаборатории СФ-6 Саратовского филиала института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН за полезные обсуждения работы на научных семинарах. Также благодарю за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований, Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, Министерство образования и науки РФ, Российский научный фонд.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- ГЗОС – генератор с обратной запаздывающей связью
- КИГ – кардиоинтервалограмма
- ПГ – преобразование Гильберта
- СА – синоатриальный узел
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ФПГ – фотоплетизмограмма
- ЦАП – цифро-аналоговый преобразователь
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиограмма

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. Москва: Медицина, 1968. –546 с.
2. Гайтон А.К. Медицинская физиология. Москва: Логосфера, 2008. –1296 с.
3. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. – 1996. –V. 17. –P. 354–381.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. –2001. –№. 24. –С. 65–87.
5. Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Баев В.В. Внезапная сердечная смерть: основные механизмы, принципы прогноза и профилактики // Вестник РУДН. –1998. –№. 1. –С. 144–159.
6. Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Котельникова Е.В., Беспятов А.Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике // Кардиология. –2004. –№. 3. –С. 15–19.
7. Флейшман А.Н. Классификация спектральных показателей медленных колебаний гемодинамики - основа прогноза, патогенетической терапии и оценки функционального состояния человека // Сборник научных трудов симпозиума «Медленные колебательные процессы в организме человека: теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике». –1997. –С. 24–42.
8. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Безручко Б.П. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно–

сосудистой системы // Артериальная гипертензия. –2011. –Т. 17. –№. 4. –С. 354–360.

9. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1999. –264 с.

10. Dixon E.M., Kamath M.V., McCartney N., Fallen E.L. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls // Cardiovascular Research. –1992. –V. 26. –№. 7. –P. 713.

11. Михайлов Н.А. Функциональная асимметрия и вариабельность сердечного ритма у школьников // Современные проблемы науки и образования. –2011. –Т. 5. –С. 1–8.

12. Клещенко С.А., Флейшман А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери. Обзор. // Бюллетень СО РАМН. –2006. –№. 3. –С. 52–59.

13. Seidel H., Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor–cardiac reflex // Phys. D Nonlinear Phenom. –1998. –V. 115. –P. 145–160.

14. Bezruchko V.P., Smirnov D.A. Extracting Knowledge From Time Series: (An Introduction to Nonlinear Empirical Modeling). Springer, 2010. –410 p.

15. Анищенко В. С. Регулярные и хаотические автоколебания. Синхронизация и влияние флуктуаций: [учебник–монография]. Долгопрудный: Интеллект, 2009. –311 с.

16. Рабинович М.И., Трубецков Д.И. Введение в теорию колебаний и волн. Москва: Наука, 1984. –432 с.

17. Трубецков Д.И. Введение в синергетику. Колебания и волны. Москва: Либроком, 2011. –224 с.

18. Кузнецов А.П., Кузнецов С.П. Рыскин Н.М. Нелинейные колебания. Москва: Физматлит, 2002. –292 с.

19. Mosekilde E., Postnov D., Maistrenko Y. Chaotic Synchronization: Applications to Living Systems // World Scientific Series on Nonlinear Science. Series A. –V.42. –2002.

20. Пиковский А., Розенблюм М., Куртц Ю. Синхронизация: Фундаментальное нелинейное явление. Москва: Техносфера, 2003. –496 с.
21. Vandenhouten R., Lambertz M., Langhorst P., Grebe R. Nonstationary time–series analysis applied to investigation of brainstem system dynamics. // IEEE Xplore: IEEE Transactions on Biomedical Engineering. –2000. –V. 47. –№. 6. –P. 729–737.
22. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform // Physical Review E. Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2007. –V. 75. –№. 5.
23. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Bezruchko B.P. Synchronization of low–frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment // The European Physical Journal Special Topics. –2013. –V. 222. –№. 10. P. 2687–2696.
24. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Bespyatov A.B., Bodrov M.B., Gridnev V.I. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization // Chaos, Solitons and Fractals. –2005. –V. 23. –P. 1429–1438.
25. Bespyatov A.B., Bodrov M.B., Gridnev V.I., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Experimental observation of Synchronization Between Rhythms of Cardiovascular System // Nonlinear Phenomena in Complex Systems. –2003. –P. 885–893.
26. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., Bodrov M.B., Bespyatov A.B. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. // Physical Review E. Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. –2003. –V. 68. –№. 4. –P. 41913.
27. Короновский А.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Храмов А.Е. Метод исследования синхронизации автоколебаний по унвариантным данным с использованием непрерывного вейвлетного анализа // ЖТФ. –2007. –Т. 77. –№. 9. –С. 6–15.

28. Короновский А.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Храмов А.Е. Диагностика синхронизации автоколебательных систем при изменении частоты внешнего воздействия с использованием вейвлетного анализа // Радиотехника и электроника. –2007. –Т. 52. –№. 5. –С. 581–592.
29. Короновский А.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Храмов А.Е. Изучение синхронизации автоколебаний по универсальным данным при изменении частоты внешнего воздействия с использованием вейвлетного анализа // Письма в ЖТФ. –2006. –Т. 32. –№. 11. –С. 81–88.
30. Прохоров М.Д., Бодров М.Б., Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Беспятов А.Б. Исследование синхронизации между ритмами сердечно–сосудистой системы человека по последовательностям R–R–интервалов // Биофизика. –2005. –Т. 50. –№. 5. –С. 914–919.
31. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P., Smith J.P., Cohen R.J. Beat to Beat Variability in Cardiovascular Variables: Noise or Music? // Journal of the American College of Cardiology. –1989. –V. 14. –P. 1139–18.
32. Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M., Nagaraja H.M., Porges S.W., Saul J.P., Stone P.H., Van der Molen M.W. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats // Pyschophysiology. –1997. –V. 34. –P. 623–648.
33. Pool R. Is It Healthy to Be Chaotic? // Science. –1989. –V.243. –P.604–607.
34. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // Circulation. –1992. –V. 85. –P. 164–171.
35. Eckberg D.L., Drabinski M., Braumwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease // The New England Journal of Medicine. –1971. –V. 285. –P. 877–883.
36. Wesseling K.H., Settels J.J. Baromodulation explains short–term blood pressure variability. In Psychophysiology of cardiovascular control. Models, methods and data. New York: Plenum, 1985. –P. 69–97.
37. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute

- myocardial infarction // *The Medical Journal of Australi.* –1978. –V. 2. –P. 52–53.
38. Cooley R.L., Montano N., Cogliati C., Van de Borne P., Richenbacher W., Oren R., Somers V.K. Evidence for a Central Origin of the Low-Frequency Oscillation in RR-Interval Variability // *Circulation.* –1998. –V. 98. –P. 556–561.
39. Di Rienzo M., Castiglioni P., Parati G., Mancia G., Pedotti A. Effects of sino-aortic denervation on spectral characteristics of blood pressure and pulse interval variability: a wideband approach // *Medical and Biological Engineering and Computing.* –1996. –V. 34. –P. 133–141.
40. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // *Journal of the American Society of Hypertension.* –2016. –V. 10. –№. 3. P. 235–243.
41. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* –2001. –V. 280. –№. 4. –P. 1105-1115.
42. Cohen M.A., Taylor J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies // *American Journal of Physiology.* – 2002. –V. 542. –P. 669.
43. Goldberger A.L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? // *News in Physiological Sciences.* –1991. –V. 6. –P. 87–91.
44. Безручко Б.П., Бодров М.Б., Диканев Т.В., Карваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Селезнев Е.П., Сысоев И.В., Смирнов Д.А. Некоторые проблемы реконструкции модельных уравнений по временным рядам и пути их решения // *Нелинейные волны.* –2005. –С. 381–398.
45. Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A., Passino C., Johnston J., Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? // *Clinical Science.* – 1994. –V. 87. –P. 649-654.
46. Rienzo M., Parati G., Radaelli A., Castiglioni P. Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics

and nonlinearities // *Philosophical Transactions of the Royal Society*. –2009. –V. 367. –P. 1301–1318.

47. Bernardi L., Radaelli A., Solda P., Coats A., Reeder M., Calciati A., Garrard C., Sleight P. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves // *Clinical Science*. –1996. –V. 90. –P. 345–355.

48. Bernardi L., Bianchini B., Spadacini G., Leuzzi S., Valle F., Marchesi E., Passino C., Calciati A., Vigano M., Rinaldi M., Martinelli L., Finardi G., Sleight P. Demonstrable Cardiac Reinnervation After Human Heart Transplantation by Carotid Baroreflex Modulation of RR Interval // *Circulation*. –1995. –V. 92. –P. 2895–2903.

49. Middleton P.M., Tang C.H., Chan G.S., Bishop S., Savkin A.V., Lovell N.H. Peripheral photoplethysmography variability analysis of sepsis patients // *Medical and Biological Engineering and Computing*. –2011. –V. 49. –№. 3. –P. 337–347.

50. Burgess D.E., Hundley J.C., Brown D.R., Li S.G, Randall D.C. First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats // *American Journal of Physiology*. –1997. –V. 273. –P. 1878–1884.

51. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // *Cardiovascular Research*. –2006. –V. 70. –P. 12–21.

52. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (Обзор) // *Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы*. –2011. –V. 7. –№. 1. –С. 34–39.

53. Montano N., Gneccchi-Ruscione T., Porta A., Lombardi F., Malliani A., Barman S. M. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system // *Journal of the Autonomic Nervous System*. –1996. –V. 57. –P. 116–122.

54. Montano N., Cogliati C., da Silva V.J., Gneccchi-Ruscione T., Massimini M., Porta A., Malliani A. Effects of spinal section and of positive-feedback excitatory reflex on sympathetic and heart rate variability // *Hypertension*. –2000. –V. 36. –P.

1029–1034.

55. Grasso R., Rizzi G., Schena F., Cevese A. Arterial baroreceptors are not essential for low frequency oscillation of arterial pressure // *Journal of the Autonomic Nervous System*. –1995. –V. 8. –P. 323–331.
56. Mancia G., Parati G., Castiglioni P., Di Rienzo M. Effect of sinoaortic denervation on frequency–domain estimates of baroreflex sensitivity in conscious cats // *American Journal of Physiology*. –1999. –V. 276. –№. 6. –P. 1987–1993.
57. Barre`s C., De Souza Neto E.P., Julien C. Effect of alphaadrenoceptor blockade on the 0.4–Hz sympathetic rhythm in conscious rats // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. –2001. –V. 28. –P. 983–985.
58. Van de Vooren H., Gademan M.G., Swenne C.A., Ten Voorde B.J., Schlij M.J., Van der Wall E.E. Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: what are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients // *Journal of Applied Physiology*. –2007. –V. 102. –№. 4. –P. 1348–1356.
59. Ottesen J.T. Modelling the dynamical baroreflex–feedback control // *Mathematical and Computer Modelling*. –2000. –V. 31. –P. 167–173.
60. DeBoer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat–to–beat model // *American Journal of Physiology*. –1987. –V. 253. –№. 3(2). –P. 680–689.
61. Albaghdadi M. Baroreflex control of long–term arterial pressure // *Rev Bras Hypertens*. –2008. –V. 14. –№. 4. –P. 212–225.
62. Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K., Stanley H.E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease // *Physical Review E*. –2005. –V. 72. –№. 4. –P. 41904.
63. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model // *American Journal of Physiology*. –1998. –V. 275. –№. 5(2). –P. 1733–1747.
64. Vielle B. Mathematical analysis of Mayer wave // *Journal of Mathematical Biology*. –2005. –V. 50. –№. 5. –P. 595–606.

65. Silvani A., Magosso E., Bastianin S., Lenzi P., Ursino M. Mathematical modeling of cardiovascular coupling: Central autonomic commands and baroreflex control // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. –2011. –V. 162. –P. 66–71.
66. Cavalcanti S., Belardinelli E. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 1996. –V. 43. –№. 10. –P. 982–989.
67. Хорев В.С., Кульминский Д.Д., Миронов С.А. Оценка запаздывания и связи между 0,1 Гц ритмами регуляции в сердечно–сосудистой системе // *Бюллетень медицинских Интернет–конференций*. –2014. –Т. 4. –№. 7. –С. 958–961.
68. Malliani A., Julien C., Billman G.E. Cardioscular variability is not an index of autonomic control of circulation // *American Journal of Physiology*. –2006. –V. 101. –P. 684.
69. Parati G., Di Rienzo M., Castiglioni P. Counterpoint: Cardiovascular variability is not an index of autonomic control of circulation // *American Journal of Physiology*. –2006. –V. 101. –P. 676.
70. Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A., Passino C., Johnston J.A., Sleight P. Low–frequency spontaneous fluctuations of R–R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? // *Clinical Science*. – 1994. –V. 87. –№. 6. –P. 649–654.
71. Parati G., Saul J.P., Di Rienzo M., Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal // *Hypertension*. –1995. –V. 25. –№. 6. –P. 1276–1286.
72. Rivera–Ruiz M., Cajavilca C., Varon J. Einthoven’s String Galvanometer: The First Electrocardiograph Texas Heart Institute // *Texas Heart Institute*. –2008. –V. 35. –№. 2. –P. 174–178.
73. Рангайян Р. М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход. Москва: Физматлит, 2010. –440 с.
74. Адамов С. А., Ковалевский А. А. Перкуссия и аускультация. Краткий

курс для студентов и врачей. Томск, 1938. –162 с.

75. Лазаренко В.И. Функциональная реография // Сибирское медицинское обозрение. –2004. –Т. 4. –№. 33. –С. 4–12.

76. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. // *Physiological Measurement*. –2007. –V. 28. –№. 3. –P. 1–39.

77. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва: Медицина, 2005. –125 с.

78. Куликов В.П., Смирнова Ю.В., Хорев Н.Г. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. Иваново: Издательство МИК, 2004. – 496 с.

79. Imholz B.P., Settels J.J., Van der Meiracker A.H., Wesseling K.H., Wieling W. Non-invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure // *Cardiovascular Research*. –1990. –V. 24. –№. 3. –P. 214–221.

80. Govind C., Bhavin J. Cross Sectional Anatomy CT and MRI. London: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 2014. –283 p.

81. Ho K.K., Moody G.B., Peng C.K., Mietus J.E., Larson M.G., Levy D., Goldberger A.L. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics // *Circulation*. –1997. –V. 96. –№. 3. –P. 842–848.

82. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Меркулов М.В. Функциональная оценка периваскулярной иннервации конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей. М.: Медицина, 2004. –26 с.

83. Rhee S., Yang B.H., Asada H.H. Theoretical Evaluation of the Influence of Displacement on Finger Photoplethysmography for Wearable Health Monitoring Sensors // *Symposium on Dynamics, Control, and Design of Biomechanical Systems ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Nashville, Tennessee, 1999*.

84. Higgins J.L., Fronek A. Photoplethysmographic Evaluation of the Relationship between Skin Reflectance and Skin Blood Volume // *Journal of*

Biomedical Engineering. –1986. –V. 8. –P. 130-136.

85. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.Н., Газенко О.Г. Космическая кардиология. Л.: Медицина, 1967. –220 p.

86. Жемайтите Д.И., Варонецкас Г.А., Брожайтене Ю.И., Жилюкас Г.А. Возможность оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных ИБС с использованием неинвазивных методов исследования. // Кардиология. –1988. –№. 4. –С. 35–41.

87. Нидеккер И.Г. Выявление скрытых периодичностей методом спектрального анализа. Диссертация кандидата физико–математических наук. Москва: ВЦАН СССР, 1968. –131 с.

88. Власов Ю.А., Яшков В.Г., Якименко А.В. Метод последовательного парного анализа ритма сердца по интервалам RR // Радиоэлектроника, физика и математика в биологии и медицине. –1971. –С. 9–14.

89. Кудрявцева В.И. К проблеме прогнозирования умственного утомления при длительной монотонной работе. Автореферат диссертации кандидата биологических наук. Москва: ИМБП, 1974. –23 с.

90. Воскресенский А.Д., Вентцель М.Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях. Москва: Наука, 1974. –221 с.

91. Никулина Г.А. Исследование статистических характеристик сердечного ритма как метод оценки функционального состояния организма при экстремальных воздействиях: Автореферат диссертации кандидата биологических наук. Горький, 1974. –30 с.

92. Баевский Р.М. К проблеме прогнозирования функционального состояния человека в условиях длительного космического полета // Физиологический Журнал СССР. –1972. –Т. 6. –С. 819–827.

93. Баевский Р.М. Исследование математико–статистических характеристик сердечного ритма как метод оценки реакции лиц разного возраста на мышечную нагрузку. Диссертация кандидата биологических наук. Москва: ИМБП, 1978. –178 с.

94. Клецкин С.З. Проблема контроля и оценки операционного стресса (на основе анализа ритма сердца с помощью ЭВМ). Диссертация доктора медицинских наук. Москва: АМН СССР, 1981. –298 с.
95. Безруких М.М. Регуляция хронотропной функции у школьников 1–4 классов в процессе учебных занятий. Возрастные особенности физиологических систем у детей и подростков. Москва, 1981. –254 с.
96. Габинский Я.Л. Вариационная пульсометрия и автокорреляционный анализ в оценке экстракардиальной регуляции сердечного ритма. Автореферат диссертации кандидата биологических наук. Свердловск: Свердловский Медицинский Институт, 1982. –22 с.
97. Hidaka I., Nozaki D., Yamamoto Y. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal // Hypertension. –1995. –V. 25. –P. 1276–1286.
98. Rosenblum M.G., Kurths J., Pikovsky A., Scafer C., Tass P., Abel H.H. Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction // Engineering in Medicine and Biology. –1998. –V. 17. –№. 6. –P. 46–53.
99. Kenwright, D.A., Bahraminisab, A., Stefanovska, A., McClintock The effect of low-frequency oscillations on cardio-respiratory synchronization // In: European Physical Journal. –2008. –B. 65. –№. 3. –P. 425-433.
100. Vandenhouten R., Lambertz M., Langhorst P., Grebe R. Nonstationary Time–Series Analysis Applied to Investigation of Brainstem System Dynamics // IEEE Xplore: IEEE Transactions on Biomedical Engineering. –2000. –V. 47. –№. 6. –P. 729–737.
101. Гаврилушкин А.П., Маслюк А.П. Теоретические и практические аспекты нелинейных хаотических колебаний ритма сердца. Медленные колебательные процессы в организме человека. // Материалы 3–го Всерос. симпозиума, Новокузнецк. –2001. –С. 37–48.
102. Peng C.K., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. –1995. –V. 5. –№. 1.

–P. 82-87.

103. Nakamura Y., Yamamoto Y., Muraoka I. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability // *Journal of Applied Physiology*. –1993. –V. 74. –№. 2. –P. 875-881.

104. Lombard I.F. Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality // *Circulation*. –2000. –V. 101. –P. 8–10.

105. Krstacic G., Krstacic A., Smalcelj A., Milicic D., Jembrek–Gostovic M. The «Chaos Theory» and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short–time series in patients with coronary heart disease? // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. –2007. –V. 12. –№. 2. –P. 130–136.

106. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H.V., Myllya V.V. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction // *Stroke*. –1996. –V. 27. –№. 11. –P. 2059-2063.

107. Kaplan D.T., Goldberger A.L. Chaos in cardiology // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. –1991. –V. 2. –P. 342-354.

108. Kanters J.K., Holstein–Rathlou N.H., Agner E. Lack of evidence for low–dimensional chaos in heart rate variability // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. –1994. –V. 5. –№. 7. –P. 591–601.

109. Goldberger A.L., West B.J. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology // *Annals of the New York Academy of Sciences*. –1987. –V. 504. –P. 155–212.

110. Goldberger A. L. Nonlinear dynamics, fractals, and chaos: applications to cardiac electrophysiology // *Annals of Biomedical Engineering*. –1990. –V. 18. –P. 195–198.

111. Goldberger A.L. Nonlinear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside // *The Lancet*. –1996. –V. 347. –P. 1312–1314.

112. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике.

Новосибирск: Наука. Сиб. отделения РАН, 1999. –194 с.

113. Pavlov A.N., Janson N.B., Anishenko V.S., Gridnev V.I., Dovgalevsky P.Y. Diagnostic of cardio-vascular disease with help of largest Lyapunov exponent of RR-sequences // *Chaos, Solitons and Fractals*. –2000. –V. 11. –№. 5. –P. 807-814.
114. Янсон Н.Б., Павлов А.Н., Баланов А.Г., Анищенко В.С. Задача реконструкции математической модели применительно к электрокардиограмме // *Письма в ЖТФ*. –1996. –Т. 22. –№. 16. –С. 57–62.
115. Smirnov D.A., Bezruchko B.P. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Physical Review E*. –2003. –V. 68. –P. 46209.
116. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Physical Review E*. –2001. –V. 64. –P. 45202-45206.
117. Grassberger P., Schreiber T., Schaffrath C. Non-linear time sequence analysis // *I International Journal of Bifurcation and Chaos*. –1991. –V. 1. –P. 521–547.
118. Granger C.W.J. Investigating causal relations by econometric models and crossspectral methods // *Econometrica*. –1969. –V. 37. –№. 3. –P. 424–438.
119. Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C.E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Journal of Physics D*. –2000. –V. 144. –P. 358.
120. Daniel T.L., Lee A.Y. Wavelet Analysis: Theory and Applications // *Hewlett-Packard Journal*. –1994. –P. 44–52.
121. Короновский А.А., Храмов А.Е. Непрерывный вейвлетный анализ и его приложения. Саратов: ГосУНЦ «Колледж», 2002. –216 с.
122. Grossmann A., Morlet J. Decomposition of hardy functions into square integrable wavelets of constant shape // *SIAM Journal on Mathematical Analysis*. –1984. –V. 15. –P. 723–736.
123. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency // *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*. –2006. –V. 73. –№. 2.

124. Tass P., Rosenblum M.G., Weule J., Kurths J., Pikovskii A.S., Volkman J., Schnitzler A., Freund H.J. Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography // *Physical Review Letters*. –1998. –V. 81. –№. 15. –P. 3291–3294.
125. Pawelzik K., Schuster H.G. Generalized dimensions and entropies from a measured time series // *Physical Review A*. –1987. –V. 35. –P. 481–484.
126. Quiroga R.Q., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P. Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals // *Physical Review E*. –2002. –V.65. –P. 041903.
127. Lai Y.C., Frei M.G., Osorio I. Detecting and characterizing phase synchronization in nonstationary dynamical systems // *Physical Review E*. –2006. –V. 73. –P. 26214.
128. Schäfer C., Rosenblum M.G., Abel H.H., Kurths J. Synchronization in the human cardiorespiratory system // *Physical Review E*. –1999. –V. 60. –P. 857.
129. Bračič–Lotrič M., Stefanovska A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system // *Journal of Physics A*. –2000. –V. 283. –P. 451.
130. Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V.E. Phase relationships between two or more interacting processes from one–dimensional time series. II. Application to heart–rate–variability data // *Physical Review E*. –2002. –V. 65. –P. 36212.
131. Rzecziński S., Janson N.B., Balanov A.G., McClintock Peter V.E. Regions of cardiorespiratory synchronization in humans under paced respiration // *Physical Review Letters*. –2002. –V. 66. –P. 51909.
132. Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V.E. Phase synchronization between several interacting processes from univariate data // *Physical Review Letters*. –2001. –V. 86. –№. 9. –P. 1749.
133. Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Беспятов А.Б., Бодров М.Б., Караваев А.С. Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. –2004. –№. 8. –С. 40–51.

134. Anishenko V.S., Balanov A.G., Janson N.B., Igosheva N.B., Bordugov G.V. Entrainment between heart rate and weak noninvasive forcing // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. –2000. –V. 10. –№. 10. –P. 2339-2348.
135. Усанов Д.А., Скрипаль Ал.В., Скрипаль Ан.В. Эффект синхронизации внешним электрическим полем частоты сердцебиений дафнии // *Письма в Журнал технической физики*. –1999. –Т. 25. –№. 4. –С. 74–77.
136. Kantz H., Kurths J., Mayer–Kress G. *Nonlinear Analysis of Physiological Data*. Springer Science and Business Media, 2012. –344 p.
137. Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving // *Phys. D*. –1997. – V. 104. –P. 219–238.
138. Gabor D. *Theory of communication. Part 1: The analysis of information* // *IEEE Xplore: Electrical Engineers*. –1946. –V. 93. –№. 26. –P. 429–441.
139. Huang N.E., Shen Z., Long S.R., Wu M.C., Shih H.H., Zheng Q., Yen N.C., Tung C.C., Liu H.H. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non–stationary time series analysis // *Proceedings of the Royal Society of London A*. –1998. –V. 454. –P. 903–995.
140. Huang N.E., Wu M.C., Long S.R., Shen S.S.P., Qu W., Gloersen P., Fan K.L. A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis // *Proceedings of the Royal Society of London A*. –2003. –V. 459. –P. 2317–2345.
141. Huang N.E., Shen Z., Long S.R., Wu M.C., Shih H.H., Zheng Q., Yen N.C., Tung C.C., Liu H.H. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non–stationary time series analysis // *Proceedings of the Royal Society of London A*. –1998. –V. 454. –P. 903–995.
142. Huang N.E., Wu M.C., Long S.R., Shen S.S.P., Qu W., Gloersen P., Fan K.L. A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis // *Proceedings of the Royal Society of London A*. –2003. –V. 459. –P. 2317–2345.
143. Беспятов А.Б., Бодров М.Б., Гриднев В.И., Пономаренко В.И.,

- Прохоров М.Д. Выделение основных ритмов сердечно–сосудистой системы человека из ряда R–R интервалов и исследование синхронизации между ними // 7 Международная школа «ХАОС'04», 2004. –С. 31–35.
144. Хованов И.А., Хованова Н.А. Методы обработки временных рядов / Учебное пособие. Саратов: Изд. ГосУНЦ Колледж, 2001. –120 с.
145. Boashash B. Estimating and interpreting the instaneous frequency of a signal // Proceedings of the IEEE. –1992. –V. 80. –№. 4. –С. 520–568.
146. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико–биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2012. –379 с.
147. Ten Caat M., Lorist M.M., Bezdán E., Roerdink J.B., Maurits N.M. High–Density EEG Coherence Analysis Using Functional Units Applied to Mental Fatigue // Journal of Neuroscience Methods. –2008. –V. 171. –P. 271–278.
148. Barbosa P.R.B., Barbosa–Filho J., Cordovil I., Medeiros A.B., Nadal J. Phase Response of the Spectral Coherence Function Between Heart Rate Variability and Ventricular Repolarization Duration in Normal Subjects // Computers in Cardiology. –2000. –V. 27. –P. 159–162.
149. Короновский А.А., Москаленко О.И., Храмов А.Е. Аналитическое исследование асимметричного автогенератора Ван дер Поля при помощи метода медленноменяющихся амплитуд // Электромагнитные волны и электронные системы. –2003. –V. 12. –№. 3. –С. 22–25.
150. Romano M.C., Thiel M., Kurths J., Rolfs M., Engbert R., Kliegl R. Synchronization analysis and recurrence in complex systems. Handbook of time series analysis. Weinheim: Wiley–VCH Verlag, 2006. –514 p.
151. Киселев А.Р., Беспятов А.Б., Посненкова О.М., Гриднев В.И., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Довгалецкий П.Я. Внутренняя синхронизация основных 0.1 Гц–частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно–сосудистой системой // Физиология человека. –2007. –Т. 33. –№. 2. –С. 69–75.
152. Беспятов А.Б. Синхронизация колебательных процессов в кардио–

респираторной системе: Эксперимент, модели. Диссертация кандидата физико–математических наук. Саратов: СГУ, 2005. –161 с.

153. Безручко Б.П., Гриднев В.И., Егоров Д.В., Караваев А.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Рубан (Боровкова) Е.И. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ «Программа для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)». № 2008613908.

154. Schreiber T., Schmitz A. Surrogate time series // Journal of Physics D. – 2000. –№. 142. –P. 346–382.

155. Theiler J., Longtin A., Galdrikian B., Farmer J. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // Journal of Physics D. –1992. –V. 58. – P. 77–94.

156. Schreiber T., Schmitz A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests // Physical Review Letters. –1996. –V. 77. –№. 4. –P. 635–638.

157. Кульминский Д.Д., Караваев А.С. Разработка носимого монитора для диагностики синхронизованности ритмов сердечно – сосудистой системы // Материалы ежегодной Всероссийской научной школы–семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2012». –2012. –С. 217–218.

158. Галкин М., Змиевской Г., Ларюшин А., Новиков В. Кардиодиагностика на основе анализа фотоплетизмограмм с помощью двухканального плетизмографа // Фотоника. –2003. –№. 3. –С. 30–35.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Ruban (Borovkova) E.I., Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // **CHAOS**. –2009. –V. 19. –P. 33112.
2. Безручко Б.П., Гриднев В.И., Караваев А.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Рубан (Боровкова) Е.И. Методика исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0.1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека // **Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика**. –2009. –Т. 17. –№. 6. –С. 44–56.
3. Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminsky D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. // **Physiological Measurement**. –2016. –V. 37. –№. 4. –P. 580–595.
4. Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ishbulatov Y.M., Posnenkova O.M., Bezruchko B.P. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability // **Russian Open Medical Journal**. –2016. –V. 5. –№. 1. –P. 101.
5. Караваев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Шварц В.А. Фазовый и частотный захват 0.1 Гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // **Физиология человека**. –2013. –Т. 39. –№. 4. –С. 93–104.
6. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Сопоставление методов диагностики фазовой синхронизованности по

тестовым данным, моделирующим нестационарные сигналы биологической природы // **Известия Саратовского университета Новая серия Серия Физика**. –2015. –Т. 15. –№. 3. –С. 36–42.

7. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., Пономаренко В.И., Миронов С.А., Прохоров М.Д., Гриднев В.И. Изучение статистических характеристик взаимодействия низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и кровенаполнении дистального сосудистого русла у здоровых лиц и пациентов, перенесших инфаркт миокарда // **Саратовский научно–медицинский журнал**. –2015. –Т. 11. –№. 4. –С. 537–542.

8. Боровкова Е.И., Сказкина В.В., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Киселев А.Р., Караваев А.С. Ультранизкочастотная динамика суммарного процента фазовой синхронизации у здоровых субъектов // **Анналы аритмологии**. –2016. –Т. 14. –№. 2. –С. 114-120.

9. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Хорев В.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Реконструкции модельных уравнений систем с запаздыванием по коротким экспериментальным реализациям // **Известия Саратовского Университета. Новая серия. Серия Физика**. –2016. –Т. 16. –№. 1. –С. 17–24.

10. Караваев А.С., Руннова А.Е., Боровкова Е.И., Ишбулатов Ю.М., Хорев В.С., Киселев А.Р., Журавлев М.О., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П., Короновский А.А. Синхронизация колебаний низкочастотных составляющих электроэнцефалограмм дыханием с изменяющейся во времени частотой // **Саратовский научно–медицинский журнал**. –2016. –С. 541–548.

11. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Посненкова О.М., Боровкова Е.И., Безручко Б.П. Метод изучения синхронизации 0,1 Гц колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла // **Функциональная диагностика**. –2011. –№. 4. –С. 28–35.

12. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., Миронов С.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Метод диагностики синхронизованности 0,1 Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в реальном времени // **Анналы аритмологии**. –2014. –Т. 11. –№. 2. –С. 84–86.
13. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты // **Известия РАН. Серия Физическая**. –2011. –Т. 75. –№. 12. –С. 1704–1708.
14. Кульминский Д.Д., Боровкова Е.И., Хорев В.С., Миронов С.А. Разработка устройства суточного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизации ее ритмов // **Бюллетень медицинских интернет-конференций**. –2014. –Т. 4. –№. 7. –С. 962–966.
15. Боровкова Е.И., Бутенко А.А., Кульминский Д.Д., Чуб Р.О., Бутенко А.А., Селезнев Е.П. Статистический анализ разностей фаз 0.1 Гц систем вегетативной регуляции по двухчасовой записи // **Бюллетень медицинских Интернет-конференций**. –2016. –С. 1421–1425.
16. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Поварова Т.В., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Два метода выделения кардиоинтерваллограммы из фотоплетизмограммы с коррекцией артефактов в реальном времени // **Математическое моделирование и информационные технологии в науке и образовании**. –2015. –С. 6–14.
17. Боровкова Е.И., Манафова Э.А., Зазуля А.А., Караваев А.С., Киселев А.Р. Статистический анализ результатов синхронизации контуров регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в физиологических пробах с дыханием переменной частоты // **Наука и инновации в медицине**. –2016. –С. 30–34.
18. Кульминский Д.Д., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Караваев А.С., Боровкова Е.И., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Хорев В.С., Безручко Б.П.

Портативный аппаратно–программный комплекс для мониторинга функционального состояния сердечно–сосудистой системы // Сборник научных трудов VII Всероссийского Симпозиума и V Школы–семинара с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». –2015. –С. 235–244.

19. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Безручко Б.П. Сопоставление методов выделения временных интервалов между сердечными сокращениями из сигнала фотоплетизмограммы с коррекцией артефактов // Сборник научных трудов VII Всероссийского Симпозиума и V Школы–семинара с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». –2015. –С. 108–115.

20. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Боровкова Е.И., Посненкова О.М., Шварц В.А., Безручко Б.П. Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме // Кардио–ИТ. –2016. – V. 3. –№. 1. –С. 1–5.

21. Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Поварова Т.В. Диагностика фазовой синхронизованности 0.1 Гц ритмов нервной регуляции сердечно–сосудистой системы в реальном времени по единственному сигналу фотоплетизмограммы // Математическое моделирование и информационные технологии в науке и образовании. –2014. –Р. 3–11.

22. Караваев А.С., Сидак Е.В., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Гриднев В.И., Киселев А.Р., Маршалов Д. Способ оценки функционального состояния сердечно–сосудистой системы человека // Информационно–аналитический журнал Nov. Trend. –2010. –№. 1. –С. 30–31.

23. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Боровкова Е.И.,

Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П. Синхронизация системы вегетативной регуляции сосудистого тонуса в экспериментах с вынужденным дыханием // Сборник научных трудов VI Всероссийского Симпозиума и VI Школы–семинара с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». –2011. –С. 79–84.

24. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Боровкова Е.И., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П. Сопоставление методов диагностики фазовой синхронизованности подсистем вегетативной регуляции деятельности сердечно–сосудистой системы // Сборник научных трудов VI Всероссийского Симпозиума и VI Школы–семинара с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». –2011. –С. 71–78.

25. Боровкова Е.И., Караваев А.С. Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты // Материалы XIII Всероссийской школы–семинара «Физика и применение микроволн». –2011. –С. 3–6.

26. Ишбулатов Ю.М., Боровкова Е.И. Реконструкция параметров контуров нервной регуляции по временным рядам модели сердечно–сосудистой системы // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». –2016. –С. 67–68.

27. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И. Исследование фазовой синхронизации 0.1 Гц ритмов регуляции сердечно–сосудистой системы при воздействии световых и звуковых импульсов записям // Тезисы X Всероссийская научная конференция «Наноэлектроника, Нанофотоника и Нелинейная Физика». –2015. –С. 24–25.

28. Боровкова Е.И. Исследование синхронизации 0.1 Гц подсистем регуляции сосудистого тонуса и частоты сердечных сокращений для диагностики состояния сердечно–сосудистой системы человека // Сборник

трудов участников «Всероссийского молодежного конкурса научно-исследовательских работ студентов и аспирантов в области физических наук». –2012. –С. 318–322.

29. Рубан (Боровкова) Е.И., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С. Влияние ширины полосы фильтрации на статистическую значимость оценки синхронизованности ритмов сердечно-сосудистой системы // Статья в сборнике трудов школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Биомедицинская инженерия». –2007. –С. 55–57.

30. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Боровкова Е.И., Безручко Б.П. Возможности индивидуализации контроля эффективности гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией на основе синхронизации 0.1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе человека // Сборник научных трудов VI Всероссийского Симпозиума и VI Школы-семинара с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». –2011. –С. 168–172.

31. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Боровкова Е.И., Безручко Б.П. Оценка персонального риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда // Сборник научных трудов VI Всероссийского Симпозиума и VI Школы-семинара с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». –2011. –С. 234–241.

32. Рубан (Боровкова) Е.И., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С. Выбор параметров методики расчета суммарного процента фазовой синхронизации между ритмами сердечно – сосудистой системы // Статья в сборнике Тезисы докладов VIII научной конференции «Нелинейные колебания механических систем». –2008. –Р. 293–295.

33. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Бутенко А.А. Анализ синхронизованности 0.1 Гц ритмов вегетативной регуляции подсистем по

многочасовым записям // Сборник научных трудов по материалам Всероссийской молодежной научной школы–конференции «Практическая биофизика – 2015». –2015. –С. 158–161.

34. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И. Методика оценки интервалов между кардиоциклами по сигналу кровенаполнения // Сборник докладов Всероссийской молодежной научной конференции «Современные проблемы биомедицинской инженерии». –2015. –С. 10–14.

35. Боровкова Е.И., Караваев А.С. Алгоритм выделения кардиоинтервалограммы из сигнала фотоплетизмограммы в реальном времени // Тезисы IX Всероссийская научная конференция «Наноэлектроника, Нанофотоника и Нелинейная Физика». –2014. –С. 25–26.

36. Боровкова Е.И., Караваев А.С. Реализация метода диагностики синхронизованности регуляторных подсистем в реальном времени // Тезисы IX Всероссийская научная конференция «Наноэлектроника, Нанофотоника и Нелинейная Физика». –2014. –С. 29–30.

37. Боровкова Е.И., Караваев А.С. Метод количественной оценки фазовой синхронизованности систем в реальном времени // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». –2012. –С. 32.

38. Рубан (Боровкова) Е.И. Выбор полосы фильтрации при исследовании синхронизации ритмов сердечно–сосудистой системы // Сборник материалов научной школы–конференции Нелинейные дни для молодых в Саратове. – 2007. –С. 223–227.

39. Боровкова Е.И., Ишбулатов Ю.М., Сказкина В.В., Караваев А.С. Количественная мера диагностики фазовой синхронизованности 0.1 Гц ритмов регуляции сердечно–сосудистой системы по многочасовым записям // Тезисы X Всероссийская научная конференция «Наноэлектроника, Нанофотоника и Нелинейная Физика». –2015. –Р. 22–23.

40. Боровкова Е.И., Караваев А.С. Численная мера для оценки степени фазовой синхронизованности // Сборник трудов Всероссийской школы–

- семинара «Волновые явления в неоднородных средах–2010». –2010. –С. 2–6.
41. Рубан (Боровкова) Е.И., Егоров Д.В., Киселев А.Р., Гриднев В.И. Зависимость статистической значимости оценки степени синхронизованности в кардиосистеме от спектральных свойств сигналов // Материалы ежегодной Всероссийской научной школы–семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине–2007». –2007. –С. 55–56.
42. Боровкова Е.И., Киселев А.Р. Модификация метода диагностики синхронизованности регуляторных ритмов для анализа данных в реальном времени // Сборник материалов Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии–2013». – 2013. –Р. 319–323.
43. Рубан (Боровкова) Е.И., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С. Выбор параметров методики расчета суммарного процента фазовой синхронизации между ритмами сердечно – сосудистой системы // Тезисы докладов VIII научной конференции «Нелинейные колебания механических систем–2008». –2008. –Р. 293–295.
44. Рубан (Боровкова) Е.И., Егоров Д.В., Бодров М.Б., Киселев А.Р. Кластеризация больных и условно здоровых испытуемых при исследовании фазовой синхронизации в сердечно – сосудистой системе // Статья в сборнике «Материалы III Конференции молодых учёных «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». –2008. –С. 117–119.
45. Рубан (Боровкова) Е.И., Егоров Д.В., Караваев А.С. Зависимость значимости оценки синхронизованности от спектральных свойств сигналов // Сборник трудов XXI Международной научной конференции «Математические методы в технике и технологиях–2008». –2008. –Р. 50.
46. Боровкова Е.И., Караваев А.С. Сопоставление методов количественной оценки фазовой синхронизованности на моделях фазовых осцилляторов // Тезисы X Всероссийская научная конференция «Наноэлектроника, Нанофотоника и Нелинейная Физика». –2015. –С. 20–21.
47. Боровкова Е.И. Сопоставление методов диагностики

синхронизованности нестационарных данных биологической природы // Тезисы докладов молодых ученых XVII научной школы «Нелинейные волны–2016». –2016. –С. 37.

48. Боровкова Е.И., Сказкина В.В., Кульминский Д.Д., Чуб Р.О., Бутенко А.А., Селезнев Е.П. Статистический анализ разностей фаз 0,1 Гц систем вегетативной регуляции по двухчасовой записи // Сборник научных трудов по материалам Всероссийской молодежной научной школы–конференции «Практическая биофизика – 2015». –2015. –С. 148–151.

49. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П. Программа для диагностики фазовой синхронизованности систем по нестационарным данным в реальном времени, (Synchro–RT). № 2015662373.

50. Шварц В.А., Боровкова Е.И., Киселев А.Р., Ишбулатов Ю.М., Миронов С.А., Караваев А.С., Бокерия О.Л. Программа для выделения неэквидистантной кардиоинтерваллограммы из фотоплетизмограммы по быстро нарастающему переднему фронту пульсовой волны, реализуемый в реальном времени (PPG–RR–extractor LE). № 2015662448.

51. Боровкова Е.И., Шварц В.А., Караваев А.С., Киселев А.Р., Бокерия О.Л. Программа для выделения неэквидистантного временного ряда RR интервалов из реализации фотоплетизмограммы по максимальным значениям пульсовых волн, реализуемый в реальном времени (PPG–RR–extractor). № 2015662449.

52. Киселев А.Р., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Боровкова Е.И., Миронов С.А., Шварц В.А., Ишбулатов Ю.М., Прохоров М.Д., Бокерия О.Л. Программа для предварительного выделения низкочастотных составляющих физиологических ритмов для адаптивного сжатия данных (Smart Biocompressor). № 2015662545.

53. Боровкова Е.И., Шварц В.А., Караваев А.С., Киселев А.Р., Бокерия О.Л. Программа для выделения неэквидистантного временного ряда кардиоинтерваллов из реализации фотоплетизмограммы (PPG–RR–extractor

Integro). № 2015662811.

54. Нейфельд И.В., Киселев А.Р., Караваев А.С., Рогожина И.Е., Киричук В.Ф., Боровкова Е.И., Бобылева И.Н., Жирняков А.И. Программа оценки вегетативной дисфункции сердечно–сосудистой системы при климактерическом синдроме. № 2015611934.

55. Караваев А.С., Киселев А.Р., Кульминский Д.Д., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Шварц В.А. Микрокод автономного носимого устройства для длительной регистрации пальцевой фотоплетизмограммы (Микрокод–М 6.0). № 2015662789.

56. Безручко Б.П., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Рубан (Боровкова) Е.И. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ Программа для исследования спектральных свойств сигнала с помощью различных методов оценки спектра мощности (SpectraEstimator). № 2010611341.

57. Безручко Б.П., Гриднев В.И., Караваев А.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Рубан (Боровкова) Е.И. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ Программа для выделения последовательности RR–интервалов электрокардиограммы и построения эквидистантой кардиоинтервалограммы (Extracor). № 2010611339.

58. Безручко Б.П., Гриднев В.И., Егоров Д.В., Караваев А.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Рубан (Боровкова) Е.И. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ Программа для исследования синхронизованности между ритмами сердечно–сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард). № 2008613908.