

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи



СКАЗКИНА Виктория Викторовна

**ФАЗОВАЯ СИНХРОНИЗАЦИЯ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОГО  
КОНТРОЛЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ,  
ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ И  
БОЛЬНЫХ COVID-19**

1.5.2. – Биофизика

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук, доцент  
Караваев Анатолий Сергеевич

Саратов – 2021

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ	5
1. Объект исследования. Контуры вегетативного контроля кровообращения	21
2. Статистические свойства суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения	26
2.1 Введение	26
2.2 Экспериментальные данные	27
2.3 Метод оценки фазовой синхронизации	31
2.4 Статистические свойства последовательности длительностей интервалов фазовой синхронизации	33
2.5 Суммарный процент фазовой синхронизации	37
2.6 Динамика суммарного процента фазовой синхронизации	40
2.7 Выводы	42
3. Связанность контуров вегетативного контроля сердечного ритма и артериального давления в ходе хирургических операций при искусственном кровообращении	43
3.1 Введение	43
3.2 Экспериментальные данные	45
3.3 Анализ активности контуров вегетативного контроля кровообращения и их взаимодействия	47
3.4 Выводы	58
4. Суммарный процент фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения новорожденных и пациентов с COVID-19	59
4.1 Анализ сигналов контуров вегетативного контроля кровообращения новорожденных	59
4.1.1 Введение	59
4.1.2 Исследование вегетативного контроля кровообращения у	

новорожденных	60
4.1.3 Экспериментальные данные	61
4.1.4 Спектральный анализ и анализ фазовой синхронизации	63
4.1.5 Выводы	68
4.2 Анализ сигналов контуров вегетативного контроля кровообращения пациентов с COVID-19	71
4.2.1 Введение	71
4.2.2 Экспериментальные данные	74
4.2.3 Сравнительный анализ суммарного процента фазовой синхронизации у взрослых здоровых испытуемых и пациентов с COVID-19.	76
4.2.4 Выводы	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
БЛАГОДАРНОСТИ	82
СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	83
ЛИТЕРАТУРА	87

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

ВСР – вариабельность сердечного ритма

КИГ – кардиоинтервалограмма

ССС – сердечно-сосудистая система

ФПГ – фотоплетизмограмма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы работы.** Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре смертности населения во всех развитых странах мира, включая Россию, несмотря на значительные финансовые и организационные вложения [1]. Одной из причин сложившейся проблемной ситуации является недостаток знаний о фундаментальных физических взаимодействиях, лежащих в основе процессов жизнедеятельности сложных систем вегетативной регуляции кровообращения: контуров контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления. Целый ряд известных работ отмечал значение этих систем регуляции для объяснения сложной динамики сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8], в том числе, при изменении психоэмоционального состояния индивида [9], в развитии целого ряда опасных патологий, включая артериальную гипертензию [10, 11], ишемическую болезнь сердца [12], инфаркт миокарда [13]. Развитие подходов, основанных на анализе состояния данных систем, может иметь важное значение для диагностики патологий новорожденных и экспресс-диагностики вирусных заболеваний, в частности, COVID-19 [14, 15, 16]. Несмотря на значительное количество известных публикаций и произошедший в последние десятилетия прогресс в изучении биофизических закономерностей функционирования регуляторных систем, сложный нелинейный характер их динамики, ограниченные возможности получения их экспериментальных сигналов, нестационарность этих сигналов и наличие в них шумов различной природы требуют развития существующих и разработки новых методов анализа [17, 18], тестирования таких методов и настройки их параметров в ходе специализированных экспериментов с максимальным учетом априорной информации о конкретных исследуемых объектах. Динамика отдельных элементов регуляции кровообращения исследовалась во многих работах [17, 19, 20], однако в силу сложности сигналов изучению взаимодействия между этими элементами уделялось

меньшее внимание. Такие исследования ограничены недостатками известных методов анализа связанности, что делает их малоэффективными при работе с нестационарными сигналами сложных нелинейных систем. Перспективным подходом для решения данных проблем является использование методов, основанных на анализе динамики мгновенных фаз сигналов контуров вегетативного контроля кровообращения, включая методы анализа фазовой синхронизации [18], которые развиваются и применяются в диссертационной работе для анализа сигналов здоровых добровольцев и некоторых категорий пациентов. Приведенные выше факты определяют актуальность задач, решаемых в диссертационной работе.

**Цель диссертационной работы:** оценка суммарного процента фазовой синхронизации и выявление структуры связей контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления у здоровых добровольцев, новорожденных, пациентов кардиохирургического профиля и пациентов с COVID-19.

Для достижения цели в диссертационной работе были решены следующие задачи:

1. Изучение статистических свойств последовательности интервалов фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля артериального давления и частоты сердечного ритма, а также предложенного ранее в работах [18, 21] количественного индекса – суммарного процента фазовой синхронизации по экспериментальным временным рядам электрокардиограмм и фотоплетизмограмм здоровых добровольцев.

2. Исследование изменения во времени суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в ходе анализа многочасовых записей здоровых добровольцев.

3. Исследование структуры связей контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления по экспериментальным сигналам, зарегистрированным в ходе

кардиохирургических операций, приводящих к контролируемому исключению части связей между исследуемыми контурами регуляции.

4. Исследование фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений у новорожденных.

5. Сопоставление величины суммарного процента фазовой синхронизации в группах здоровых испытуемых и пациентов с вирусным заболеванием COVID-19.

**Публикации по теме работы.** По результатам опубликованы 19 печатных работ, включая 14 статей в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК (включая 13 работ, индексируемых в базах научных публикаций WoS/Scopus; 5 тезисов в сборниках конференций). Получено 3 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ, реализующих методы, развиваемые в диссертационной работе.

Диссертация состоит из введения и трех содержательных глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации – 100 страниц, включая 16 страниц иллюстраций, 2 таблиц и 14 страниц списка литературы из 116 наименований.

#### КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность проводимых в работе исследований, их научная новизна и практическая значимость, их достоверность и личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи диссертации, кратко изложено содержание работы, основные положения и результаты, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации результатов.

**Первая глава** содержит обзор известных на данный момент сведений об организации вегетативной регуляции кровообращения.

Объектом исследования диссертационной работы является сердечно-сосудистая система (ССС), а именно контуры вегетативного контроля

кровообращения (частоты сердечных сокращений и артериального давления) (см. рис. 1).

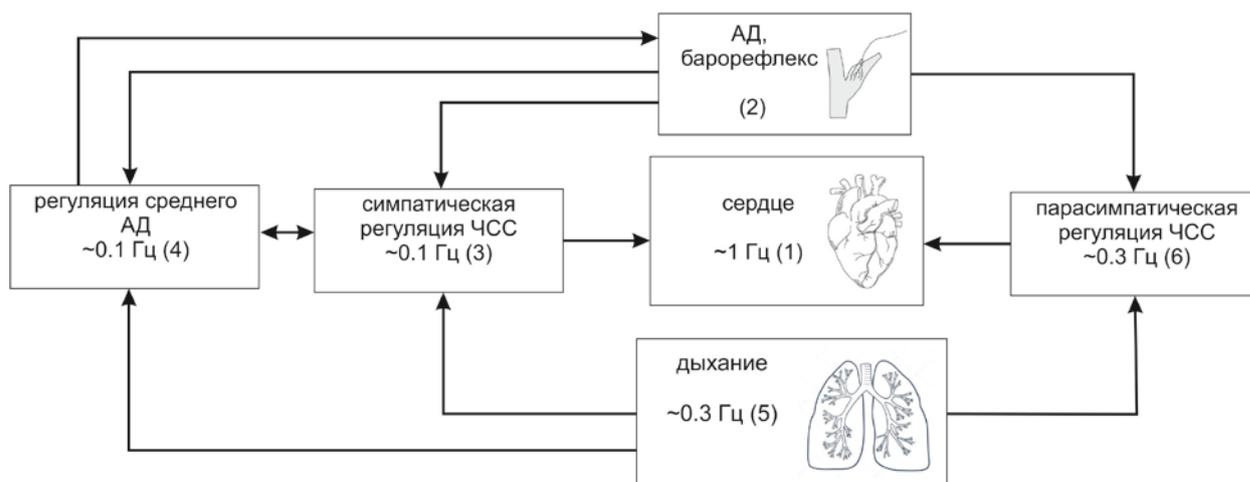


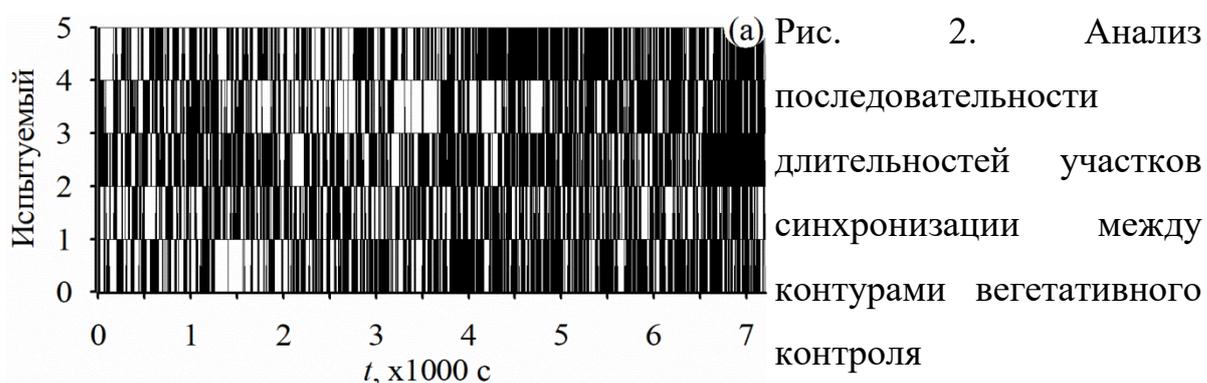
Рис. 1. Структурная схема элементов регуляции сердечно-сосудистой системы.

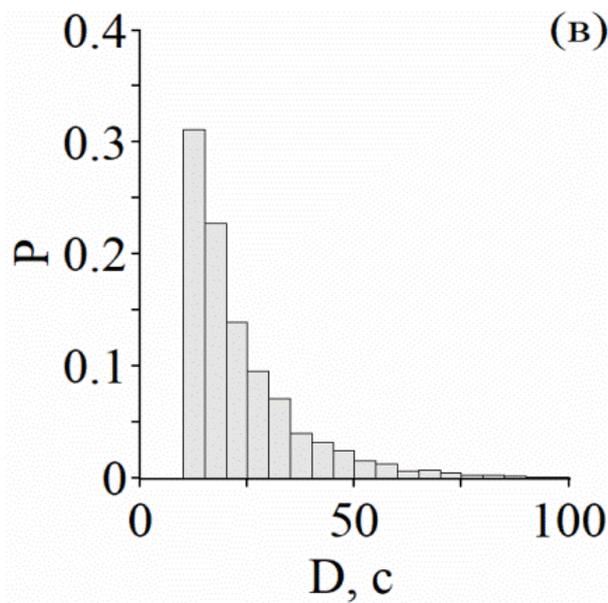
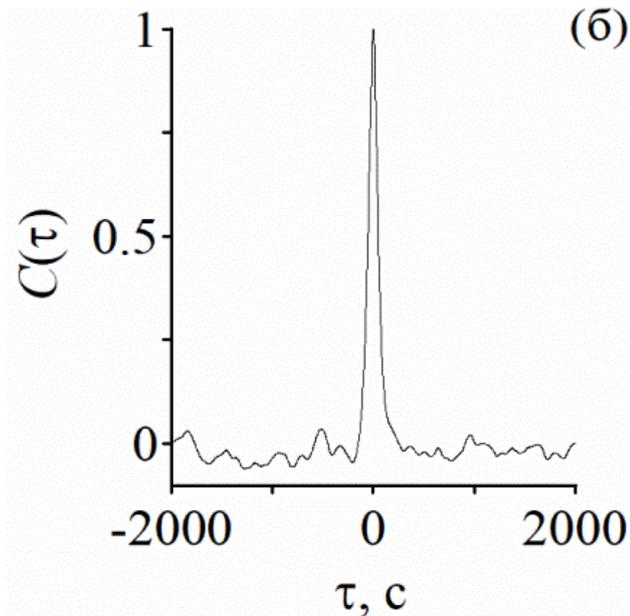
Характерная частота сердечного ритма взрослого человека в норме в спокойном состоянии около 1 Гц, однако адекватная деятельность организма требует гибкой регуляции сердечного ритма и артериального давления при изменении интенсивности физической и умственной нагрузки. Такую подстройку обеспечивают контуры вегетативного контроля кровообращения, которые ответственны за появление variability сердечного ритма. Также на ССС свое влияние оказывает гуморальная и миогенная регуляция, однако их влияние в данной работе не рассматривалось подробно.

Сигналы контуров вегетативного контроля ССС могут быть получены, в том числе, в ходе неинвазивных исследований – регистрации сигналов электрокардиограммы и фотоплетизмограммы. В диссертационной работе представлены основные способы оценки взаимодействия исследуемых контуров вегетативного контроля кровообращения с помощью методов спектрального анализа и методов нелинейной динамики.

В первой главе также представлены результаты анализа статистических свойств последовательности длительностей интервалов фазовой

синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых испытуемых. В данной главе было проведено изучение влияния длительности временного ряда на уровень флуктуаций величины оценки фазовой синхронизации. Были исследованы многочасовые (2 часа – 42 испытуемых (возраст от 19 до 21 года; 20 женщин, 22 мужчин) и 4 часа – 10 испытуемых (возраст от 19 до 23 года; 2 женщины, 8 мужчин)) сигналы электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) здоровых добровольцев. Анализ динамики контура вегетативного контроля частоты сердечных сокращений осуществлялся с помощью сигнала ЭКГ, а контура вегетативного контроля артериального давления по сигналу ФПГ. Из сигнала электрокардиограммы получали последовательность RR-интервалов. Сигналы RR-интервалов и фотоплетизмограммы были подвергнуты полосовой фильтрации, что позволило в дальнейшем анализировать низкочастотные колебания в районе 0.1 Гц, связанные с процессами вегетативного контроля ССС [7, 17]. С помощью предложенного в работе [18] метода были определены интервалы фазовой синхронизации. Было определено, что функция плотности вероятности значений длительности участков фазовой синхронизации монотонно спадает. Таким образом, длительные участки синхронизации встречаются реже коротких. Автокорреляционная функция последовательности длительностей интервалов фазовой синхронизации быстро спадает к 0, что характерно для случайного процесса (см. рис. 2).





кровообращения: (а) – по горизонтальной оси отложено время, по вертикальной оси – номер испытуемого (белая область соответствует интервалу синхронизации, черная – несинхронному состоянию), (б) – усредненная по экспериментальной выборке испытуемых ( $n=42$ ) автокорреляционная функция последовательностей длительностей синхронных участков, (в) – функция плотности распределения вероятностей значений длительностей участков фазовой синхронизации ( $D$ , с), построенная по всей экспериментальной выборке испытуемых ( $n=42$ ).

В главе также показаны результаты исследования динамики оценки значения суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых испытуемых в ходе анализа многочасовых экспериментальных сигналов (см. рис. 3). Было показано близкое к нормальному распределению значений суммарного процента фазовой синхронизации здоровых испытуемых. Также было отмечено уменьшение значения отклонения суммарного процента от среднего в течение двухчасовой и четырехчасовой записи и возвращение к исходному уровню в конце записи (см. рис. 3).

В ходе анализа уровня флуктуаций оценки фазовой синхронизации была выбрана оптимальная длина анализируемого временного ряда, которая составила 10 минут (стандартное отклонение  $< 10\%$ ).

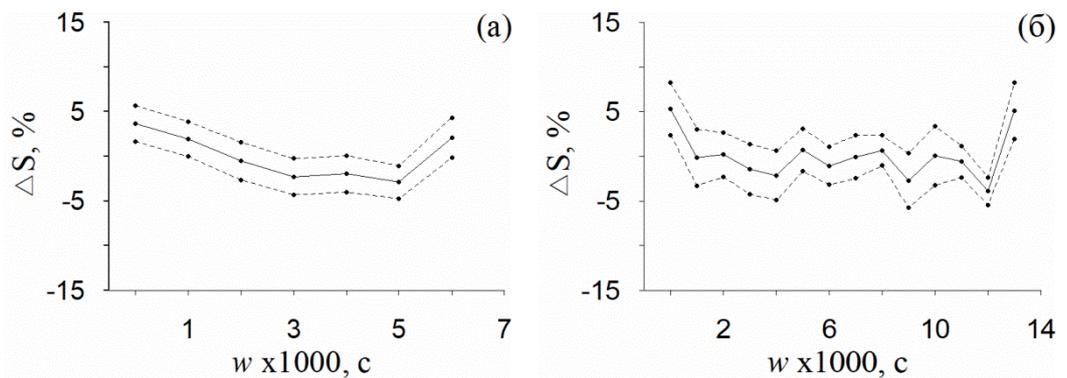


Рис. 3. Усредненные значения отклонений от среднего значения  $S$  ( $\Delta S$ , %), рассчитанного в неперекрывающихся окнах, длиной  $w$  1000 с, со стандартным отклонением (пунктирные линии): (а) – по двухчасовым данным, (б) – по четырехчасовым данным

**Во второй главе** представлены результаты исследования взаимодействия контуров вегетативного контроля кровообращения в ходе активных кардиохирургических вмешательств, приводящих к контролируемому отключению части связей между исследуемыми контурами регуляции. Была изучена структура связи между контурам вегетативного

контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений. Для получения информации о динамике контура вегетативного контроля частоты сердечного ритма из сигналов электрокардиограммы выделялись последовательности RR-интервалов. Колебания с частотой близкой к 0,1 Гц были изучены в сигналах фотоплетизмограммы и RR-интервалов 5 добровольцев. В ходе работы были исследованы спектральные составляющие сигналов. В частности, было показано наличие колебательной активности в районе 0,1 Гц в сигнале фотоплетизмограммы, записанном при искусственного кровообращения. Также была изучена фазовая синхронизация и направление связи контуров вегетативного контроля кровообращения в ходе кардиохирургической операции при проведении процедуры искусственного кровообращения. Величина суммарного процента синхронизации по группе таких пациентов составила  $22.2\% \pm 18.7\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) ( $p=0.004$ ).

Наличие низкочастотных колебаний в сигнале фотоплетизмограммы при отсутствии влияний со стороны функции сердца подтверждает независимость механизмов вегетативного контроля артериального давления посредством модуляции сосудистого тонуса, обуславливающих их возникновение в данном биологическом сигнале. Показаны признаки направленного взаимодействия контура вегетативного контроля артериального давления на контур вегетативного контроля частоты сердечных сокращений.

**В третьей главе** представлены результаты сравнительного анализа фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых взрослых испытуемых (60 испытуемых в возрасте 18-34 года) и новорожденных (15 испытуемых в возрасте до трех дней). В ряде работ была показана значимость изучения механизмов взаимодействия контуров вегетативного контроля для задач прогнозирования развития неврологических нарушений [22, 23], а также риска ранних вегетативно обусловленных осложнений [24].

В рамках диссертационной работы было проведено сравнение общепринятых спектральных показателей variability сердечного ритма [7] и оценки фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в норме у новорожденных и взрослых лиц (см. рис. 4). У новорожденных заметны характерные пики, связанные с активностью контуров вегетативного контроля кровообращения [17]. Стоит отметить, что пик, связанный преимущественно с активностью симпатической системы регуляции (колебания в районе 0.1 Гц у взрослых), сдвинут в еще более низкочастотную область (0.07–0.09 Гц), что не противоречит опубликованным ранее работам [14, 15].

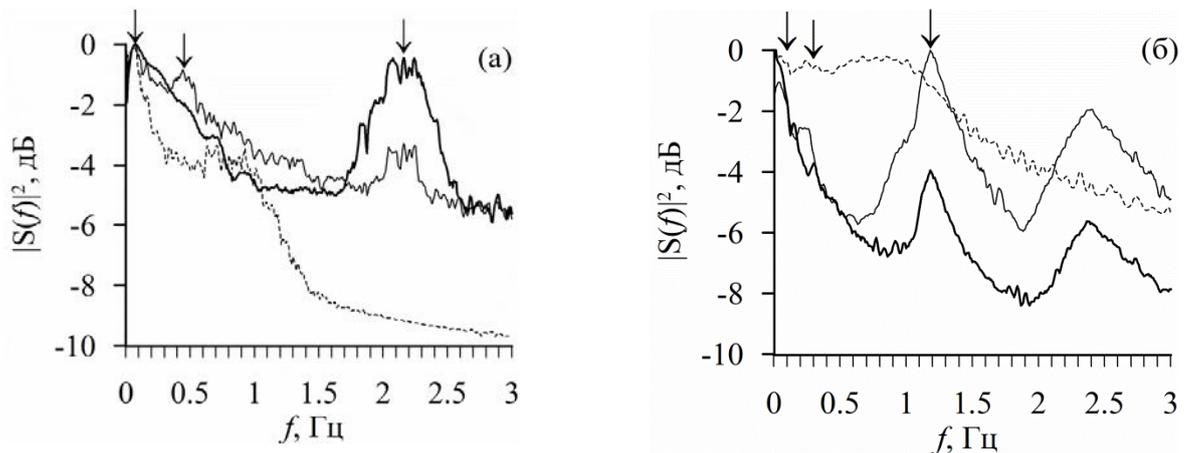


Рис. 4. Спектры сигналов в логарифмическом масштабе для новорожденного А (а) и взрослого Б (б): ЭКГ – сплошная жирная линия, RR-интервалы – короткий пунктир, ФПГ – сплошная тонкая линия. Стрелками (слева-направо) отмечены пики, относящиеся к низко- и высокочастотным частотным диапазонам, а также пику, связанному с основным сердечным ритмом (крайняя стрелка справа).

Также была оценена величина оценки фазовой синхронизации (суммарный процент фазовой синхронизации, индекс  $S$ , %) [18] для каждого испытуемого. Было показано уменьшение значения медианы оценок фазовой

синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения у новорожденных в сравнении с взрослыми испытуемыми.

Таким образом, в диссертационной работе впервые показано, что процессы вегетативного контроля кровообращения у здоровых новорожденных заметно слабее взаимодействуют друг с другом, относительно здоровых взрослых лиц, что может быть объяснено незрелостью элементов контуров вегетативного контроля кровообращения.

Также в работе предложенный метод оценки степени фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения был применен для оценки взаимодействия исследуемых контуров пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. В ряде работ были показаны признаки вегетативного дисбаланса у пациентов с COVID-19 [25, 26, 27, 28, 29], что может, с одной стороны, серьезно отягощать течение болезни, с другой стороны, являться маркером развития заболевания.

В ходе серии экспериментов были получены сигналы электрокардиограммы и фотоплетизмограммы пациентов (32 испытуемых; возраст 25-68 лет; 14 женщин, 18 мужчин) и контрольной группы здоровых людей (33 испытуемых; возраст 17-23 года; 22 женщины, 11 мужчин). Все пациенты находились на стационарном лечении, течение заболевания проходило в легкой форме, у пациентов наблюдалась субфебрильная температура до 38 °С. Пациенты не нуждались в кислородной поддержке.

Среднее значение суммарного процента фазовой синхронизации в выборке пациентов оказалось ниже средних значений контрольной группы, что может быть связано с ослаблением связанности исследуемых контуров при развитии вирусного заболевания (см. рис. 5). Применение U-критерия Манна-Уитни позволило выявить значимое отличие значений оценки фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в группе пациентов на уровне  $p \leq 0.05$ .

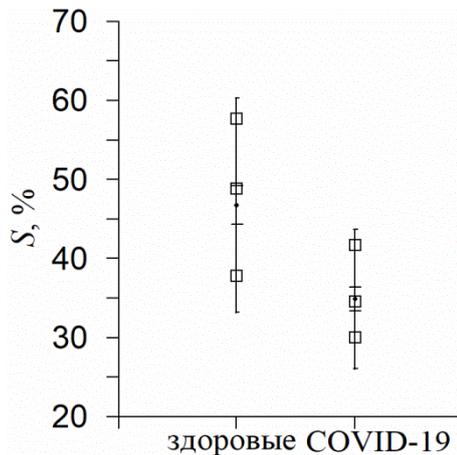


Рис. 5. Статистические параметры индекса  $S$ , %, рассчитанные для выборок здоровых людей (слева) и пациентов с COVID-19 (справа). Точки – это средние значения, горизонтальные отрезки с длинными линиями – значения ошибки среднего, горизонтальные отрезки с короткими линиями – значения стандартного отклонения, пустые квадраты – квартили.

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

1. Изучены корреляционные свойства и свойства распределения последовательности длительностей интервалов фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения по двухчасовым записям сигналов здоровых добровольцев.
2. Изучены свойства распределения значений суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых добровольцев.
3. Исследована зависимость флуктуаций оценки значения суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых добровольцев в зависимости от длительности анализируемых экспериментальных временных реализаций
4. Проведены исследования фазовой синхронизации и структуры связей контуров вегетативного контроля кровообращения во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения.
5. Проведен сравнительный анализ суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения

новорожденных в возрасте до трех дней и здоровых взрослых добровольцев.

6. Проведено сопоставление значений суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в группах здоровых добровольцев и пациентов, страдающих легкой формой вирусного заболевания COVID-19.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В двух- и четырехчасовых исследованиях с параллельной регистрацией фотоплетизмограммы и электрокардиограммы у здоровых добровольцев суммарный процент фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений в начале эксперимента снижается в результате иммобилизационного стресса, а к концу эксперимента восстанавливается до исходных значений, что объясняется влиянием процессов высшей нервной деятельности на процессы вегетативной регуляции.
2. Направленное воздействие со стороны контура регуляции артериального давления на контур регуляции частоты сердечных сокращений, осуществляемое через структуры вегетативной нервной системы, обеспечивает возникновение фазовой синхронизации между данными контурами, о чем свидетельствуют результаты анализа сигналов в режиме искусственного кровообращения во время кардиохирургической операции.
3. Значение суммарного процента фазовой синхронизации у новорожденных в возрасте до трех дней значительно меньше, чем у здоровых взрослых добровольцев, что объясняется меньшей силой связи между контурами вегетативного контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления у новорожденных по сравнению с взрослыми людьми.

**Достоверность полученных результатов** обусловлена использованием в работе современных биофизических методов, 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.

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

Исследования статистических свойств известного метода диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения позволило уточнить параметры метода, повысить его точность и упростить интерпретацию результатов его применения.

Результаты, касающиеся биофизических особенностей взаимодействия контуров вегетативного контроля ССС, полученные с помощью развитого подхода, имеют значение для понимания функционирования и взаимодействия контуров вегетативного контроля кровообращения и развития в перспективе математических моделей кровообращения.

Развиваемые в работе подходы, были реализованы в виде компьютерных программ, которые используются в фундаментальных и прикладных исследованиях, в том числе, коллегами-медиками.

Научные и практические результаты работы в перспективе могут иметь значения для решения задач персонализированной медицинской диагностики и терапии социально значимых заболеваний кровообращения, что подчеркивается предварительными результатами исследования синхронизации у различных категорий пациентов [10, 13, 21, 30]. В диссертации были получены новые знания об особенностях взаимодействия контуров вегетативного контроля ССС у новорожденных и больных COVID-19, которые могут иметь значение для развития методов диагностики и терапии патологий развития новорожденных и диагностики COVID-19.

Научные и практические результаты работы используются в учебном процессе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», в фундаментальных и прикладных исследованиях на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова Российской академии наук, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Личный вклад автора** включал анализ данных, проведение расчетов, проведение численных исследований, статистический анализ результатов, написание программ для ЭВМ, написание текста и подготовке иллюстраций для публикаций, обзор литературы, исследование статистических свойств развиваемых методов диагностики фазовой синхронизации, анализ экспериментальных данных, проведение численных экспериментов. Перечисленные пункты были выполнены непосредственно автором. Постановка цели и формулировка задач диссертационной работы, интерпретация результатов, планирование экспериментальных исследований осуществлялись совместно с научным руководителем и соавторами публикаций: Киселевым А.Р., Прохоровым М.Д., Пономаренко В.И., Безручко Б.П. Регистрация экспериментальных сигналов здоровых добровольцев проводились совместно с Симонян М.А., Гридневым В.И.,

Федоровичем А.А., Дадаевой В.А., Королевым В.А., Боровиком А.С., Орловой Е.А., Поваровой Т.В., Бутенко А.А., пациентов кардиохирургического профиля – совместно с Шварцем В.А., Бокерией О.Л., Мироновым С.А., Испиряном А.Ю., сигналов новорожденных – совместно с Муреевой Е.И., Чернинковым Ю.В., Поповой Ю.А., Поповым И.А., Паниной О.С., сигналов пациентов с COVID-19 совместно с Красиковой Н.С., Горшковым А.Ю., Кулигиным А.В., Драпкиной О.М. Предварительная обработка экспериментальных данных проводилась совместно с Ю.М., Курбако А.В., Дубинкиной Е.С., Галушко Т.А., Хоревым В.С., Бутенко А.А., Кульминским Д.Д., Ишбулатовым Ю.М.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертации были представлены на научных семинарах Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова Российской академии наук, кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» и на Всероссийских и международных школах и конференциях: «Dynamics of Complex Networks and their Applications» 2021, г. Калининград; «Volga Neuroscience Meeting 2021» 2021, г. Нижний Новгород; «Актуальные проблемы физической и функциональной электроники» 2021, г. Ульяновск; «Saratov Fall Meeting» 2018-2020, г. Саратов; «Нанoeлектроника нанoфотоника и нелинейная физика» 2017-2020, г. Саратов; «Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics» 2018-2020, г. Иннополис; «Путь в науку» 2020, г. Ярославль; «Modern biomedicine technologies» 2019, г. Астрахань.

Результаты исследований были получены и использовались при выполнении грантов различных научных фондов, включая: РФФИ №20-38-90067, РФФИ №14-02-00492, Правительства РФ №075-15-2019-1885, РФФИ

№18-74-10064, №14-12-00291, Президента РФ № СП-2261.2021.4, Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере №12745ГУ/2017, совместного проекта DAAD и Министерства образования и науки РФ №17.13465.2019/13.2.

## ГЛАВА 1.

### **ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОНТУРЫ ВЕГЕТАТИВНОГО КОНТРОЛЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Первая, обзорная глава диссертационной работы, посвящена описанию организации контуров вегетативного контроля кровообращения, обсуждению известных способов регистрации сигналов активности исследуемых объектов и методов анализа данных.

Объектом исследования в диссертационной работе являются элементы регуляции состояния сердечно-сосудистой системы (ССС). В регуляции работы ССС принимает участие сложный, многоуровневый комплекс элементов контроля [31]. Наиболее существенное влияние на регуляцию сердечного ритма и артериального давления оказывают контуры симпатического и парасимпатического вегетативного контроля, гуморальная регуляция и процесс дыхания. В данной диссертационной работе будут подробно исследованы элементы вегетативного контроля кровообращения (частоты сердечных сокращений и артериального давления), а также их взаимосвязь. Упрощенная схема структуры связей элементов вегетативного контроля кровообращения и дыхания представлена на рисунке 1.1 [32, 33].

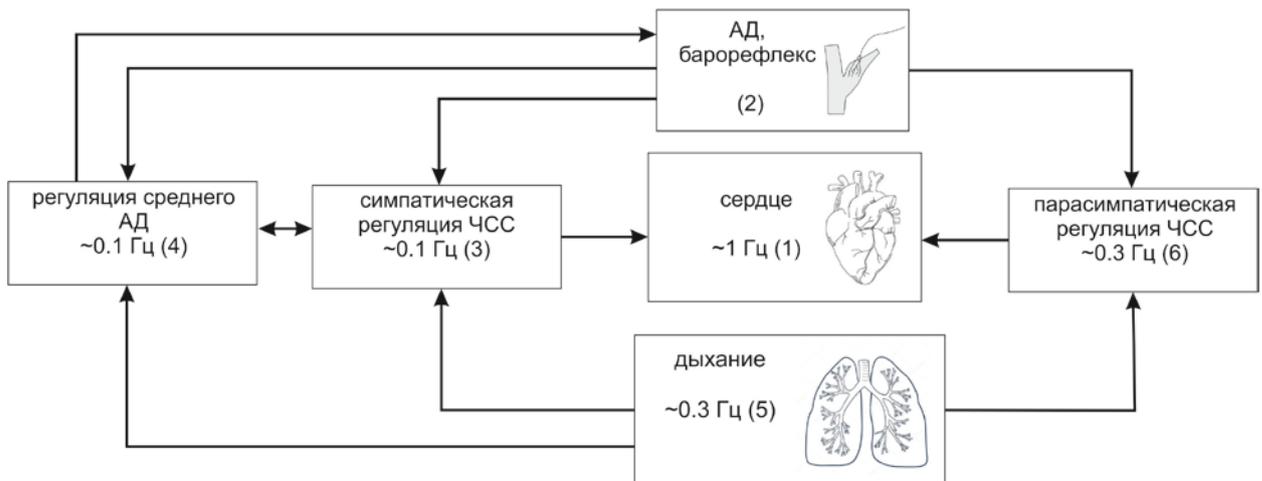


Рис. 1.1. Структурная схема элементов регуляции сердечно-сосудистой системы. В блоках приведены рассматриваемые регуляторные элементы и характерные частоты основных процессов: (1) – основной сердечный ритм (~1 Гц), (2) – контроль артериального давления с помощью барорефлекса, (3) – симпатическая регуляция частоты сердечных сокращений (~0.1 Гц), (4) – регуляция среднего артериального давления (~0.1 Гц), (5) – регуляция ССС со стороны дыхания (~0.3 Гц), (6) – парасимпатическая регуляция частоты сердечных сокращений (~0.3 Гц).

Исследование динамики систем вегетативной регуляции ССС привлекает значительный интерес фундаментального и прикладного характера. Известно значительное число работ, демонстрирующих принципиальное значение исследования особенностей индивидуальной и коллективной динамики контуров вегетативного контроля кровообращения с точки зрения биофизики и физиологии и практическую важность анализа экспериментальных временных рядов, отражающих динамику контуров контроля ССС для решения прикладных задач медицины [7, 34, 35, 36, 37, 38].

В ходе широкого использования спектрального, корреляционного и статистического анализа сигналов, несущих информацию о функционировании контуров вегетативного контроля кровообращения (в первую очередь, с помощью сигнала последовательности RR-интервалов), была показана возможность диагностики функционального состояния ССС, выявления целого ряда патологий, использования информации о работе регуляторных контуров в терапии [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Так, например, в настоящее время методы спектрального анализа вариабельности сердечного ритма широко используются в исследованиях и клинической медицине: для прогноза риска внезапной смерти и фатальных аритмий у людей с патологиями ССС [13, 47]; для выделения групп риска по развитию патологии, угрожающей жизни [48]; оценки эффективности лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий [49]; выбора оптимальной медикаментозной терапии [10, 48, 50]; для оценки функционального состояния человека-оператора [48]; в качестве метода оценки функциональных состояний при массовых профилактических обследованиях разных групп населения; прогнозирования функционального состояния (устойчивости организма) при определении профпригодности; в хирургии с целью объективизации выраженности операционного стресса и контроля адекватности анестезии, а также для выбора типа и дозировок

медикаментозной терапии, в том числе, для контроля в послеоперационном периоде [51]; для контроля функционального состояния организма при спортивной нагрузке [39]; оценки вегетативной регуляции в процессе развития у новорожденных, детей и подростков [14, 22, 23, 24, 52, 53]; контроля функционального состояния плода в акушерстве [54] и прочих областях использования методов анализа variability сердечного ритма.

Вместе с тем, возможности спектрального и непосредственного статистического анализа сигналов контуров вегетативного контроля кровообращения ограничены. В первую очередь, это связано со сложной организацией регуляторных механизмов ССС и значительным количеством взаимодействующих нелинейных колебательных и автоколебательных элементов, множественно связанных друг с другом [32, 33]. Для анализа сигналов таких сложных биофизических объектов приходится использовать подходы, ориентированные на анализ нелинейных систем. Такие методы могут повысить точность исследований и дать важную качественно новую информацию, имеющую как фундаментальное, так и прикладное значение.

Однако на успех внедрения нелинейных методов анализа фундаментальных физических взаимодействий сложных объектов биологической природы можно рассчитывать, как правило, лишь в случае использования относительно узко специализированных методов, ориентированных на анализ конкретных систем (например, контуров вегетативного контроля кровообращения), параметры которых выбираются специализированно для анализа временных реализаций конкретных групп испытуемых [7, 17, 18, 55, 56]. Необходимость проведения такой тщательной работы по разработке, настройке и апробации нелинейных методов анализа сигналов биофизической природы требует специальных знаний и высокой квалификации исследователя и обуславливает относительно редкое их использование. Однако в случае успеха удается получить важные результаты, оправдывающие, затраченные усилия. В ряде работ, опубликованных, в том

числе, в рамках диссертационной работы, с помощью применения методов исследования фазовой динамики было выявлена структура связи отдельных контуров вегетативного контроля ССС [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63].

Диссертационное исследование посвящено исследованию статистических свойств предложенного в работах [18, 53] метода оценки фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля частоты сердечного ритма и артериального давления, анализу связи исследуемых контуров в ходе кардиохирургических операций в процессе искусственного кровообращения, а также сравнительному анализу усредненных оценок фазовой синхронизации в выборках здоровых взрослых испытуемых, новорожденных и пациентов с COVID-19.

## ГЛАВА 2.

# СТАТИСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУММАРНОГО ПРОЦЕНТА ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРО ВЕГЕТАТИВНОГО КОНТРОЛЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

### 2.1 Введение

Больше века назад были опубликованы первые работы по исследованию явления синхронизации в живых системах [2]. В настоящее время большое внимание уделяют исследованию механизмов и свойств фундаментального физического взаимодействия элементов биологических систем. Изучение синхронизации различных процессов внутри организма человека ориентировано, в первую очередь, на понимание возникновения таких заболеваний, как эпилепсия, болезнь Паркинсона, инфаркт миокарда, гипертонии и прочих [11, 12, 13].

Стоит отметить, что взаимодействие контуров вегетативного контроля кровообращения описывают, как взаимодействие двух слабосвязанных хаотических осцилляторов [2, 4]. При исследовании динамики двух слабосвязанных систем амплитуда их колебаний может оставаться некоррелированной, тогда как их фазы демонстрируют связанность. Таким образом, исследование динамики мгновенных фаз сигналов исследуемых систем может дать фундаментальные знания о структурных и функциональных особенностях регуляторных механизмов ССС.

## 2.2. Экспериментальные данные

Исследование сигналов биологических систем часто осложняется сложным нестационарным характером динамики исследуемых процессов, включающих в себя работу многих взаимодействующих объектов. Регистрация непосредственных сигналов с интересующих нас объектов в процессе их взаимодействия оказывается крайне сложной, часто невозможной задачей. Для решения данной проблемы был разработан целый ряд рекомендаций для опосредованного исследования сигналов тех или иных систем. Например, для исследования активности контуров вегетативного контроля кровообращения часто прибегают к анализу сигналов электрокардиограммы и артериального давления (АД) [7, 17].

На данный момент существует несколько способов регистрации сигнала АД.

Инвазивные способы подразумевают введения специализированных катетеров внутрь сосудов. 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. Они представляют собой жесткую камеру, одной из стенок которой является 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 [32, 33]. Инвазивный способ анализа АД является наиболее достоверным, однако имеет ряд ограничений. Данная процедура может быть применена только к некоторым категориям пациентов кардиохирургического профиля и требует жесткого медицинского контроля. Помимо этого, инвазивный способ записи сигналов АД может нарушить состояние, работу или степень взаимодействия вегетативных контуров контроля АД и повлиять на полученные результаты.

Неинвазивные способы анализа АД основаны, например, на аускультации артерии методом тонов Короткова и осциллографическом методе регистрации.

При исследовании контуров вегетативного контроля кровообращения нас интересуют, в первую очередь, процессы с характерными частотами около 0,1 Гц (рис. 1.1) [7, 17, 64]. Наиболее распространенным подходом является использование неинвазивных методов исследования состояния ССС: электрокардиографии – регистрации электрической активности сердца [65], фонокардиографии – регистрации сигналов колебаний сердца с поверхности тела с помощью специализированных низкочастотных микрофонов [66, 67], реографии – регистрации изменения кровенаполнения сердца и сосудов с помощью фиксации колебаний активного и реактивного сопротивления ткани [68], фотоплетизмографии – регистрации кровенаполнения артериальных сосудов с помощью оптического датчика [69, 70, 71], лазерной доплеровской флоуметрии – оценки скорости колебаний кровотока [72], доплеровской ультразвуковой диагностики – регистрации скорости кровотока в различных сосудах по доплеровскому смещению отраженного от сосудистой стенки ультразвукового сигнала [73], окклюзионной пульсометрии, в частности методик реализованных в устройствах типа Finapres – регистрации пульсовых колебаний АД датчиком абсолютного давления, встроенным в окклюзионную манжету, не приводящую к полной окклюзии артерии [74, 75].

Для исследования статистических свойств предложенной оценки фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля были проведены серии экспериментов, с помощью которых осуществлялась длительная одновременная регистрация сигналов электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ, был использован оптический датчик инфракрасного диапазона (950 нм) с активной подсветкой в отраженном свете). Данные были зарегистрированы стандартным сертифицированным

полирегистратором ЭЭГА–21/26 «Энцефалан–131–03» (ООО «Медиком-МТД», г. Таганрог). Полоса пропускания составила 0.05–100 Гц, частота дискретизации 250 Гц выборок на канал, разрешение 14 бит. Сигналы регистрировались стандартным образом: ЭКГ в I стандартном отведении по Эйнтховену (дифференциальный сигнал с запястий двух рук), фотоплетизмограмма регистрировалась с дистальной (последней, верхней) фаланги безымянного пальца правой руки испытуемого [70].

В двухчасовой регистрации сигналов приняли участие 42 условно здоровых добровольца в возрасте от 19 до 21 года (20 женщин, 22 мужчин), в четырехчасовой – 10 испытуемых в возрасте от 19 до 23 года (2 женщины, 8 мужчин). Запись экспериментальных данных проходила в спокойной обстановке, испытуемый находился в положении лежа. Типичные примеры экспериментальных сигналов представлены на рисунке 2.1.

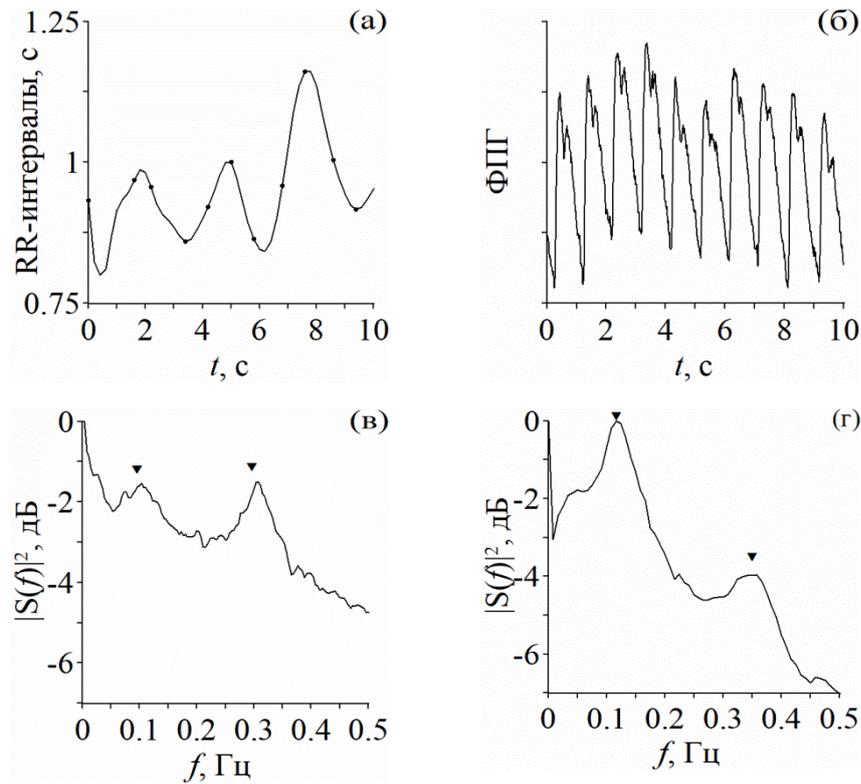


Рис. 2.1. Примеры типичных экспериментальных сигналов испытуемого А (а) – последовательность RR-интервалов, точками отмечены экспериментальные значения длительности интервалов между сердечными сокращениями, линия – интерполяция последовательности этих интервалов с помощью кубических  $\beta$ -сплайнов. (б) – участок реализации фотоплетизмограммы; (в) – спектр мощности последовательности RR-интервалов, (г) – спектр мощности фотоплетизмограммы. Сигнал фотоплетизмограммы приведен в безразмерных единицах. Стрелками отмечены характерные пики, обусловленные активностью контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений (около 0.1 Гц) и контура парасимпатической регуляции (около характерной частоты спонтанного дыхания – 0.3 Гц).

### 2.3. Метод оценки фазовой синхронизации

Для исследования variability сердечного ритма из сигнала ЭКГ была выделена последовательность длительностей временных интервалов между сердечными сокращениями – последовательность RR-интервалов. Так как сердечный ритм нерегулярен, то эта последовательность неэквидистантна по времени, что неудобно для обработки и анализа (см. рис. 2.1a – точки). В соответствии с методическими рекомендациями [7], из этой неэквидистантной последовательности сгенерирован эквидистантный ряд RR-интервалов посредством интерполяции последовательности кубическими  $\beta$ -сплайнами с передискретизацией до частоты 5 Гц (см. рис. 2.1a – линия). Вторым этапом предварительной обработки экспериментальных данных являлась фильтрация сигналов последовательности RR-интервалов и фотоплетизмограммы в полосе частот от 0.06 до 0.14 Гц для выделения активности контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и барорефлекторной регуляции среднего артериального давления (имеющих собственные частоты колебаний около 0.1 Гц) соответственно [7].

Оценка фазовой синхронизации была осуществлена с помощью предложенного ранее метода [18]. Для расчета фазы 0.1-Гц колебаний экспериментального сигнала был построен аналитический сигнал  $\xi(t)$  с помощью полученного после фильтрации ряда  $s(t)$ . Сигнал  $\xi(t)$  является сложной функцией времени, определяемой следующим образом:

$$\xi(t) = s(t) + i\tilde{s}(t) = A(t)e^{i\varphi(t)}, \quad (1)$$

где  $A(t)$  и  $\varphi(t)$  – соответственно амплитуда и фаза аналитического сигнала, а функция  $\tilde{s}(t)$  – преобразование Гильберта для сигнала  $s(t)$ ,

$$\tilde{s}(t) = \frac{1}{\pi} \text{P.V.} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t-\tau} d\tau, \quad (2)$$

где P.V. означает, что интеграл понимается в смысле главного значения Коши. Фаза  $\varphi(t)$  определяется из уравнения (1) как

$$\varphi(t) = \arctan \frac{\tilde{s}(t)}{s(t)}. \quad (3)$$

Далее получаем разность фаз:

$$\Delta\varphi = \varphi_1 - \varphi_2, \quad (4)$$

где  $\varphi_1$  – фаза 0.1-Гц колебаний в RR-интервалах, а  $\varphi_2$  – фаза 0.1-Гц колебаний ФПГ.

Определение интервалов фазовой синхронизации проводилось с использованием линейной аппроксимации разности фаз  $\Delta\varphi$  в подвижном окне. Интервалы со значением разности фаз около некоторого постоянного значения  $|\Delta\varphi| < const$  диагностировались как интервалы фазовой синхронизации [18].

Для количественной оценки синхронизации исследуемых процессов использовался предложенный ранее суммарный процент фазовой синхронизации (индекс  $S$ ), который представляет собой отношение суммы длин  $dk$  интервалов синхронизации к общей длине  $T$  записи:

$$S = \frac{\sum_{k=1}^N d_k}{T} \times 100\%, \quad (5)$$

где  $k$  – номер интервала синхронизации, а  $N$  – количество таких интервалов. Индекс  $S$  представляет собой процент времени, когда исследуемые процессы вегетативного контроля кровообращения проявляли фазовую синхронизацию.

#### **2.4. Статистические свойства последовательности длительностей интервалов фазовой синхронизации**

По длительным экспериментальным сигналам были определены участки фазовой синхронизации исследуемых контуров вегетативного контроля кровообращения и была проанализирована последовательность длин синхронных участков –  $D(t)$  [76]. На рис. 2.2 представлена типичная зависимость длин синхронных участков от времени на примере пяти испытуемых, участвовавших в двухчасовом эксперименте. Можно отметить наличие достаточно протяженных непрерывных участков фазовой синхронизации, максимальная длительностью по двухчасовым сигналам для одного из испытуемых составила 157 с, по четырехчасовым сигналам – 123 с (более 10 характерных периодов колебаний).

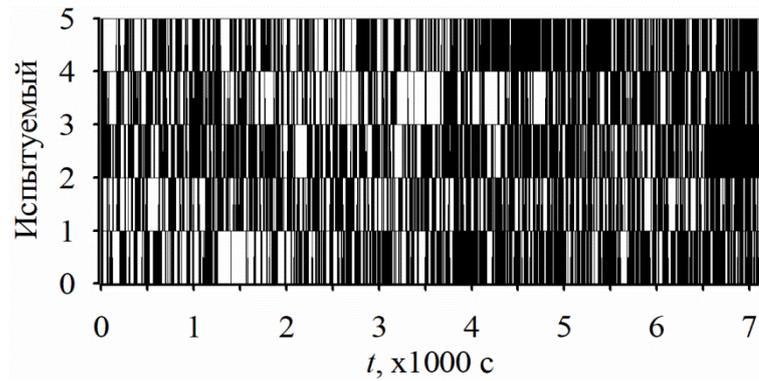


Рис. 2.2. Динамика участков фазовой синхронизации между контурами вегетативного контроля кровообращения: по горизонтальной оси отложено время, по вертикальной оси – номер испытуемого (белая область соответствует интервалу синхронизации, черная – несинхронному состоянию) [76].

Визуальный анализ зависимостей  $D(t)$  (см. рис. 2.2) демонстрирует нерегулярный характер последовательности длин синхронных участков, чередующихся с интервалами несинхронной динамики. Анализ корреляционных свойств  $D(t)$  показывает, что автокорреляционная функция быстро спадает, что типично для случайного процесса (см. рис. 2.3а). Первый ноль усредненной по ансамблю автокорреляционной функции при лаге 260 с.

Анализ функции плотности распределения вероятностей последовательности длительностей интервалов синхронизации позволил определить статистические свойства изучаемой последовательности. Функция плотности распределения имеет монотонно спадающий характер, где наблюдение длительных интервалов синхронизации менее вероятно, чем коротких (см. рис. 2.3б).

По результатам статистического анализа двухчасовой экспериментальной выборки последовательности  $D(t)$  были оценены ее вероятностные свойства: медиана распределения – первый квартиль – 14.2 с, медиана 19.0 с, третий квартиль – 29.0 с.

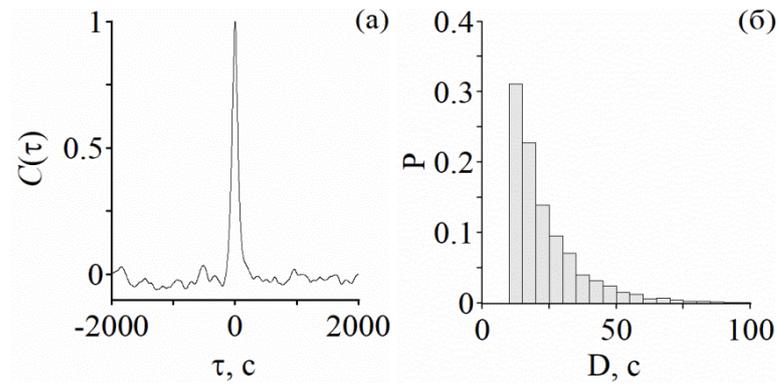


Рис. 2.3. Анализ последовательности длительностей участков синхронизации между контурами вегетативного контроля кровообращения: (а) – усредненная по экспериментальной выборке испытуемых ( $n=42$ ) автокорреляционная функция последовательностей длительностей синхронных участков, (б) – функция плотности распределения вероятностей значений длительностей участков фазовой синхронизации ( $D$ , с), построенная по всей экспериментальной выборке испытуемых ( $n=42$ ) [76].

## 2.5. Суммарный процент фазовой синхронизации

В диссертационной работе основным инструментом оценки фазовой синхронизации является предложенная в работе [18] количественная оценка (суммарный процент фазовой синхронизации – индекс  $S$ ) фазовой синхронизации 0,1-Гц колебаний сигналов вегетативного контроля кровообращения. Однако до настоящего момента подробно не были изучены статистические свойства распределения предложенной величины. Также актуальным являлся вопрос об оптимальной длине анализируемой временной реализации для получения достоверного результата.

В рамках решения поставленных задач суммарный процент фазовой синхронизации был рассчитан в окнах с увеличивающейся длиной по всей выборке двухчасовых сигналов. На рисунке 2.4а показан график зависимости отклонения индекса  $S$  от среднего значения и длины анализируемой временной реализации. Анализ свойств оценки суммарного процента фазовой синхронизации в зависимости от длительности анализируемого участка временного ряда позволяет сделать вывод о монотонном уменьшении стандартного отклонения оценки с ростом длины ряда: стандартное отклонение составляет 13.6% при использовании 5 минутных реализаций, 9.6% для 10 минутных реализаций и 7.8% для 15 минутных. В ходе анализа уровня флуктуаций оценки фазовой синхронизации была выбрана оптимальная длина анализируемого временного ряда, которая составила 10 минут [76].

Распределение значений суммарного процента фазовой синхронизации, рассчитанных в скользящих окнах по многочасовым записям здоровых испытуемых, близко к нормальному: в среднем асимметрия составляет 0.1, коэффициент эксцесса 1.3 (см. рис. 2.4б). Индекс  $S$  представляет собой непротиворечивую и нормально распределенную оценку среднего времени синхронного поведения исследуемых контуров вегетативной регуляции кровообращения. Среднее значение  $S$ , диагностированное на основе выборки

экспериментальных записей составило  $59.2 \pm 5.8\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение).

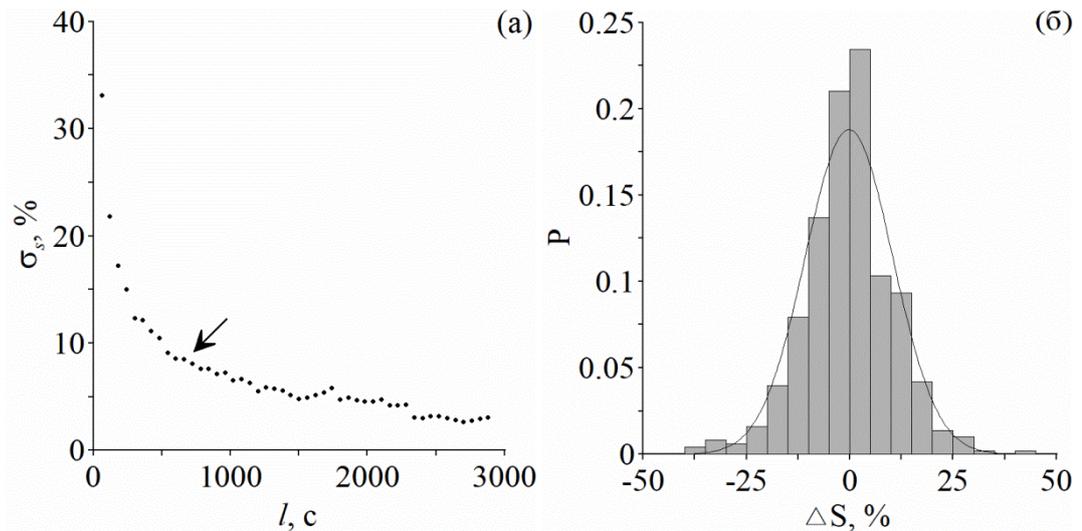


Рис. 2.4. (а) – Зависимость стандартного отклонения оценки  $S$  от длительности анализируемого участка реализации, полученная при анализе всей экспериментальной выборки. Стрелка указывает на точку максимальной кривизны зависимости, которая наблюдается при значении  $l$  около 600 с; (б) – Гистограмма распределения вероятностей значений  $\Delta S$ , рассчитанная для каждого испытуемого и построенная по всей экспериментальной записи с использованием 10-минутных интервалов реализации. Линия показывает аппроксимацию экспериментального распределения нормальным распределением.

## 2.6. Динамика суммарного процента фазовой синхронизации

Было проведено исследование, направленное на выявление изменений статистических свойств рассчитанных величин в течение записи, которое может привести к появлению тренда величины  $S$ . Для анализа поведения  $S$  на больших временах значения суммарного процента фазовой синхронизации оценивались в неперекрывающихся окнах, длиной 1000 секунд, причем из последовательности значений для каждого испытуемого вычиталось его медианное значение и далее анализировались приращения  $\Delta S$  относительно индивидуальных средних значений. Оцененные по ансамблю средние значения  $\Delta S$  вместе со стандартным отклонением представлены на рисунке 2.5а. Видно, что значения  $\Delta S$  у испытуемых в среднем незначительно снижаются ко второму часу эксперимента, не демонстрируя значимого тренда, а затем возвращаются к исходному уровню.

Небольшое уменьшение величины  $S$ , наблюдающееся на втором часе эксперимента, может свидетельствовать о признаках развития иммобилизационного стресса, описанного в работе [9] или влиянии со стороны гуморальной регуляции.

Для проверки влияния гуморальных регуляторных механизмов на взаимодействие контуров вегетативного контроля кровообращения была проведена серия четырехчасовых экспериментов. По еще более длительным временным рядам оценивали динамику отклонения индекса  $S$  от среднего значения ( $\Delta S$ ). Результаты анализа динамики представлена на рисунке 2.5б. При анализе четырехчасовых данных также наблюдалось снижение  $\Delta S$  после первого часа эксперимента, однако величина  $\Delta S$  возвращалась к исходному не в конце второго часа, а в конце четвертого. Полученные результаты позволили сформировать предположение о влиянии иммобилизационного стресса на синхронизацию контуров вегетативного контроля кровообращения.

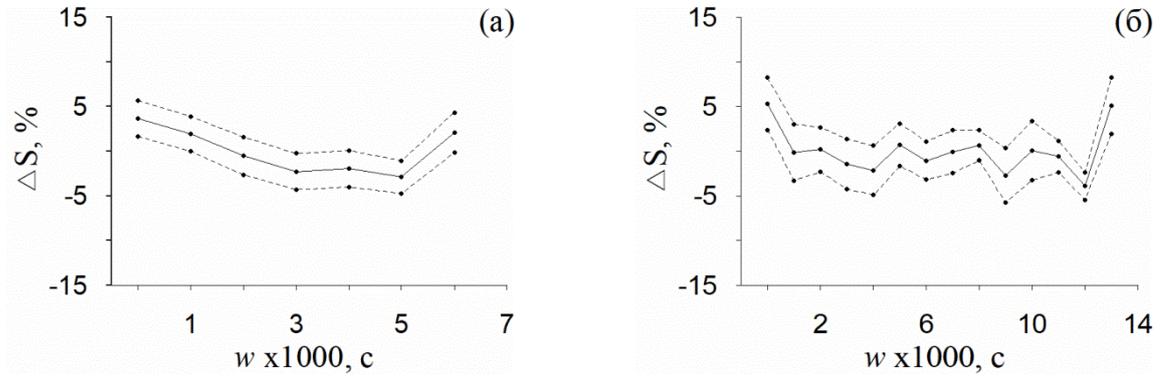


Рис. 2.5. Усредненные значения отклонений от среднего значения  $S$  ( $\Delta S, \%$ ), рассчитанного в неперекрывающихся окнах, длиной  $w$  1000 с, со стандартным отклонением (пунктирные линии): (а) – по двухчасовым данным, (б) – по четырехчасовым данным

## 2.7 Выводы

Таким образом, в диссертационной работе было проведено исследование статистических свойства последовательности длительностей интервалов фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых испытуемых показывает их нерегулярность, автокорреляционная функция данной последовательности быстро спадает: первый ноль автокорреляции достигается при сдвиге (лаге) в 260 секунд, распределение длительностей синхронизации демонстрирует монотонное уменьшение с ростом длительности интервала синхронизации: значение первого квартиля распределения составляет 14.2 с, медианы 19.0 с, третьего квартиля 29.0 с.

Распределение значений суммарного процента фазовой синхронизации, рассчитанных в скользящих окнах по многочасовым записям здоровых испытуемых, близко к нормальному: в среднем асимметрия составляет 0.1, коэффициент эксцесса 1.3, что обосновывает при статистическом анализе использование мер среднего и дисперсии.

Анализ свойств оценки суммарного процента фазовой синхронизации в зависимости от длительности анализируемого участка временного ряда позволяет сделать вывод о монотонном уменьшении стандартного отклонения оценки с ростом длины ряда: стандартное отклонение составляет 13.6% при использовании 5 минутных реализаций, 9.6% для 10 минутных реализаций и 7.8% для 15 минутных.

### ГЛАВА 3.

## СВЯЗАННОСТЬ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОГО КОНТРОЛЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ХОДЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

### 3.1 Введение

Несмотря на достаточно широкое применение фотоплетизмографии для оценки состояния периферического кровотока вопрос о физиологической интерпретации частотных составляющих сигнала ФПГ остается в значительной мере дискуссионным [70]. Обычно природу высокочастотных 0.3-Гц колебаний в ФПГ объясняют механическим влиянием дыхания [69], тогда как низкочастотные 0.1-Гц колебания ассоциируются с симпатической регуляцией периферического сосудистого сопротивления [70, 71]. Отметим, что кроме сигнала ФПГ, в сигнале последовательности RR-интервалов также выделяют 0.1-Гц колебания [77, 78]. При этом 0.1-Гц ритмы в сигнале ФПГ связаны с активностью барорефлекса и тонусом сосудистых стенок артерий (см. рис. 1.1). Таким образом, контур вегетативного контроля артериального давления отражается в сигнале ФПГ на частоте близкой к 0.1 Гц, а контур контроля частоты сердечного ритма (BCP) можно анализировать с помощью 0.1-Гц колебаний в сигнале последовательности RR-интервалов. Данное утверждение нашло подтверждение в работе [18], описавшим эксперимент с линейно изменяемым по частоте дыханием и показавшим функциональную независимость 0.1-Гц колебаний в сигнале RR-интервалов и ФПГ. Анализ качества синхронизации контуров вегетативного контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений имеет потенциальную клиническую значимость, например, для оценки риска развития заболеваний ССС [12, 13] и контроля медикаментозной терапии [10, 21]. Однако вопрос о силе связи механизмов вегетативного контроля исследуемых контуров и

возможности их функционирования по отдельности остается открытым. Также требует уточнения природа связей между ними.

В ходе диссертационной работы были изучена структура связи контуров вегетативного контроля кровообращения в условиях кардиохирургических операций при искусственном кровообращении, а также 0.1-Гц колебания ФПГ при отсутствии функции сердца.

Исследования, включенные в данную главу диссертации, позволили углубить понимание принципов функциональной организации вегетативного контроля кровообращения и повысить информативность и достоверность экспериментальных исследований при анализе биологически сигналов ССС.

### 3.2 Экспериментальные сигналы

В ходе регистрации экспериментальных сигналов были получены временные ряды ЭКГ и ФПГ 5 мужчин в возрасте  $60 \pm 8$  лет (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) во время кардиохирургической операции при искусственном кровообращении и 5 мужчин в возрасте  $57 \pm 9$  лет (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) во время хирургической коррекции порока при искусственном кровообращении и остановки работы сердца. Данные были зарегистрированы стандартным сертифицированным полирегистратором ЭЭГА–21/26 «Энцефалан–131–03» (ООО «Медиком-МТД», г. Таганрог). Полоса пропускания составила 0.05–100 Гц, частота дискретизации 250 Гц выборки на канал, разрешение 16 бит. Длина сигналов ЭКГ и ФПГ составила 10 минут для каждого пациента.

Из исследования были исключены пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, эндокринной патологией, за исключением компенсированного диабета, рака, органических заболеваний головного мозга и нервной системы, психических заболеваний, нарушений периферической микроциркуляции и симптоматической гипертензии.

Всем пациентам была применена стандартная оперативная техника с использованием искусственного кровообращения. Аортокоронарное шунтирование с помпой проводилось на работающем сердце, то есть при параллельной перфузии, без пережатия аорты и использования кардиopleгического раствора. Аппарат искусственного кровообращения подключали с помощью канюляции аорты и установке одинарной двухэтапной канюли в правое предсердие через свободную стенку. Для стабилизации миокарда на этапе формирования коронарных анастомозов использовали вакуумные стабилизаторы миокарда Octopus (Medtronic, США) или Acrobat (Maquet, Германия). Всем пациентам после завершения аортокоронарного шунтирования при отсутствии противопоказаний была

проведена интраоперационная ангиография трансплантата с целью оценки качества сформированных анастомозов. Операция завершилась стандартным способом с дренированием полости перикарда и переднего средостения и многослойным ушиванием ран грудной клетки.

Оперативная коррекция порока сердца на помпе проводилась при гипотермии и фармакологической кардиopleгии. Это было выполнено через канюляцию аорты, отдельную канюляцию верхней полой вены с использованием угловой канюли и прямую канюляцию нижней полой вены через свободную стенку правого предсердия. Кардиopleгию выполняли антеградно в корне аорты или, в случае недостаточности аортального клапана, ретроградно по коронарному синусу. При кардиopleгии использовались кардиopleгические растворы Custodiol (Odyssey Pharmaceuticals Inc., Германия). Операция завершилась стандартным способом с дренированием полости перикарда и переднего средостения.

Важно отметить, что поступление крови из аппарата искусственного кровообращения в аорту, ниже места ее канюляции, происходит не ламинарно, а толчкообразно, которое формируется работой роторного моторчика. Это генерирует колебания кровотока в периферическом русле, в частности, отражающиеся в ФПГ. В зависимости, от площади поверхности тела человека, чтобы поддерживать нужный баланс «забора-отдачи» объема крови, скорость вращения роторного моторчика может колебаться в диапазоне от 80 до 160 ударов в минуту. Частота искусственной вентиляции легких составляла в диапазоне от 10 до 16 ударов в минуту.

### **3.3 Анализ активности контуров вегетативного контроля кровообращения и их взаимодействия**

Мы оценили вегетативную регуляцию АД с помощью анализа сигнала ФПГ [79]. В условиях искусственного кровообращения гидродинамическая связь между механизмами вегетативного контроля АД и ЧСС в значительной степени нарушена (перечеркнутая пунктирная стрелка на рисунке 3.1б,в), но сохраняется связь между исследуемыми контурами через структуры вегетативной нервной системы (сплошная линия на рисунке 3.1). В условиях кардиopleгии (остановки работы сердца) не существует и этой связи между низкочастотными колебаниями ЧСС (поскольку нет механической и электрической функции сердца) с низкочастотными колебаниями АД (перечеркнутая тонкая линия на рисунке 3.1в). Наличие такой связи при отсутствии кардиopleгии – вопрос открытый.

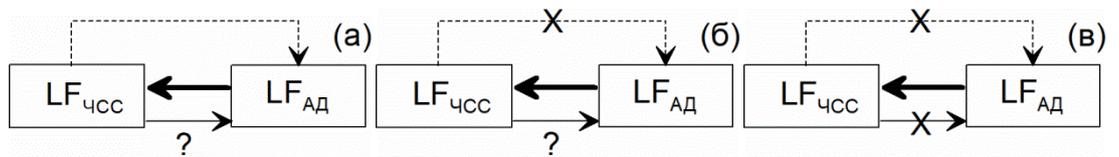


Рис 3.1. Схематическое изображение структуры связей между 0,1-Гц колебаниями сигналов контуров регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса сосудов: (а) - в норме; во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения: (б) - без кардиоплегии (сердце работает), (в) - в условиях кардиоплегии (остановлена работа сердца). Линиями со стрелками отмечены предположительные направления связей между ними: пунктирная линия – гидродинамическую связь (механическое воздействие) со стороны ВСР на АД, толстая – автономное регуляторное влияние со стороны АД на ВСР, тонкая линия – автономное регуляторное влияние со стороны ВСР на АД [80].

Спектральный анализ ВСР проводили в соответствии с методическими рекомендациями [17]. Были рассчитаны следующие показатели ВСР: общая мощность спектра сигнала RR-интервалов (TP, мс<sup>2</sup>), отношение LF-компонентов (частот в диапазоне 0.04-0.15 Гц, отмечен светло-серым на рис. 3.2) спектра сигнала RR-интервалов к TP, измеренное в процентах (LF%), отношение HF-компонентов (частот в диапазоне 0.15-0.5 Гц, отмечен темно-серым на рисунке 3.2) спектра сигнала RR-интервалов к TP, измеренное в процентах (HF%) и соотношение LF/HF (таблица 3.1) [17, 80].

Спектры мощности ФПГ рассчитывались непосредственно по сигналам ФПГ. Спектр мощности оценивался методом Уэлча [81] в двухминутных окнах со сдвигом в одну минуту. Рассчитывалось критический уровень значимости, выше которого спектральные составляющие считались статистически значимыми ( $p = 0.05$ ). Для этого, используя суррогатные данные. Затем, используя подход, аналогичный тому, который использовался для анализа ВСР, мы рассчитали спектральные индексы для ФПГ: LF/HF, LF% и HF% (таблица 3.1).

Одной из проблем использования сигнала ФПГ является сложность интерпретации его абсолютных значений. Сигнал на выходе датчика ФПГ пропорционален неизвестному коэффициенту, значение которого зависит от ряда факторов, таких как оптические особенности кожи человека, значения АД, расположение датчика, электрические и оптические характеристики датчика, комнатное освещение и температура. Интерпретация абсолютных значений ФПГ – открытый вопрос, выходящий за рамки предмета диссертационной работы. В данном исследовании сигналы ФПГ измерялись в условных единицах (у.е.). Эти единицы представляют собой значения дискретных отсчетов формы волны ФПГ, пропорциональные сигналу на выходе датчика ФПГ. Поскольку коэффициент пропорциональности между объемным кровотоком и у.е. неизвестен, интерпретация абсолютных значений индексов LF, HF и TP затруднена. Однако величины, выраженные в процентах, LF% и HF% имеют тот же смысл, что и для ВСР.

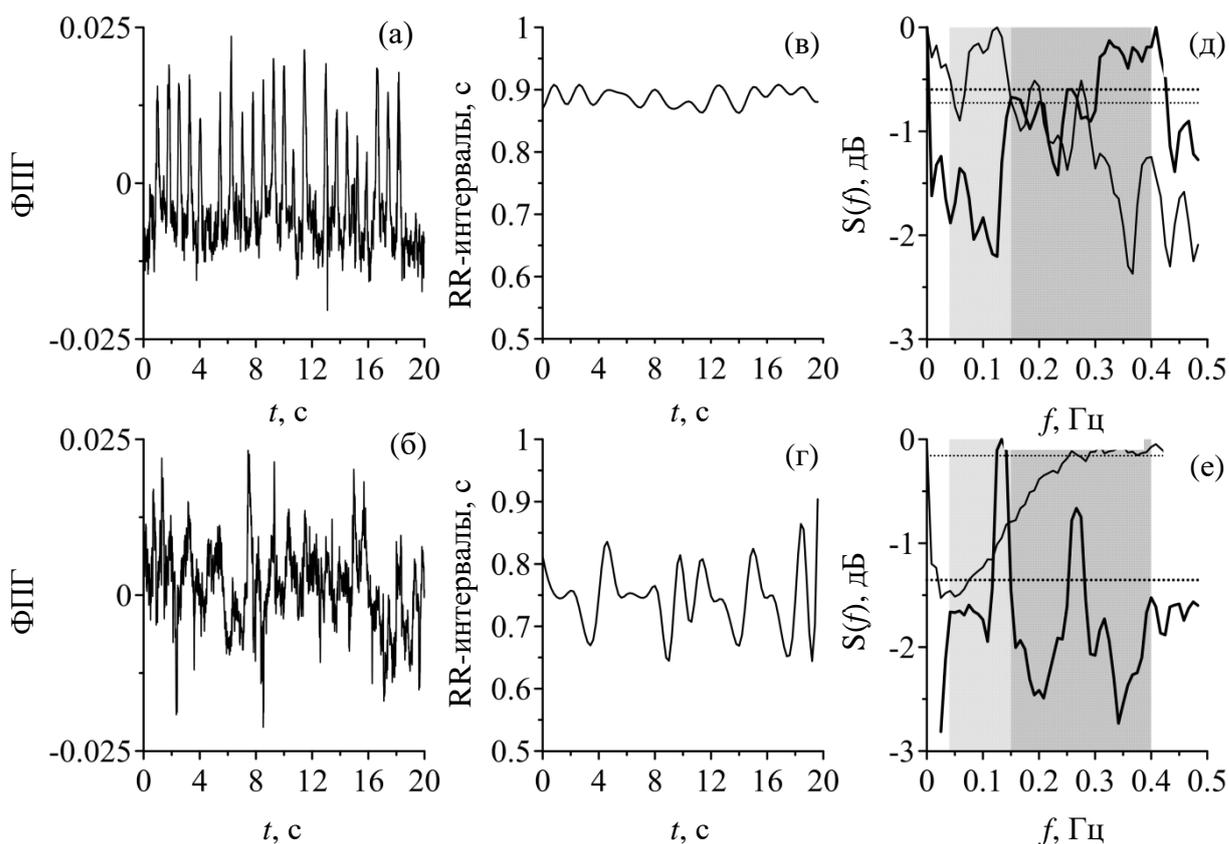


Рис. 3.2. Сигналы ФПГ (а, б), последовательности RR-интервалов (в, г) и спектры мощности Фурье (д, е) для ФПГ (жирная линия) и последовательности RR-интервалов (тонкая линия). LF-диапазон (0.04-0.15 Гц) показан светло-серым, а HF-диапазон (0.15-0.5 Гц) – темно-серым. Тонкие и толстые горизонтальные пунктирные линии показывают критический уровень ( $p = 0.05$ ), оцененный по временным рядам интервалов ФПГ и RR, соответственно. Цифры б, г и е соответствуют пациенту А с низкой амплитудой ФПГ, а цифры а, в и д соответствуют пациенту В с отчетливой пульсовой волной при искусственном кровообращении.

Таблица 3.1. Спектральные показатели ВСР и ФПГ

Пациен- ты	TP BCP	LF% BCP	HF% BCP	LF/HF BCP	LF% ФПГ	HF% ФПГ	LF/HF ФПГ	S, % p=0.004
Пациент А	0.08	46	39	1.18	11	83	0.13	6.0
Пациент В	0.04	20	73	0.27	49	44	1.11	26.0
Пациент С	0.04	27	63	0.43	15	83	0.18	14.0
Пациент D	0.04	33	54	0.61	36	61	0.59	12.0
Пациент Е	0.07	21	66	0.32	27	64	0.42	53.0
среднее	0.05±	30±11	59±13	0.56±	28±15	67±16	0.49±	22.2±
±станд. отклон.	0.02			0.37			0.40	18.7

Фазовую синхронизацию оценивали с помощью предложенного в работе метода [18]. Все рассчитанные параметры представлены в таблице 3.1.

Анализ направленных связей проводился с использованием метода моделирования фазовой динамики, предложенного в работах [82, 83]. Расчет характеристик направленных связей проводился с временным сдвигом между временными рядами от 0 до 20 секунд (до двух характерных периодов колебаний). Параметр увеличения значений мгновенных фаз на каждой итерации был выбран равным характерному периоду колебаний (10 секунд) в соответствии с работой [84]. Перед обработкой исследуемые сигналы фильтровались в диапазоне частот 0.06-0.14 Гц [85].

Стоит отметить общий низкий уровень ВСР у пациентов, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию, и очень низкую амплитуду ФПГ (пульсовые волны практически не заметны при визуальном анализе) у трех пациентов из пяти. На рисунке 3.2 показан пример сигналов от пациента А с низкой амплитудой сигнала ФПГ (см. рис. 3.2а) и от пациента В с отчетливой пульсовой волной (см. рис. 3.2d). В то же время ярко выраженный пик на частоте около 0.1 Гц наблюдался в спектре ВСР только одного пациента (см. рис. 3.2с, пунктирная линия) и в спектре ФПГ двух пациентов (см. рис. 3.2f, сплошная линия). Следует отметить, что хорошо различимые пульсовые волны в ФПГ и 0.1-Гц пик в спектре ФПГ наблюдались у разных пациентов. В спектре ФПГ также наблюдались пики на частотах пульсаций, генерируемых насосом оксигенатора.

Анализ направленности связей с помощью моделирования фазовой динамики показал наличие связи между 0.1-Гц колебаниями в ФПГ и 0.1-Гц колебаниями в сигнале последовательности RR-интервалов у трех из пяти пациентов. Этот результат был статистически значимым на уровне 0.05 для временного сдвига от 3.5 до 14.0 секунд (таблица 3.1). Пример анализа фазовой динамики представлен на рисунке 3.3-3.4. В частности, на рисунке 3.3, для пяти пациентов  $G_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{чСС}}$  вместе с доверительным интервалом лежит выше нуля для набора значений от 4 до 14 секунд. Длительность интервала

10 секунд соответствует одному характерному периоду колебаний, поэтому можно заключить, что ФПГ влияет на ВСР на частотах близких к 0.1 Гц. В работе не получено никаких указаний на наличие направленной связи от контура вегетативного контроля ЧСС (RR-интервалы) к контуру вегетативного контроля АД (ФПГ) (см. рис. 3.4).

Для всех пяти испытуемых с искусственным кровообращением, но без остановки сердца, выявлены интервалы синхронизации 0.1-Гц колебаний ЧСС и ФПГ. В рамках работы была показана статистически значимая синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения у кардиохирургических пациентов с контролируемым отключением гидродинамической связи между контурами вегетативного контроля ЧСС и АД в режиме искусственного кровообращения, величина суммарного процента фазовой синхронизации по группе таких пациентов составила  $22.8\% \pm 18.7\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), причем у одного из пациентов значение суммарного процента фазовой синхронизации достигло 53.0% ( $p=0.004$ ) (таблица 3.1) [78].

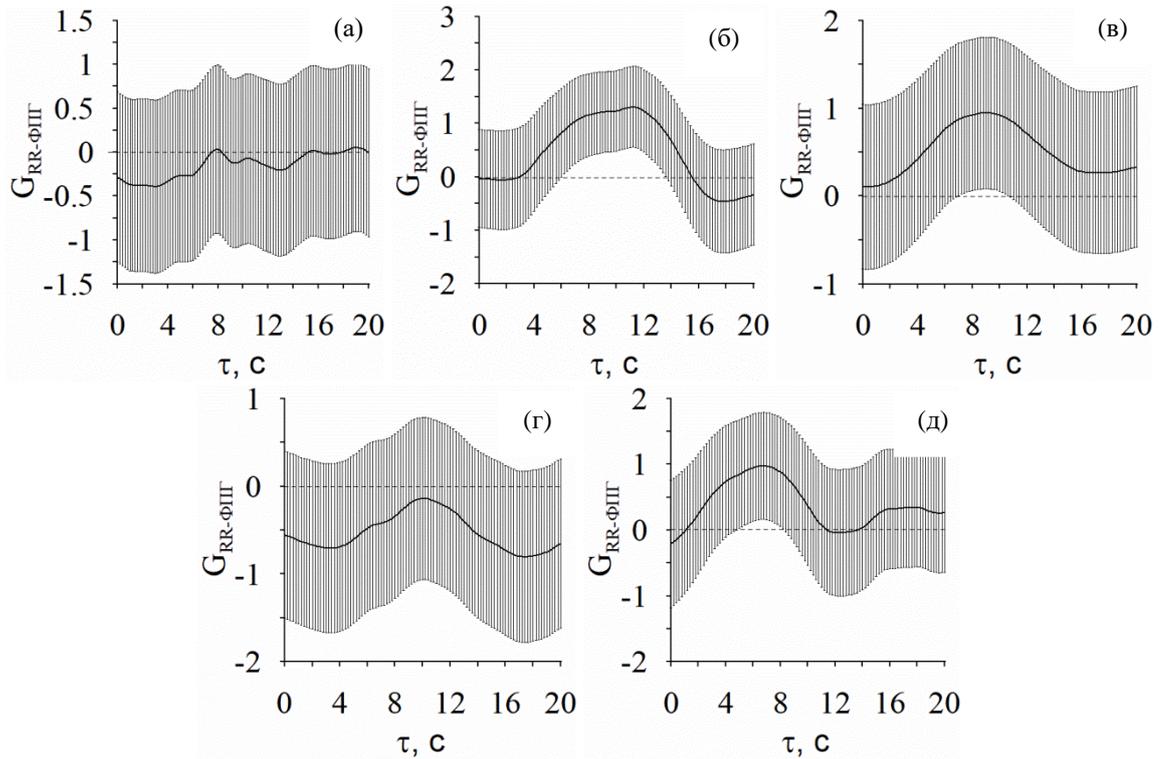


Рисунок 3.3. Результаты анализа направленной связи между сигналами RR-интервалов и ФПГ для пяти испытуемых (а-д) при различных значениях временных сдвигов в направлении от контура регуляции ЧСС (RR) к контуру регуляции АД (ФПГ). Вертикальные линии обозначают 95% доверительный интервал.

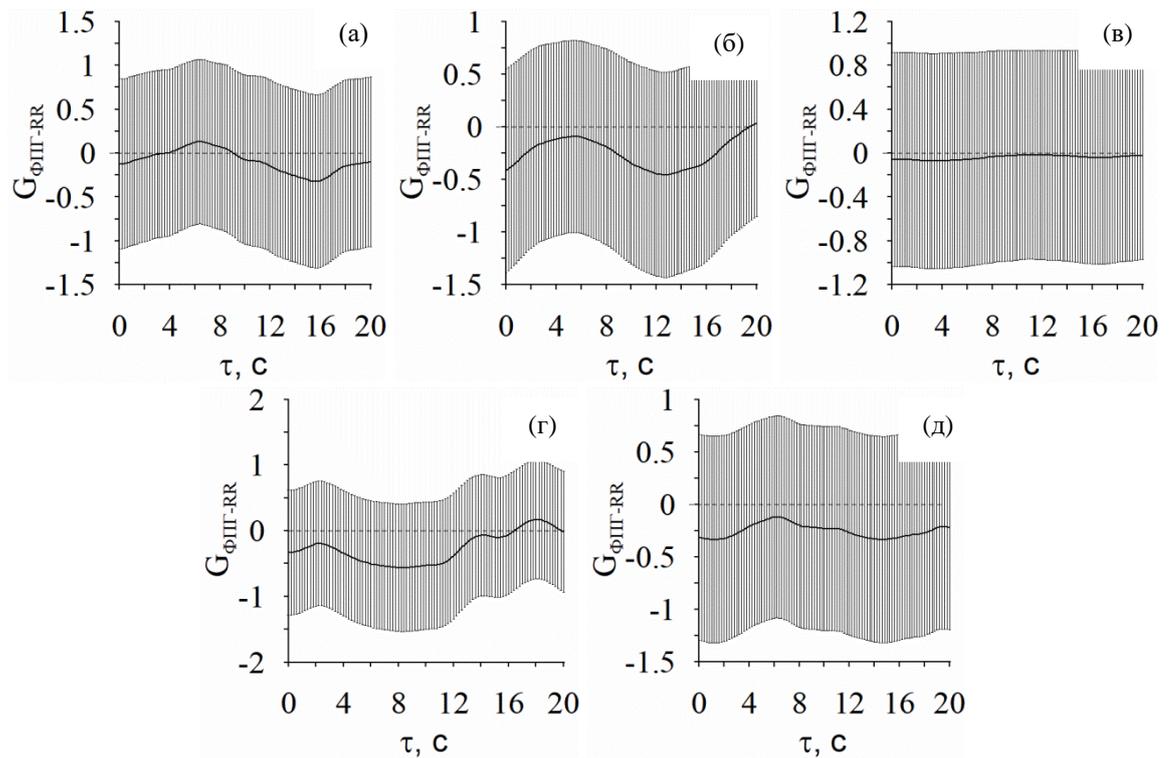


Рисунок 3.4. Результаты анализа направленной связи между сигналами RR-интервалов и ФПГ для пяти испытуемых (а-д) при различных значениях временных сдвигов в направлении от контура регуляции АД (ФПГ) к контуру регуляции ЧСС (RR). Вертикальные линии обозначают 95% доверительный интервал.

Визуально пульсовые волны не были заметны в сигналах ФПГ у пациентов с кардиоплегией. Только у двух из пяти пациентов в спектрах ФПГ можно обнаружить пики с частотой около 0.1 Гц (см. рис. 3.5). Пики на частотах пульсаций, создаваемых насосным оксигенатором, в спектрах мощности не идентифицированы.

Наличие низкочастотных колебаний в сигнале ФПГ при отсутствии влияний со стороны функции сердца подтверждает независимость механизмов вегетативного контроля артериального давления посредством модуляции сосудистого тонуса, обуславливающих их возникновение в данном биологическом сигнале.

Таким образом, взаимодействие между контурами вегетативного контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления может осуществляться в отсутствие гидродинамической связи между ними, о чем свидетельствует значимая синхронизация между этими контурами во время процедуры искусственного кровообращения.

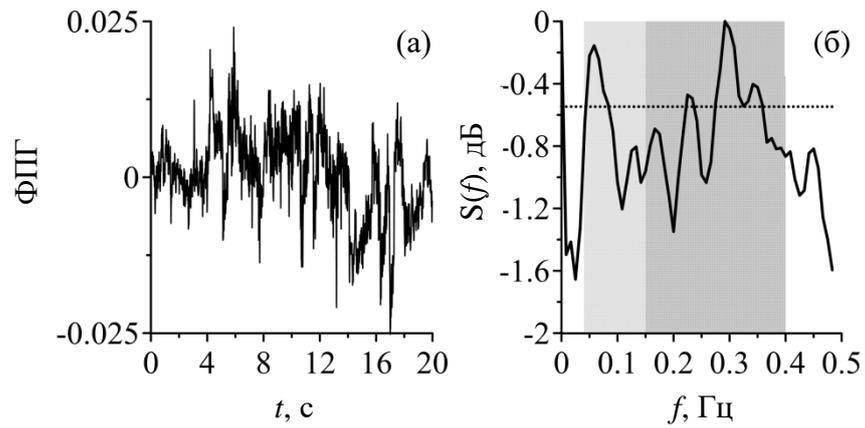


Рис. 3.5. Сигнал ФПГ (а) и его спектр мощности (б) для пациента G с искусственным кровообращением и кардиоплегией. LF-диапазон (0.04-0.15 Гц) показан светло-серым, а HF-диапазон (0.15-0.5 Гц) – темно-серым. Горизонтальная пунктирная линия показывает критический уровень мощности ( $p = 0.05$ ), оцененный по сигналу ФПГ.

### 3.4 Выводы

Таким образом, в рамках диссертационной работы выявлена статистически значимая синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения у кардиохирургических пациентов в режиме искусственного кровообращения, величина суммарного процента фазовой синхронизации по группе таких пациентов составила  $22.2\% \pm 18.7\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), причем у одного из пациентов значение суммарного процента фазовой синхронизации достигло  $53.0\%$  ( $p=0.004$ ).

**ГЛАВА 4.****СУММАРНЫЙ ПРОЦЕНТ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ  
КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОГО КОНТРОЛЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ  
НОВОРЖДЕННЫХ И ПАЦИЕНТОВ С COVID-19****4.1 Анализ сигналов контуров вегетативного контроля кровообращения  
новорожденных****4.1.1 Введение**

Изучение свойств вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) по-прежнему остается актуальным направлением фундаментальной медицины [70]. Общепризнанные показатели, используемые до сих пор при анализе вариабельности сердечного ритма (ВСР), приняты международным медицинским сообществом еще в 1996 году [17]. Основные принципы функциональной организации системы вегетативного контроля ССС у взрослых людей (в частности, кардиореспираторное взаимодействие [86], артериальный барорефлекс [87], синхронизация регуляторных процессов [18], влияния со стороны центральной нервной системы [88] и др.) изучены уже достаточно подробно.

Показатели ВСР имеют потенциально важное значение для оценки вегетативной дисфункции и персонального прогноза у детей [89, 90, 91]. Изменения в ВСР могут быть использованы у недоношенных новорожденных для прогнозирования развития неврологических нарушений [22, 92], а также риска ранних вегетативно обусловленных осложнений [93].

#### **4.1.2 Исследование вегетативного контроля кровообращения у новорожденных**

Известно, что низкочастотные колебания, характеризующие барорефлекторную вегетативную регуляцию разных отделов сердечно-сосудистой системы (например, частоты сердечных сокращений и периферического кровотока), могут спорадически демонстрировать длительные участки фазовой синхронизации [18, 85], количественная оценка которых (на основе предложенного нами ранее метода [18]) позволяет оценивать выраженность системной вегетативной дисфункции, что уже показало важное клиническое значение применительно к взрослым людям [13]. В тоже время взаимодействие вегетативных контуров контроля ЧСС и АД у новорожденных и детей является малоизученной темой.

В диссертационной работе был проведен сравнительный анализ общепринятых спектральных показателей ВСР и синхронизации 0.1-Гц колебаний системы вегетативного контроля ССС в норме у новорожденных и взрослых лиц.

### 4.1.3 Экспериментальные данные

В исследование было включено 15 новорожденных (2-3 сутки после рождения) без признаков патологии органов и систем. Группой сравнения стали 60 здоровых лиц (возраста 18-34 лет).

От всех испытуемых или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

У всех новорожденных выполнялись одновременные записи электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ), длительностью 10 минут, во время кормления, что позволило регистрировать сигналы в состоянии активного бодрствования. В группе здоровых взрослых добровольцев вышеуказанные биологические сигналы регистрировались в покое, лежа на спине, также длительностью 10 минут.

Регистрация сигналов ЭКГ и ФПГ с частотой дискретизации 250 Гц при 14-разрядном разрешении с полосой пропускания 0.05–100 Гц проводилась стандартным сертифицированным прибором–регистратором: устройством психофизиологического телеметрического «Реактор-Т» (Медиком-МТД. г. Таганрог). ФПГ регистрировалась с помощью инфракрасного датчика отраженного света, помещенного на лоб новорожденного (полоса пропускания 0.016-30 Гц). Регистрация сигнала ЭКГ производилась в I стандартном отведении по Эйнтховену. Информация о ВСР была получена из ЭКГ с помощью выделения последовательности RR-интервалов с помощью специально разработанной для этой задачи программы (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010611339 от 16.02.2010 г.). На рисунке 4.1 представлены примеры экспериментальных записей ЭКГ, последовательности RR-интервалов и ФПГ на примере испытуемого А.

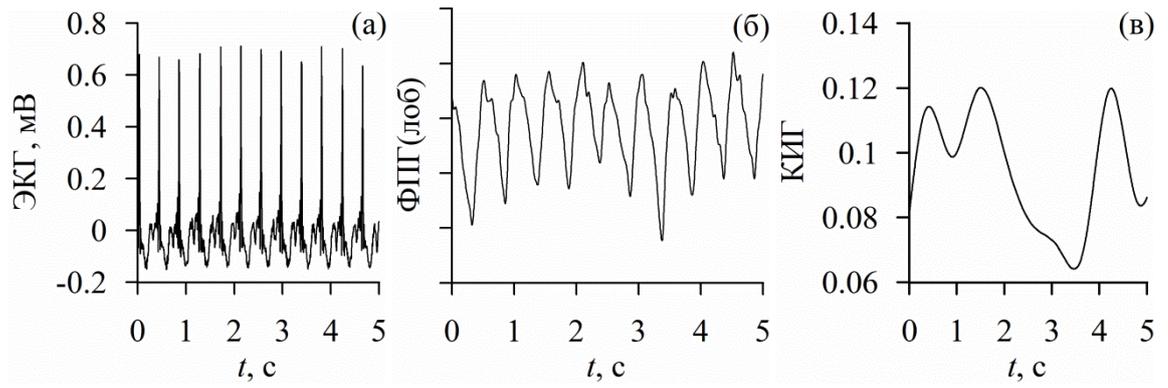


Рис. 4.1. Примеры участков экспериментальных сигналов новорожденного А. длиной 5 секунд: (а) – ЭКГ, (б) – ФПГ, (в) – последовательность RR-интервалов.

#### 4.1.4 Спектральный анализ и анализ фазовой синхронизации

Стандартным инструментом исследований биологических сигналов является спектральный анализ [7]. В данной работе были рассчитаны спектры экспериментальных сигналов ЭКГ, ФПГ и RR-интервалов в логарифмическом масштабе. Усреднение спектров методом Уэлча проводили в скользящем окне, длиной 100 секунд, со сдвигом на 50 секунд. Примеры полученных результатов спектрального анализа у новорожденных и взрослых лиц представлены на рисунке 4.2.

Частотные показатели ВСР были оценены [7]: средняя частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); общая мощность спектра ВСР в частотном диапазоне от 0 до 0.50 Гц (ТР, мс<sup>2</sup>); отношение мощности LF-диапазона (0.04–0.15 Гц) к общей мощности спектра ВСР, выраженное в процентах (LF%); отношение мощности высокочастотного (HF) диапазона (0.15–0.40 Гц) к общей мощности спектра ВСР, выраженное в процентах (HF%); отношение мощности LF и HF диапазонов спектра ВСР (LF/HF).

Статистический анализ выполнялся при помощи программного пакета «Statistica 6.1» (StatSoft, США). Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Me (25%; 75%). Использовались методы непараметрической статистики. Сравнение групп, учитывая отличное от нормального значительной части анализируемых показателей, выполнялось на основе критерия Манна-Уитни. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Типичные результаты спектрального анализа для новорожденных и взрослых лиц представлены на рисунке 4.2. У новорожденных заметны характерные пики, относящиеся к LF- и HF- колебаниям, связываемым с процессами вегетативной регуляции кровообращения [7, 17], а также основной сердечный ритм (крайняя стрелка справа на рисунке 4.2). Отметим, что пик 0.1-Гц колебаний находился преимущественно в диапазоне 0.07–0.09 Гц, а пик 0.3-Гц колебаний – 0.40–0.50 Гц.

При сравнении спектральных показателей ВСР у новорожденных и взрослых лиц статистически значимые различия были выявлены только для показателя LF%, значения которого были ниже у новорожденных.

Так же с помощью метода кросс-спектрального анализа для пары сигналов ФПГ и RR- интервалов была построена функция когерентности (см. рис. 4.3). Для всех пар экспериментальной сигналов был рассчитан критический уровень значимости с использованием анализа суррогатных суррогатов AFFT [94]. Методика формирования суррогатных сигналов предполагает сохранение Фурье-периодограммы исходного сигнала, но разрушение всех динамических составляющих путем задания случайного распределения начальных фаз Фурье-гармоник [92].

Наличие значительных пиков в низкочастотном диапазоне функции когерентности пары сигналов указывает на наличие когерентности между низкочастотными компонентами обоих сигналов (см. рис. 4.3).

В соответствии с планом исследования у всех испытуемых были рассчитаны значения суммарного процента фазовой синхронизации (индекс S) [18] и общепринятые спектральные показатели ВСР. Медианное значение индекса S у новорожденных составило 20.1%. при 33.2% – у взрослых здоровых лиц (таблица 4.1).

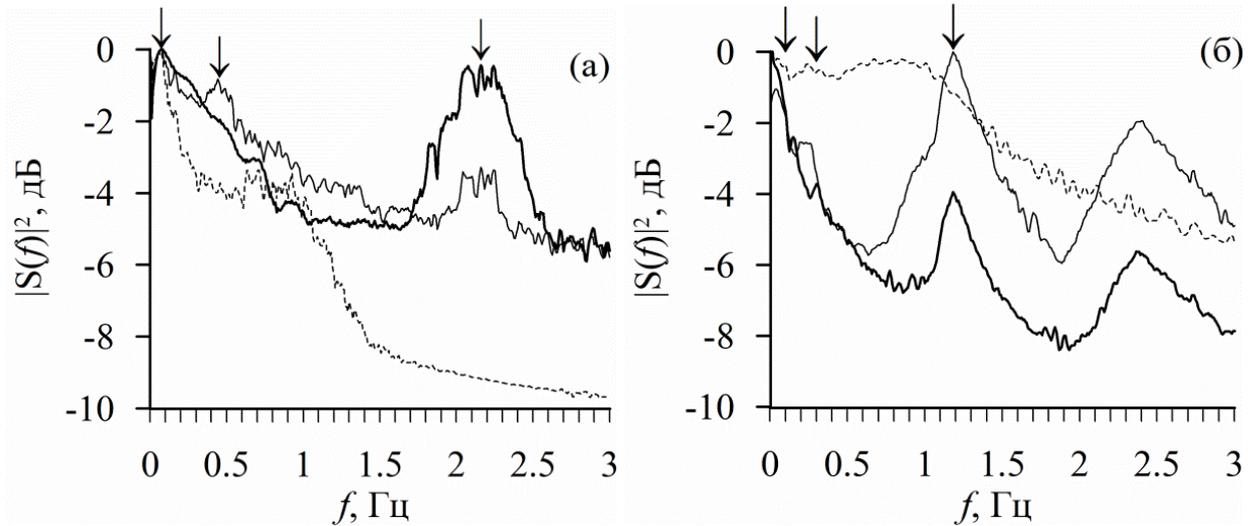


Рис. 4.2. Спектры сигналов в логарифмическом масштабе для новорожденного А (а) и взрослого Б (б): ЭКГ – сплошная жирная линия, RR-интервалы – короткий пунктир, ФПГ – сплошная тонкая линия. Стрелками (слева-направо) отмечены пики, относящиеся к низко- и высокочастотным частотным диапазонам, а также основному сердечному ритму (крайняя стрелка справа).

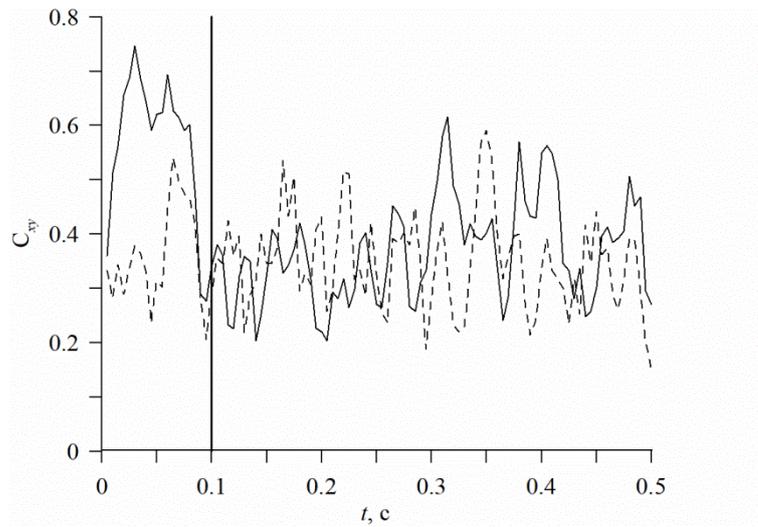


Рис. 4.3. Функция когерентности пары сигналов ФПГ и RR-интервалов для испытуемого А. Пунктирная линия указывает уровень значимости, рассчитанный с использованием ААФТ суррогатов [95].

Таблица 4.1. Показатели ВСП и индекс *S* у новорожденных и взрослых лиц

<i>Показатели</i>	Новорожденные (n=15)	Взрослые лица (n=60)	p- уровень
ЧСС. уд/мин	144 (138; 150)	66 (60; 72)	<0.001
Индекс <i>S</i> . %	20 (17; 27)	33 (21; 45)	0.023
ТР. мс <sup>2</sup>	787 (604; 2675)	1229 (717; 2248)	0.416
LF. мс <sup>2</sup>	188 (104; 612)	421 (184; 833)	0.206
HF. мс <sup>2</sup>	98 (32; 1424)	520 (178; 966)	0.135
LF%	22.8 (14.1; 29.4)	32.9 (25.1; 41.9)	0.009
HF%	11.1 (6.6; 61.6)	41.6 (24.8; 51.7)	0.195
LF/HF	1.95 (0.38; 2.94)	0.89 (0.52; 1.47)	0.536

#### 4.1.5 Выводы

Спектральный анализ экспериментальных записей новорожденных позволяет наблюдать характерные пики в спектральной плотности мощности экспериментальных сигналов. На рисунке 4.2 видно, что основной сердечный ритм в спектре сигналов ЭКГ и ФПГ наблюдается на частоте около 2 Гц, что выше значений, характерных для взрослых лиц, и соответствует известным наблюдениям для здоровых новорожденных [96, 97]. В LF-диапазоне большинство исследователей подтверждают наличие составляющих в спектрах последовательности RR-интервалов новорожденных, связываемых с активностью контуров симпатической регуляции кровообращения новорожденных [14]. Отмечалось, также, что мощность этих составляющих ниже, чем у взрослых людей, и средняя частота составляет не 0.1 Гц, а 0.07 Гц [14, 15]. Наши результаты подтверждают данные наблюдения (см. рис. 4.2).

Пики в диапазоне, связываемом с парасимпатической регуляцией кровообращения и процессом дыхания наблюдаются также на более высоких частотах, чем у взрослых (см. рис. 4.2). Значимый спектральный пик в HF-диапазоне у новорожденных выявлялся не всеми исследователями [15], что обусловило дискуссию в научной литературе. Отсутствие значимого «дыхательного» пика в спектре ВСР у младенцев, констатированное некоторыми авторами, может быть связано с нестабильной частотой дыхания, вплоть до периодического апноэ [98]. В исследуемой группе новорожденных в спектре ВСР мы констатировали наличие значимого пика в HF-диапазоне (0.4–0.5 Гц), природу которого традиционно объясняют парасимпатическими и дыхательными влияниями [7, 17].

Литературные данные по сравнению спектральных показателей ВСР противоречивы и требуют уточнения [99, 100, 101]. Значимых различий по большинству спектральных показателей ВСР между группой новорожденных и взрослых лиц в рамках диссертационной работы выявлено не было.

Ограничения общепринятых показателей ВСР заставляют исследователей развивать нелинейные методы изучения вегетативной регуляции ССС у новорожденных. В частности, известен ряд работ, посвященных использованию некоторых нелинейных показателей для анализа ВСР у новорожденных [102, 103]. Однако изучение только регуляции на уровне ритма сердца не позволяет оценить выраженность системных нарушений вегетативного контроля кровообращения, клиническое значение которых нами ранее было показано на примере взрослых пациентов с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями [13].

Результаты исследования фазовой синхронизации LF-колебаний в последовательности RR-интервалов и ФПГ, характеризующих барорефлекторную регуляцию ритма сердца и периферического кровенаполнения, у новорожденных позволило сделать вывод о наличии функционального взаимодействия данных элементов вегетативного контроля ССС. Вместе с тем, важно отметить, что степень данной синхронизации (индекс  $S$ ) у здоровых новорожденных 20.1% (16.9%; 26.5%) (указаны квантили) значительно ниже таковой у здоровых людей 33.2% (21.2%; 45.4%) (указаны квантили) ( $p=0.023$ ), что может быть объяснено незрелостью элементов вегетативного контроля ССС и, как следствие, невозможностью стабильного их взаимодействия между собой для обеспечения адаптационных реакций. Это наблюдение согласуется с данными других авторов о сниженной чувствительности артериального барорефлекса у новорожденных [104, 105]. Принципиальным отличием показанных в данной главе результатов является то, что получена количественная оценка качества взаимодействия механизмов барорефлекторной регуляции ЧСС и АД. Это имеет потенциально важное клиническое значение, учитывая, что сниженная барорефлекторная чувствительность обуславливает нестабильность быстрых адаптационных процессов в ССС, повышая риск неврологических осложнений [106].

Впервые показано, что процессы вегетативного контроля кровообращения у здоровых новорожденных менее активно взаимодействуют друг с другом относительно здоровых взрослых лиц, что проявляется в более низких значениях индекса суммарного времени их фазовой синхронизации и может быть объяснено незрелостью элементов вегетативной регуляции ССС. В группе новорожденных в возрасте до 3 дней величина медианы суммарного процента фазовой синхронизации составила 20.1% (16.9%;26.5%) (указаны квартили), а в группе взрослых возрастом 18-25 лет наблюдается 33.2% (21.2%;45.4%) (указаны квартили) ( $p \geq 0,023$ ), что свидетельствует о меньшей силе связи между контурами вегетативного контроля кровообращения у новорожденных.

## **4.2 Сравнительный анализ суммарного процента фазовой синхронизации у взрослых здоровых испытуемых и пациентов с COVID-19.**

### **4.2.1 Введение**

Вызов, брошенный миру пандемией COVID-19, заставил многих исследователей заняться вопросами ранней диагностики вирусных заболеваний. Развитие методов раннего неинвазивного скрининга позволяет более эффективно и избирательно использовать точные лабораторные методы и своевременно изолировать больных. Такие подходы могут значительно снизить нагрузку на лаборатории во время эпидемий и пандемий, а также повысить эффективность противоэпидемических мероприятий.

Перспективным направлением является мониторинг вегетативного контроля кровообращения. В нескольких известных работах показано, что вирус типа SARS-COV-2 влияет на динамику системы кровообращения, секретируя белок ACE2 [23, 24, 25]. ACE2 также является клеточной точкой входа для вируса SARS-COV-2, который является компонентом ренин-ангиотензиновой системы и участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы [25].

Обзорная статья [28] предоставила данные о взаимодействии белка ACE2 и вегетативной нервной системы. Изменение объема секреции ACE2 белка существенно влияет на вегетативный контроль кровообращения, модулирует работу контуров симпатического и парасимпатического контроля, вызывает изменения в долгосрочной и краткосрочной регуляции артериального давления, предотвращает или стимулирует развитие гипертонии.

Также было показано, что течение заболевания COVID-19 заметно тяжелее у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что может

быть связано у этих пациентов с повышенной секрецией белка ACE2 по сравнению со здоровыми людьми [29, 107]. С другой стороны, у пациентов с COVID-19 без выявленных патологий ССС секреция белка ACE2 также повышена, что также может быть связано с активностью вируса SARS-CoV-2 [108].

Для диагностики состояния вегетативного контроля ССС можно использовать различные методы линейного анализа, основанные на статистическом и спектральном анализе RR-интервалов [17, 109], а также методы нелинейного анализа, которые рассматривают компоненты ССС как взаимодействующие осцилляторы, генерирующие сигналы сложной формы [18, 64, 110].

Несколько исследований показали, что методы анализа состояния ССС являются многообещающими инструментами для диагностики COVID-19. Например, в работе [107] исследуются спектральные и временные индексы RR-интервалов, а также стандартное отклонение RR-интервалов (индекс SDNN). В статье было установлено, что снижение активности симпатического контроля и повышение активности парасимпатического контроля коррелируют с худшим прогнозом естественного течения заболевания у пациентов с COVID-19. Свойства сигналов ВСР изменяются на ранних стадиях COVID-19, как было доказано в [108] путем подбора нелинейной модели для каждого испытуемого, ВСР контролировалась до и после первого положительного теста на COVID-19.

В то же время ни в одном исследовании не сообщалось о подробном анализе фазовой динамики вегетативного контроля ССС во время COVID-19. При этом ранее было показано, что общий процент индекса фазовой синхронизации (индекс S) является чувствительным показателем статуса сердечно-сосудистой системы [57, 111] и является маркером развития некоторых патологий [112, 13]. Для исследования взаимосвязи контуров вегетативного контроля кровообращения при развитии COVID-19 была осуществлена регистрация экспериментальных сигналов ЭКГ и ФПГ в

стационаре. Течение заболевания у всех добровольцев проходило в легкой форме, у пациентов наблюдалась субфебрильная температура до 38 °С. Пациенты не нуждались в кислородной поддержке.

#### 4.2.2 Экспериментальные сигналы

В экспериментальных исследованиях приняли участие 33 здоровых добровольца в возрасте от 18 до 21 года (22 женщины, 11 мужчин) и 32 пациента с COVID-19 в возрасте от 25 до 68 лет (14 женщин, 18 мужчин). Состояние всех пациентов относилось к легкой степени течения заболевания, пациентам не требовалась кислородная поддержка. Была произведена одновременная регистрация сигналов ЭКГ и ФПГ. Данные регистрировались стандартным регистратором ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03» (ООО «МЕДИКОМ МТД», Таганрог, Россия). Полоса пропускания составляла 0.05–100 Гц, а частота дискретизации – 250 Гц, сигнал был оцифрован с точностью до 14 бит. ЭКГ регистрировали в 1 стандартном отведении по Эйнтховену (дифференциальный сигнал от запястий двух рук), а датчик ФПГ был наложен на дистальную фалангу безымянного пальца [68]. Сигнал ФПГ регистрировался датчиком отраженного света в ИК-диапазоне (950 нм) [113].

Испытуемые во время регистрации сигналов находились в покое в горизонтальном положении. Продолжительность каждой записи составила 20 минут. На рис. 4.4 показаны типичные примеры экспериментальных сигналов.

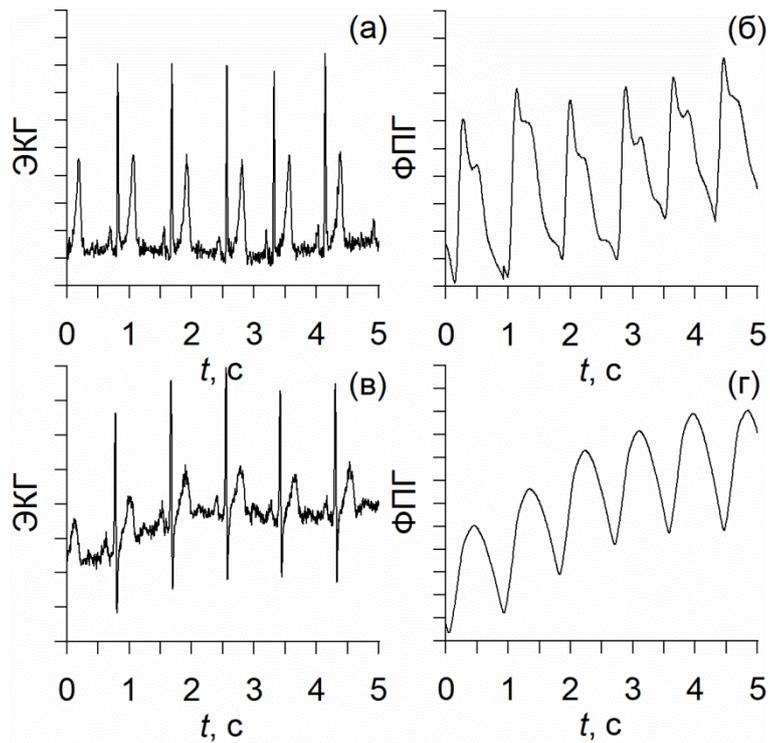


Рис. 4.4. Типичные примеры экспериментальных данных: (а) ЭКГ и (б) ФПГ от здоровых людей. (в) – ЭКГ для пациентов с COVID-19. (г) – ФПГ для этих пациентов.

### 4.2.3 Сравнительный анализ суммарного процента фазовой синхронизации у взрослых здоровых испытуемых и пациентов с COVID-19.

С помощью предложенного в работе [18] метода была количественно оценена фазовая синхронизация контуров вегетативного контроля ЧСС и АД у пациентов с COVID-19. Индексы  $S$  рассчитывались для каждого здорового испытуемого и пациента с COVID-19. Отдельные значения индексов  $S$  показаны на рисунке 4.5а.

Максимальное значение индекса  $S$  в выборке здоровых испытуемых составило 67.0%, в выборке пациентов с COVID-19 – 56.0%; минимальные значения индекса  $S$  составили 9.0% и 19.0% соответственно. Рис. 4.5а показывает значения индекса  $S$ , которые, как правило, ниже у пациентов с COVID-19, чем у здоровых испытуемых.

Результаты статистического анализа показали уменьшение величины суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в группе пациентов, страдающих COVID-19, относительно группы здоровых испытуемых:  $34.9\% \pm 8.8\%$  против  $46.8\% \pm 13.6\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).  $U$ -критерий Манна-Уитни позволил выявить достоверную разницу значений индекса  $S$  в группах здоровых людей и пациентов:  $U_{\text{emp.}} = 227$ ,  $U_{0,05} = 415$ .  $U$ -критерий Манна-Уитни подтвердил, что разница усредненных по выборке индексов  $S$  статистически значима при  $p \leq 0.05$  (рис. 4.5б).

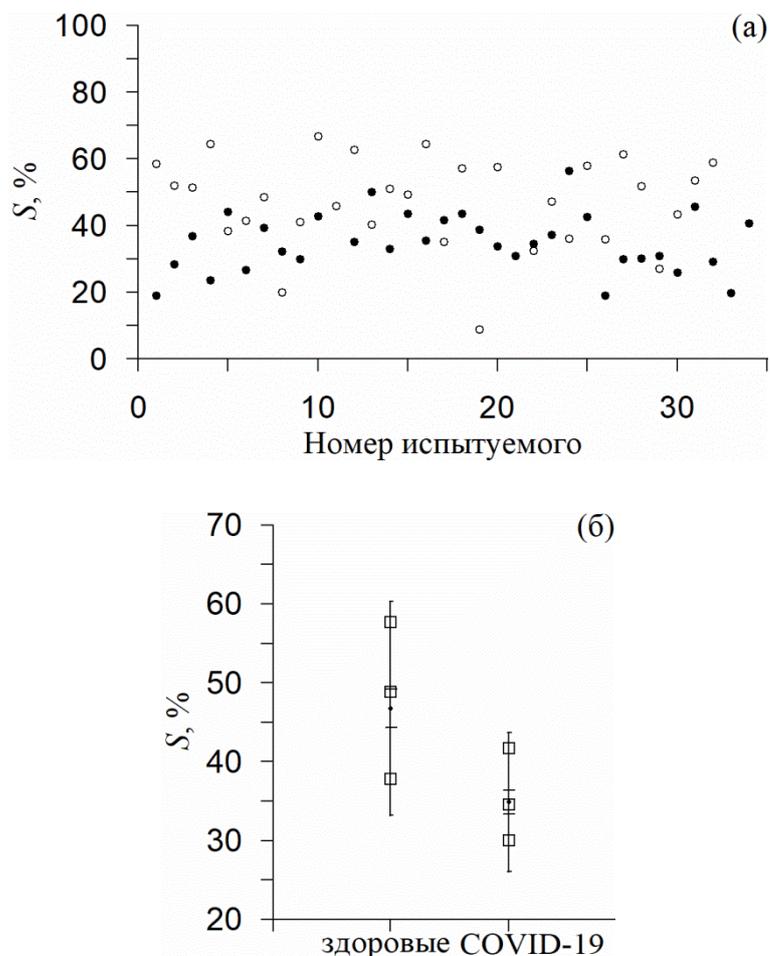


Рис. 4.5. Сравнительный анализ степени фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения у пациентов с COVID-19 и контрольной группы здоровых испытуемых: (а) – точечный график индивидуальных значений индекса  $S$  (пустые круги – здоровые, закрашенные – пациенты), (б) – статистические параметры, оцененные по выборкам здоровых (слева) и пациентов (справа). Точки показывают средние значения, длинные горизонтальные линии обозначают стандартную ошибку, короткие горизонтальные линии – стандартное отклонение, а пустые квадраты представляют собой значения 3х квартилей [30].

#### 4.2.4 Выводы

В ходе исследования фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых испытуемых и пациентов с COVID-19 было обнаружено снижение величины индекса  $S$  у пациентов, несмотря на известные результаты других исследователей, которые предполагают активацию контуров симпатической регуляции за счет повышения уровня экспрессии белка ACE2 [28, 105]. Это может указывать на то, что вирусные инфекции оказывают на вегетативный контроль кровообращения более сложное воздействие, чем предполагалось ранее: присутствие вируса увеличило активность симпатических контуров регуляции ССС и, в то же время, уменьшило силу их взаимодействия. Этот результат требует дополнительных исследований [30].

Актуален вопрос о специфичности полученных результатов. Согласно работе [114], заражение различными типами вирусов может увеличивать концентрацию белка ACE2. Кроме того, подобные эффекты могут быть вызваны некоторыми патологиями, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему (диабет, заболевания почек и т.д.) [112], некоторыми патологиями кардиологического [29] и гинекологического профиля [115, 116], а также изменениями физического состояния [109], что было показано в наших предыдущих исследованиях и коллег.

Усредненные по выборке значения индекса  $S$  значительно различаются между группами здоровых испытуемых и пациентов с COVID-19. Однако чувствительность и специфичность индивидуальной классификации невысока (см. рис. 4.5б). Влияние возраста и пола на индивидуальные значения индекса  $S$  требует дальнейшего тщательного изучения. Эти наблюдения и соображения подчеркивают ограничения диагностики, основанной на индексе  $S$ .

Однако, несмотря на указанные ограничения, индекс  $S$  в сочетании с другими известными методами, основанными на спектральном анализе RR-интервалов [17, 107] и нелинейных методах анализа данных [18, 108], является многообещающей основой для системы скрининга вирусных заболеваний. Используемая количественная оценка степени фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения дает возможности проанализировать степень взаимодействия между исследуемыми контурами, а не только их индивидуальную динамику. Таким образом, индекс  $S$  статистически независим от других хорошо известных оценок и, при использовании в сочетании с ними, дает дополнительную информацию, повышая чувствительность и достоверность анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены следующие основные результаты:

1. Исследование статистических свойств последовательности длительностей интервалов фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения здоровых испытуемых показывает их нерегулярность: автокорреляционная функция данной последовательности быстро спадает, первый ноль автокорреляции достигается при лаге 260 секунд, форма распределения демонстрирует монотонное уменьшение с ростом длительности интервала синхронизации, значение первого квартиля распределения составляет 14.2 с, медианы – 19.0 с, третьего квартиля – 29.0 с.
2. Распределение значений суммарного процента фазовой синхронизации, рассчитанных в скользящих окнах по многочасовым записям здоровых испытуемых, близко к нормальному: в среднем асимметрия составляет 0.1, коэффициент эксцесса 1.3, что обосновывает при статистическом анализе использование таких статистических моментов низких порядков, как среднее и дисперсия.
3. Анализ свойств оценки суммарного процента фазовой синхронизации в зависимости от длительности анализируемого участка временного ряда позволяет сделать вывод о монотонном уменьшении стандартного отклонения оценки с ростом длины ряда: стандартное отклонение составляет 13.6% при использовании 5 минутных реализаций, 9.6% для 10 минутных реализаций и 7.8% для 15 минутных.
4. Выявлена статистически значимая синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения у кардиохирургических пациентов в условиях искусственного кровообращения, величина суммарного процента фазовой синхронизации по группе таких пациентов составила  $22.2\% \pm 18.7\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), причем у одного из пациентов значение суммарного процента фазовой синхронизации достигло 53.0% ( $p=0.004$ ).

5. Выявлено статистически значимое направленное воздействие со стороны контура регуляции артериального давления на контур регуляции частоты сердечных сокращений у трех из пяти пациентов в режиме искусственного кровообращения во время кардиохирургической операции, при этом связей, направленных в обратном направлении, не выявлено.
6. В группе новорожденных в возрасте до 3 дней величина медианы суммарного процента фазовой синхронизации составила 20.1% (16.9%; 26.5%) (указаны 1-й и 3-й квартили), а в группе взрослых добровольцев возрастом 18-25 лет – 33.2% (21.2%; 45,4%), что свидетельствует о более слабой связи между контурами вегетативного контроля кровообращения у новорожденных по сравнению с взрослыми добровольцами.
7. Показано, что суммарный процент фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в группе пациентов, страдающих COVID-19 в среднем снижается относительно группы здоровых испытуемых:  $34.9\% \pm 8.8\%$  против  $46.8\% \pm 13.6\%$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) в анализируемых группах, что может быть объяснено известным из работ других авторов изменением активности участвующего в процессах вегетативного контроля кровообращения белка ACE2 при воздействии вирусной инфекции.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю глубокую признательность своему научному руководителю Караваеву Анатолию Сергеевичу за неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы и ее оформлении. Также благодарю Киселева Антона Робертовича, Пономаренко Владимира Ивановича, Прохорова Михаила Дмитриевича, Безручко Бориса Петровича, Селезнева Евгения Петровича, Ишбулатова Юрия Михайловича, Боровкову Екатерину Игоревну, Кульминского Данила Дмитриевича, Навроцкую Елену Владимировну за полезные советы и помощь в научной работе. Выражаю признательность всем сотрудникам кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии и института физики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» и Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова Российской академии наук за полезные обсуждения работы на научных семинарах, за поддержку и бесценную помощь. Также благодарю за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований, фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, Министерство образования и науки РФ, DAAD, Российский научный фонд, фонды Правительства РФ и Президента РФ.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A., **Skazkina V.V.**, Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ispiryan A.Y., Mironov S.A., Bockeria O.L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // **Scientific Reports**. – 2020. – Vol. 10. – P. 2118.
2. 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. – Vol. 37. – no. 4. – P. 580-595.
3. Karavaev A.S., Borovik A.S., Borovkova E.I., Orlova E.A., Simonyan M.A., Ponomarenko V.I., **Skazkina V.V.**, Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Prokhorov M.D., Kiselev A.R. Low-frequency component of photoplethysmogram reflects the autonomic control of blood pressure // **Biophysical Journal**. – 2021. – Vol. 120. – P. 2657–2664.
4. Karavaev A.S., **Skazkina V.V.**, Ishbulatov Yu.M., Borovkova E.I. Application of the coupling detection to the analysis of the low-frequency rhythms in the autonomic control of circulation // **Cybernetics and Physics Journal**. – 2019. – Vol. – 8. no. 3. – P. 128-131.
5. **Skazkina V.V.**, Borovkova E.I., Ponomarenko V.I., Prokhorov. M.D., Karavaev A.S. // Phase analysis of long-term signals by determining the protophase and phase of the signal. // **4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR)**. – 2020. – P. 221-223.
6. **Skazkina V.V.**, Mureeva E.N., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Panina O.S., Gridnev V.I., Galushko T.A., Chernenkov Y.V., Popova Y.V. Development of features of the autonomic circulatory regulation in late premature and full term infants // **4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR)**. – 2020. – P. 224-227.

7. **Skazkina V.V.**, Popova Y.V., Mureeva E.N., Kiselev A.R., Ishbulatov Y.M., Panina O.S., Khorev V.S., Galushko T.A., Chernenkov Y.V., Karavaev A.S. Synchronization and coherence of the low-frequency components of the signals of the cardiovascular system in newborns // **Proceedings SPIE 11459, Saratov Fall Meeting 2019: Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions**. – 2020. – P. 114590M.
8. **Skazkina V.V.**, Krasikova N.S., Borovkova E.I., Ishbulatov Yu.M., Gorshkov A.Yu., Korolev A.I., Dadaeva V.A., Fedorovich A.A., Kuligin A.V., Drapkina O.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R. Synchronization of autonomic control loops of blood circulation in patients with COVID-19 // **Russian Open Medical Journal**. – 2021. – Vol. 10. – P. e0307.
9. Karavaev A.S., **Skazkina V.V.**, Borovkova E.I., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Kulminskiy D.D., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Bezruchko B.P. Statistical properties of the phase synchronization index of cardiovascular autonomic control contours // **Russian Open Medical Journal**. – 2018. – Vol. 7. – no. 4. – P. e0403.
10. **Skazkina V.V.**, Karavaev A.S., Borovkova E.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Dubinkina E.S., Bezruchko B.P., Gridnev V.I., Kiselev A.R. Uncovering interaction between the loops of autonomic regulation of blood circulation from long time series // **Russian Open Medical Journal**. – 2020. – Vol. 9. – no. 4. – P. e0403.
11. Панина О.С., Киселев А.Р., Боровкова Е.И., Черненко Ю.В., **Сказкина В.В.**, Гриднев В.И., Муреева Е.Н., Караваев А.С. Особенности вариабельности сердечного ритма у новорожденных // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 52-57.
12. Кульминский Д.Д., Курбако А.В., **Сказкина В.В.**, Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Киселев А.Р., Безручко Б.П., Караваев А.С. Разработка цифрового датчика пальцевой фотоплетизмограммы // **Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика**. – 2021. – Т. 21. – № 1. – С. 58–68.

13. Боровкова Е.И., **Сказкина В.В.**, Киселев А.Р., Миронов С.А., Шварц В.А., Попов И.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Бокерия О.Л., Караваев А.С. Ультранизкочастотная динамика подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и сосудистого тонуса у здоровых лиц // **Анналы Аритмологии**. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 114-120.
14. **Сказкина В.В.**, Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Бутенко А.А., Галушко Т.А., Шварц В.А. Медленная динамика степени синхронизованности контуров вегетативной регуляции ритма сердечно-сосудистой системы // **Информационно-управляющие системы**. – 2017. – Т. 6. – С. 123-131.
15. **Сказкина В.В.**, Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., Бокерия О.Л. Программа для расчета функции когерентности со значимостью через суррогаты, сохраняющие периодограмму «CoherenceWithSurrogates». 2018. **Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018660129**.
16. **Сказкина В.В.**, Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., Бокерия О.Л. Программа для расчета максимума кросскорреляционной функции коротких и длинных записей «CROSS-CORRELATION FUNCTION». 2017. **Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017617664**.
17. Посненкова О.М., **Сказкина В.В.**, Боровкова Е.И., Ишбулатов Ю.М., Симонян М.А., Киселев А.Р., Караваев А.С. Программа для расчета коэффициента синхронизации низкочастотных составляющих сигналов сердечно-сосудистой системы и скрининга артериальной гипертензии «Cardio\_Synchron». 2020. **Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020661181**.
18. **Skazkina V.V.**, Borovkova E.I., Krasikova N.S., Kiselev A.R., Gorshkov A.Yu., Korolev A.I., Karavaev A.S., Fedorovich A.A., Kuligin A.V. Analysis of coupling between autonomic control loops of blood circulation in patients

with Covid-19 // Abstract book of the «Dynamics of Complex Networks and their Applications». – 2021. – P. 197-199.

19. **Skazkina V.V.**, Borovkova E.I., Krasikova N.S., Kiselev A.R., Gorshkov A.Yu., Korolev A.I., Dadaeva V.A., Fedorovich A.A., Kuligin A.V., Karavaev A.S. Interaction of autonomic control loops of blood circulation in patients with COVID-19 // Abstract book of the «Volga Neuroscience Meeting 2021». – 2021. P. 79-81.
  20. **Сказкина В.В.**, Муреева Е.Н., Панина О.С., Караваев А.С., Киселев А.Р., Черненко Ю.В. Синхронизация и спектральный анализ низкочастотных процессов регуляции сердечно-сосудистой системы у новорожденных // Сборник трудов XIII Всероссийской конференции молодых ученых «Нанoeлектроника, нанoфотоника и нелинейная физика». – 2018. – С. 286-288.
  21. **Skazkina V.V.**, Ishbulatov Yu.M., Borovkova E.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R., Karavaev A.S. Slow trends in the degree of synchronization of the elements of autonomous control of blood circulation in healthy subjects // Abstract book of the «Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics». – 2019. – P. 176-178.
- Сказкина В.В.**, Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Ишбулатов Ю.М., Поварова Т.В., Гриднев В.И. Анализ динамики синхронизации 0.1-Гц процессов регуляции сердца и сосудов // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции для молодых ученых «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии». – 2018. – С.170-172.

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- 1 Cardiovascular diseases (CVDs): [Электронный ресурс] // World Health Organization. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Дата обращения: 12.08.2021)
  - 2 Пиковский А.С., Розенблюм М.Г., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. Москва: Техносфера. 2003. 496 с.
  - 3 Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 70. – no. 1. – P. 12-21.
  - 4 Goldberger A.L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? // News in Physiological Sciences. – 1991. – Vol. 6. – P. 87–91.
  - 5 Seidel H., Herzl H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor–cardiac reflex // Physica D. Nonlinear Phenomena. – 1998. – Vol. 115. – P. 145–160.
  - 6 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. – no. 4. – P. 41904.
  - 7 Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – Т. 24. – С. 65–87.
  - 8 Goldberger A.L., West B.J. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1987. – Vol. 504. – P. 155–212.
  - 9 Kiselev A.R., Shvartz V.A., Karavaev A.S., Mironov S.A., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. Correlations between cardiovascular autonomic control indices during the two-hour immobilization test in healthy subjects // The Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2016. – Vol. 10. – P. 35-43.
  - 10 Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P. Effects of antihypertensive treatment on

---

cardiovascular autonomic control: a prospective study // *The Anatolian Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 14. – no. 8. – P. 701-710.

11 Kiselev A.R., Karavaev A.S. The intensity of oscillations of the photoplethysmographic waveform variability at frequencies 0.04–0.4 Hz is effective marker of hypertension and coronary artery disease in males // *Blood Pressure*. – 2020. – Vol. 29. – no. 1. – P.55–62.

12 Shvartz V.A., Karavaev A.S., Borovkova E.I., Mironov S.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Ishbulatov Y.M., Lapsheva E.E., Gridnev V.I., Kiselev A.R. Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability in healthy subjects and myocardial infarction patients // *Russian Open Medical Journal*. – 2016. – Vol. 5. – P. e0203.

13 Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Shvartz V.A. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2012. – Vol. 17. – no. 3. – P. 204-213.

14 Patzak A., Lipke K., Orlow W., Mrowka R., Stauss H., Windt E., Persson P.B., Schubert E. Development of heart rate power spectra reveals neonatal peculiarities of cardiorespiratory control // *American Journal of Physiology*. – 1996. – Vol. 271. – P. R1025-32.

15 Longin E., Gerstner T., Schaible T., Lenz T., König S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2006. – Vol. 34. – no. 4. – P. 303-308.

16 Hirten R.P., Danieleto M., Tomalin L.K., Choi H., Zweig M., Golden E., Kaur S., Helmus D., Biello A., Pyzik R., Charney A., Miotto R., Glicksberg B.S., Levin M., Nabee I., Aberg J., Reich D., Charney D., Bottinger E.P., Keefer L., Suarez-Farinas M., Nadkarni G.N., Fayad Z.A. Use of Physiological Data From a Wearable Device to Identify SARS-CoV-2 Infection and Symptoms and Predict COVID-19 Diagnosis:

---

Observational Study // Journal of Medical Internet Research. – 2021. – Vol. 23. – no. 2. – P. e26107.

17 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 Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – no. 5. – P. 1043-1065.

18 Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // Chaos. – 2009. – Vol. 19. – P. 033112.

19 Schäfer C., Rosenblum M.G., Kurths J., Abel H-H. Heartbeat synchronized with ventilation // Nature. – 1998. – Vol. 392. – P. 239-240.

20 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. – Vol. 25. – P. 1276–1286.

21 Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients basing on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations in heart rate and peripheral microcirculation // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2012. – Vol. 13. – no. 8. – P.491-498.

22 Соловьева Г.А. Характеристика состояния вегетативной регуляции по результатам анализа вариабельности сердечного ритма у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – №2. – С. 10–13.

23 Dimitrijevic L., Bjelakovic B., Colovic H., Mikov A., Zivkovic V., Kocic M., Stevo L. Assessment of general movements and heart rate variability in prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants // Early Human Development. – 2016. – Vol. 99. – P. 7–12.

24 Николаева Т.Н., Дашичев В.В. Исходное состояние и динамика показателей сердечного ритма у недоношенных новорожденных в периоде ранней

- 
- постнатальной адаптации // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16. – № 3. – С. 27–31.
- 25 Del Rio R., Marcus N.J., Inestrosa N.C. Potential role of autonomic dysfunction in COVID-19 morbidity and mortality // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 561749.
- 26 Briguglio M., Porta M., Zuffada F., Bona A.R., Crespi T., Pino F., Perazzo P., Mazzocchi M., Giorgino R., De Angelis G., Ielasi A., De Blasio G., Turiel M. SARS-CoV-2 Aiming for the Heart: A Multicenter Italian Perspective About Cardiovascular Issues in COVID-19 // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 571367.
- 27 Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K., MacLeod D.B., Molinger J., Piccini J.P., Whittle J., Wischmeyer P.E., Patel M.R., Ulloa L. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19 // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2020. – Vol. 13. – P. 894–899.
- 28 Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function // *Curr Hypertens Rep*. – 2010. – Vol. 12. – no. 3. – P. 170-175.
- 29 Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – no. 5. – P. 259-260.
- 30 Skazkina V.V., Krasikova N.S., Borovkova E.I., Ishbulatov Yu.M., Gorshkov A.Yu., Korolev A.I., Dadaeva V.A., Fedorovich A.A., Kuligin A.V., Drapkina O.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R. Synchronization of autonomic control loops of blood circulation in patients with COVID-19 // *Russian Open Medical Journal*. – 2021. – Vol. 10. – P. e0307.
- 31 Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / М.: Медицина. 1968. 546 р.
- 32 Гайтон А.К. Медицинская физиология / Гайтон А.К., Холл Дж.Э. — М.: Логосфера. 2008. 1296 р.
- 33 Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3-х томах / Пер. с англ. — 3-е изд. — М.: Мир. 2005. 314 р.

- 
- 34 Goldberger A.L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? // *News Physiol. Sci.* – 1991. – Vol. 6. – P. 87–91.
- 35 Hidaka I., Nozaki D., Yamamoto Y. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1276–1286.
- 36 Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K., Stanley H.E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease // *Phys. Rev. E.* – 2005. – Vol. 72. – P. 41904.
- 37 Parin V.V., Baevsky R.M., Gazonko O.G. Heart and circulation under space conditions // *Cor Vasa.* – 1965. – Vol. 7. – no. 3. – P. 165–184.
- 38 Togo F., Yamamoto Y. Decreased fractal component of human heart rate variability during non-REM sleep // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – no. 1. – P. H17–H21.
- 39 Dixon E.M., Kamath M.V., McCartney N., Fallen E.L. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls // *Cardiovasc Res.* – 1992. – Vol. 26. – no. 7. – P. 713.
- 40 Gallagher D., Terenzi T., de Meersman R. Heart rate variability in smokers, sedentary, and aerobically fit individuals // *Clin Aut. Res.* – 1992. – Vol. 2. – no. 6. – P. 383.
- 41 Kamalesh M., Burger A.J., Kumar S., Nesto R. Reproducibility of time and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with chronic stable angina // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 18. – no. 11. – P. 1991.
- 42 Kent C. A three-dimensional model of vertebral subluxation // *Chiropr. J.* – 1998. – Vol. 12. – no. 9. – P. 38, 50.
- 43 Khadra L.M. Detecting Chaos in HRV Signals in Human Cardiac Transplant Recipients // *Comput. Biomed. Res. Vol.* – 1997. – Vol. 30. – no. 3. – P. 188–199.
- 44 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. – Vol. 27. – no. 11. – P. 2059.

- 
- 45 Sato N., Miyake S., Akatsu J., Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle // *Psychosom Med.* – 1995. – Vol. 57. – no. 4. – P. 331.
- 46 Toury J., Mantysaari M., Hartikainen J., Lansimies E. Day today variability of cardiac autonomic regulation parameters in normal subjects // *Clin Physiol.* – 1995. – Vol. 15. – no. 1. – P. 39.
- 47 Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Баев В.В. Внезапная сердечная смерть: основные механизмы, принципы прогноза и профилактики // *Вестник РУДН.* – 1998. – Т. 1. – С. 144–159.
- 48 Довгалевский П.Я., Грибнев В.И., Котельникова Е.В., Беспятов А.Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике // *Кардиология.* – 2004. – Т. 3. – С. 15–19.
- 49 Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Международный симпозиум. Москва 27-30 апреля 1999 г. Тезисы докладов. М. 1999. 320 р.
- 50 Киселев А.Р., Грибнев В.И., Посненкова О.М., Беспятов А.Б., Довгалевский П.Я., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Котельникова Е.В. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда // *Терапевтический архив.* – 2007. – Т. 79. – № 4. – P. 23–31.
- 51 Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск. 1999. 264 р.
- 52 Михайлов Н.А. Функциональная асимметрия и вариабельность сердечного ритма у школьников // *Современные проблемы науки и образования.* – 2011. – Т. 5. – С. 1–8.
- 53 Безруких М.М. Регуляция хронотропной функции у школьников 1-4 классов в процессе учебных занятий. Возрастные особенности физиологических систем у детей и подростков. М. 1981. 249-254 р.

- 
- 54 Хлыбова С.В. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом осложненном течении беременности // Физиология человека. – 2008. – Т. 5. – С. 97–104.
- 55 Bezruchko B.P., Smirnov D.A. Extracting Knowledge From Time Series: (An Introduction to Nonlinear Empirical Modeling) // Springer. 2010. 410 p.
- 56 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 // Phys. D. – 2000. – Vol. 144. – P. 358.
- 57 Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Skazkina V.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ispiryan A.Y., Mironov S.A., Bockeria O.L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // Scientific Reports. – 2020. – Vol.10. – P. 2118.
- 58 Панина О.С., Киселев А.Р., Боровкова Е.И., Черненко Ю.В., Сказкина В.В., Гриднев В.И., Муреева Е.Н., Караваев А.С. Особенности вариабельности сердечного ритма у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – №4. – С. 52-57.
- 59 Skazkina V.V., Krasikova N.S., Borovkova E.I., Ishbulatov Yu.M., Gorshkov A.Yu., Korolev A.I., Dadaeva V.A., Fedorovich A.A., Kuligin A.V., Drapkina O.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R. Synchronization of autonomic control loops of blood circulation in patients with COVID-19 // Russian Open Medical Journal. – 2021. – Vol. 10. – P. e0307.
- 60 Bartsch R., Kantelhardt J.W., Penzel T., Havlin S. Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system // Phys. Rev. Lett. – 2007. – Vol. 98. – P. 54102.
- 61 Hramov A.E., Koronovskii A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency // Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys. – 2006. – Vol. 73. – no. 2. – P.1.

- 
- 62 Rosenblum M.G., Kurths J., Pikovsky A., Scafer C., Tass P., Abel H.H. Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction // *Eng. Med. Biol.* – 1998. – Vol. 17. – no. 6. – P. 46–53.
- 63 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. // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 2003. – Vol. 68. – no. 4. – P. 41913.
- 64 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. – Vol. 37. – no. 4. – P. 580-595.
- 65 Rivera-Ruiz M., Cajavilca C., Varon J. Einthoven's String Galvanometer: The First Electrocardiograph Texas Heart Institute // *Texas Hear. Inst.* – 2008. – Vol. 35. – no. 2. – P. 174–178.
- 66 Реев Л. Аускультация и фонокардиография в диагностике пороков сердца. 2006. 32 р.
- 67 Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Фонокардиография // В книге Руководство по кардиологии В 4-х томах. Под редакцией Е.И. Чазова. 2014. Р. 145–160.
- 68 Лазаренко В.И. Функциональная реография // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2004. – Т. 4. – № 33. – С. 4–12.
- 69 Bernardi L., Radaelli A., Solda P.L., Coats A.J.S., Reeder M., Calciati A., Garrard C.S., Sleight P. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves // *Clin. Sci.* – 1996. – Vol. 90. – P. 345–355.
- 70 Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. // *Physiol. Meas.* – 2007. – Vol. 28. – no. 3. – P. R1–R39.
- 71 Middleton P.M., Tang C.H.H., Chan G.S.H., Bishop S., Savkin A.V., Lovell N.H. Peripheral photoplethysmography variability analysis of sepsis patients // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2011. – Vol. 49. – no. 3. – P. 337–347.

- 
- 72 Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / М.: Медицина. 2005. 125 р.
- 73 Куликов В.П., Смирнова Ю.В., Хорев Н.Г. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. 496 р.
- 74 Bos W.J., Imholz B.P., Van Goudoever J., Wesseling K.H., Van Montfrans G.A. The reliability of noninvasive continuous finger blood pressure measurement in patients with both hypertension and vascular disease // *Am. J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 5. – no. 8. – P. 529–535.
- 75 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 // *Cardiovasc. Res.* – 1990. – Vol. 24. – no. 3. – P. 214–221.
- 76 Karavaev A.S., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Kulminskiy D.D., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Bezruchko B.P. Statistical properties of the phase synchronization index of cardiovascular autonomic control contours // *Russian Open Medical Journal.* – 2018. – Vol. 7. – no. 4. – P. e0403.
- 77 Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S., McComb J., Murray A. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system // *Physiological Measurement.* – 2000. – Vol. 21. – no. 2. – P. 305-318.
- 78 Nollo G., Faes L., Porta A., Antolini R., Ravelli F. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans. Implications in baroreflex gain evaluation. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. H1777–H1785.
- 79 Rhee S, Yang BH, Asada H Theoretical evaluation of the influence of displacement on finger photoplethysmography for wearable health monitoring sensors // In: *Symp. on Dynamics, Control, and Design of Biomechanical Systems ASME Int. Mechanical Engineering Congress and Exposition.* 1999.

- 
- 80 Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Skazkina V.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ispiryan A.Y., Mironov S.A., Bockeria O.L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 2118.
- 81 Welch P.D. The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms // *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. – 1967. – Vol. 15. – P. 70-73.
- 82 Rosenblum M.G., Pikovsky A.S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators. *Phys Rev E*. 2001. – V. 64. – P. 045202.
- 83 Smirnov D., Bezruchko B. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series. *Phys Rev E*. – 2003. – Vol. 68. – P. 046209.
- 84 Smirnov D.A., Bezruchko B.P. Detection of coupling in ensembles of stochastic oscillators. *Phys Rev E*. – 2009. – Vol. 79. – P. 046204.
- 85 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. – Vol. 5. – P. e0101.
- 86 Giddens D.P., Kitney R.I. Neonatal heart rate variability and its relation to respiration // *J Theor Biol*. – 1985. – Vol. 113. – no. 4. – P. 759-780.
- 87 Cevese A., Gulli G., Polati E., Gottin L., Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans // *J Physio*. – 2001. – Vol. 531. – P. 235-244.
- 88 Cooley R.L., Montano N., Cogliati C., Van De Borne P., Richenbacher W., Oren R. Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 556-561.
- 89 Gordon D., Herrera V.L., McAlpine L., Cohen R.J., Akselrod S., Lang P., et al. Heart rate spectral analysis: a noninvasive probe of cardiovascular regulation in critically ill children with heart disease // *Pediatr Cardiol*. – 1988. – Vol. 9. – P. 69-77.

- 
- 90 DiPietro J.A., Bornstein M.H., Hahn C.S., Costigan K., Achy-Brou A. Fetal heart rate and variability: Stability and prediction to developmental outcomes in early childhood // *Child Developm.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1788-1798.
- 91 Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Кравец Л.В., Потапенко С.В. К вопросу об оценке функциональных возможностей вегетативной нервной системы у новорожденных на основе изучения сердечного ритма // *Современная педиатрия* – 2012. – Т. 6. – С. 149-151.
- 92 Dimitrijević L., Bjelaković B., Čolović H., Mikov A., Živković V., Kocić M. Assessment of general movements and heart rate variability in prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants // *Early Hum Dev.* – 2016. – Vol. 99. – P. 7-12.
- 93 Николаева Т.Н., Дашичев В.В. Исходное состояние и динамика показателей сердечного ритма у недоношенных новорожденных в периоде ранней постнатальной адаптации // *Вестник Ивановской медицинской академии.* – 2011. – Т. 16. – № 3. – С. 27-31.
- 94 Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B., Farmer J.D. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // *Physica D.* – 1992. – Т. 58. – P. 77-94.
- 95 Skazkina V.V., Popova Y.V., Mureeva E.N., Kiselev A.R., Ishbulatov Y.M., Panina O.S., Khorev V.S., Galushko T.A., Chernenkov Y.V., Karavaev A.S. Synchronization and coherence of the low-frequency components of the signals of the cardiovascular system in newborns // *Proc. SPIE 11459, Saratov Fall Meeting 2019: Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions.* – 2020. – P. 114590M
- 96 Тумаева Т.С., Балыкова Л.А. Новорожденные группы высокого риска и электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации // *Вопросы современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 141-147.
- 97 Таранов А.А., Аксенов Д.В., Спиридонов И.Н., Дегтярев Д.Н. Бесконтактное измерение частоты сердечных сокращений у новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2015. – Т. 3. – С. 69-73.

- 
- 98 Gerhardt T., Bancalari E. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing // *Pediatrics*. – 1984. – Vol. 74. – № 1. – P. 58-62.
- 99 Finley J.P., Nugent S.T. Heart rate variability in infants, children and young adults // *J Auton Nerv Syst*. – 1995. – Vol. 51. – no. 2. – P. 103-108.
- 100 Mehta S.K., Super D.M., Connuck D., Salvator A., Singer L., Fradley L.G., et al. Heart rate variability in healthy newborn infants // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89. – no. 1. – P. 50-53.
- 101 Longin E., Schaible T., Lenz T., König S. Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations // *Early Hum Dev*. – 2005. – Vol. 81. – no. 8. – P. 663-671.
- 102 Porta A., Guzzetti S., Furlan R., Gnecci-Ruscione T., Montano N., Malliani A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction // *IEEE Trans Biomed Eng*. – 2007. – Vol. 54. – P. 94-106.
- 103 Czippelova B., Chladekova L., Uhrikova Z., Javorka K., Zibolen M., Javorka M. Time irreversibility of heart rate oscillations in newborns – Does it reflect system nonlinearity? // *Biomed Signal Process Control*. – 2015. – Vol. 19. – P. 85-88.
- 104 Yiallourou S.R., Sands S.A., Walker A.M., Horne R.S. Postnatal development of baroreflex sensitivity in infancy // *J Physiol*. – 2010. – Vol. 588. – P. 2193-2203.
- 105 Haskova K., Czippelova B., Javorka M., Zibolen M., Javorka K. Baroreflex sensitivity in premature infants – relation to the parameters characterizing intrauterine and postnatal condition // *Physiol Res*. – 2017. – Vol. 66. – P. S257-S264.
- 106 Bennet L., Booth L.C., Drury P.P., Quaedackers J.S., Gunn A.J. Preterm neonatal cardiovascular instability: does understanding the fetus help evaluate the newborn? // *Proc Austr Physiol Soc*. – 2012. – Vol. 43. – P. 81-89.
- 107 Liu Z., Xiao X., Wei X., Li J., Yang J., Tan H., Zhu J., Zhang Q., Wu J., Liu L. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – no. 6. – P. 595-601.

- 
- 108 Silhol F., Sarlon G., Deharo J-C., Vaisse B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin–angiotensin system in COVID-19: should we block the renin–angiotensin system? // *Hypertension Research*. – 2020. – Vol. 43. – P. 854–856.
- 109 Elliott P., Anderson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kuhl U., Maisch B., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – P. 270–276.
- 110 Hirten R.P., Danieleto M., Tomalin L.K., Choi H., Zweig M., Golden E., Kaur S., Helmus D., Biello A., Pyzik R., Charney A., Miotto R., Glicksberg B.S., Levin M., Nabee I., Aberg J., Reich D., Charney D., Bottinger E.P., Keefer L., Suarez-Farinas M., Nadkarni G.N., Fayad Z.A.. Use of Physiological Data From a Wearable Device to Identify SARS-CoV-2 Infection and Symptoms and Predict COVID-19 Diagnosis: Observational Study // *J Med Internet Res*. – 2021. – Vol. 23. – no. 2. – P. e26107.
- 111 Ishbulatov Y.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Simonyan M.A., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Mironov S.A., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Shvartz V.A. Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 16525.
- 112 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 // *Eur. Phys. J. Special Topics* – 2013. – Vol. 222. – no. 10. – P. 2687–2696.
- 113 Bashkatov A., Genina E., Kochubey V., Tuchin V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2005. – Vol. 38. – P. 2543.
- 114 Díaz H.S., Toledo C., Andrade D.C., Marcus N.J., Del Rio R. Neuroinflammation in heart failure: new insights for an old disease // *J. Physiol*. – 2020. – Vol. 598. – P. 33–59.

---

115 Neufeld I.W., Kiselev A.R., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P. Autonomic control of cardiovascular system in pre- and postmenopausal women: a cross-sectional study // Journal of The Turkish German Gynecological Association. – 2015. – Vol. 16. – P. 11-20.

116 Navrotskaya E.V., Alipov V.V., Ishbulatov Yu.M., Bezruchko B.P., Zeulina E.E., Kuligin A.V., Sadchikov D.V. Estimating the influence of spinal block and ataractanalgesia on the coupling between the rhythms of autonomic control of heart rate and vascular tone during gynecological operation // Russian Open Medical Journal. – 2019. – Vol. 8. – no. 3. – P. e0305.