

# МЕДЛЕННАЯ ДИНАМИКА СТЕПЕНИ СИНХРОНИЗОВАННОСТИ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

**В. В. Сказкина<sup>а</sup>**, магистрант

**Е. И. Боровкова<sup>а</sup>**, ассистент

**Д. Д. Кульминский<sup>а</sup>**, аспирант, ассистент

**А. А. Бутенко<sup>а</sup>**, ассистент

**Т. А. Галушко<sup>а</sup>**, студентка

**В. А. Шварц<sup>б</sup>**, канд. мед. наук

<sup>а</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет

им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, РФ

<sup>б</sup>Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии

им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, РФ

**Введение:** основной проблемой анализа низкочастотных составляющих биологических процессов является постановка специализированных экспериментов с длительной регистрацией сигналов, однако именно информация о поведении системы на длительных масштабах может внести неоценимый вклад в понимание характера взаимодействия отдельных элементов системы. **Цель:** анализ особенностей динамики предложенного количественного индекса, характеризующего степень фазовой синхронизации сложных нестационарных систем биологической природы — контуров вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы — на временных масштабах в десятки и сотни характерных периодов колебаний (сотни секунд) по длительным экспериментальным записям. **Результаты:** в ходе эксперимента были получены синхронные двухчасовые записи сигналов 23 здоровых испытуемых: фотоплетизмограммы и кардиоинтервалограммы. В скользящих окнах была оценена динамика суммарного процента фазовой синхронизации (индекс  $S$ ) 0,1 Гц колебаний в фотоплетизмограмме и кардиоинтервалограмме и мощности так называемых низкочастотных  $LF$  (с частотой 0,1 Гц) и высокочастотных  $HF$  (с частотой  $>0,1$  Гц) составляющих спектра исходных сигналов. Особенности взаимодействия изучаемых показателей были оценены методами корреляционного анализа. Обнаружены признаки колебательного характера динамики индекса  $S$  с характерным периодом колебаний около 1000 с и сложного нелинейного характера взаимодействия  $LF$ - и  $HF$ -колебаний в вегетативной регуляции кровообращения. Выявлен сложный нелинейный характер взаимодействия  $LF$ - и  $HF$ -колебаний в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, определены признаки наличия осцилляций с периодом около 1000 с в зависимостях суммарного процента фазовой синхронизации 0,1 Гц контуров регуляции сердечно-сосудистой системы. Сформулирована структурная модель организации взаимодействия контуров регуляции сердечно-сосудистой системы, объясняющая наблюдающиеся эффекты. **Практическая значимость:** получение фундаментальных знаний об организации взаимодействия и регуляции элементов сердечно-сосудистой системы позволит усовершенствовать развиваемые нами методы диагностики и терапии патологических нарушений работы сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова** — анализ данных, фазовая синхронизация, нелинейная динамика, статистический анализ, вегетативная регуляция, сердечно-сосудистая система.

## Введение

В наших предшествующих исследованиях было проведено изучение особенностей взаимодействия сложных нелинейных систем биологической природы методами нелинейной динамики. На основе полученных результатов был предложен новый показатель — суммарный процент фазовой синхронизации (индекс  $S$ ) — для оценки взаимодействия низкочастотных (0,1 Гц) механизмов вегетативной барорефлекторной регуляции кровообращения (в частности, ритма сердца и периферического кровенаполнения) [1]. Метод расчета индекса  $S$  сводится к количественной оценке фазовой синхронизации 0,1 Гц колебаний, выделяемых из синхронных записей (длительностью 10 мин) фотоплетизмограммы

(ФПГ) и кардиоинтервалограммы (КИГ) [1]. Было показано, что исследуемые низкочастотные колебания, характеризующие вегетативную регуляцию разных отделов сердечно-сосудистой системы (ССС), могут спорадически демонстрировать длительные участки фазовой синхронизации [1, 2]. Количественная оценка данных участков с помощью предложенного индекса  $S$  позволяет определить выраженность системной вегетативной дисфункции, что имеет важное клиническое значение [3–9].

Механизмы взаимодействия изучаемых низкочастотных колебательных процессов ( $LF$ -колебаний с частотой 0,1 Гц) в СССР являются перспективной областью исследований. Особый интерес вызывает наличие процессов с частотами  $< 0,1$  Гц в динамике регуляции сердца и сосудов. Данное

явление может быть следствием существенного влияния гуморальной системы регуляции (регуляция посредством гормонов) на функционирование вегетативной нервной системы [8].

Основной проблемой анализа низкочастотных составляющих биологических процессов является постановка специализированных экспериментов с достаточно длительной их регистрацией, что ограничивает возможности исследователей. Вместе с тем информация о поведении системы на данных длительных масштабах может внести неопределимый вклад в понимание характера взаимодействия отдельных ее элементов. В частности, анализ низкочастотных составляющих ССС на длительных записях показывает высокую диагностическую и прогностическую значимость, в том числе и в прогнозе смертности после инфаркта миокарда [9] и других клинических ситуациях [10].

Целью данного исследования является анализ динамики предложенного количественного индекса, характеризующего степень фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции ССС на временных масштабах в десятки и сотни характерных периодов колебаний (сотни секунд) по длительным экспериментальным записям.

### Получение исследовательского материала и методы анализа

В ходе экспериментальных исследований была осуществлена синхронная запись электрокардиограммы (ЭКГ) и ФПГ у 23 условно здоровых добровольцев (13 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 19 до 21 года и обладающих средним уровнем физической активности.

Канал датчика ФПГ был помещен на дистальную фалангу указательного пальца правой руки. Регистрация сигнала ЭКГ осуществлялась в I стандартном отведении по Эйнтховену. Информация о вариабельности ритма сердца была получена из ЭКГ с помощью выделения КИГ [8]. Во время эксперимента испытуемый находился в положении лежа и дышал произвольно. Общая длительность записи для каждого испытуемого составила 120 мин.

Для анализа данных использовались как классические подходы спектрального и статистического анализа [8], так и развиваемые нами оригинальные методы, основанные на анализе динамики мгновенных фаз колебаний в КИГ и ФПГ [1].

Первым этапом анализа экспериментальных записей было определение зависимости длин участков синхронизации  $LF$ -составляющих КИГ и ФПГ от времени их начала  $H(t)$  для каждого человека. Также были рассчитаны автокорреляционные функции (АКФ) последовательностей  $H$  с лагом  $\tau$  в диапазоне  $[-2000, 2000]$  с.

Следующим этапом является анализ индивидуальной динамики  $LF$ - и  $HF$ -колебаний в вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и периферического кровообращения, а также исследование коллективной динамики  $LF$ -колебаний в КИГ и ФПГ. Для анализа индивидуальной динамики в скользящих окнах длительностью 5 мин со сдвигом 10 с проводилась количественная оценка динамики показателей мощностей спектров КИГ и ФПГ в  $HF$ - и  $LF$ -частотных диапазонах —  $\Delta f_{HF}$  и  $\Delta f_{LF}$  соответственно [11]. Были получены их зависимости от времени:  $LF_{КИГ}(t)$ ,  $HF_{КИГ}(t)$  и  $LF_{ФПГ}(t)$ ,  $HF_{ФПГ}(t)$ . Количественная оценка индекса фазовой синхронизации  $S$  между исследуемыми системами с помощью предложенного ранее метода проводилась также в скользящих окнах длиной 5 мин со сдвигом 10 с [1]. Таким образом формировалась зависимость индекса  $S$  от времени —  $S(t)$ .

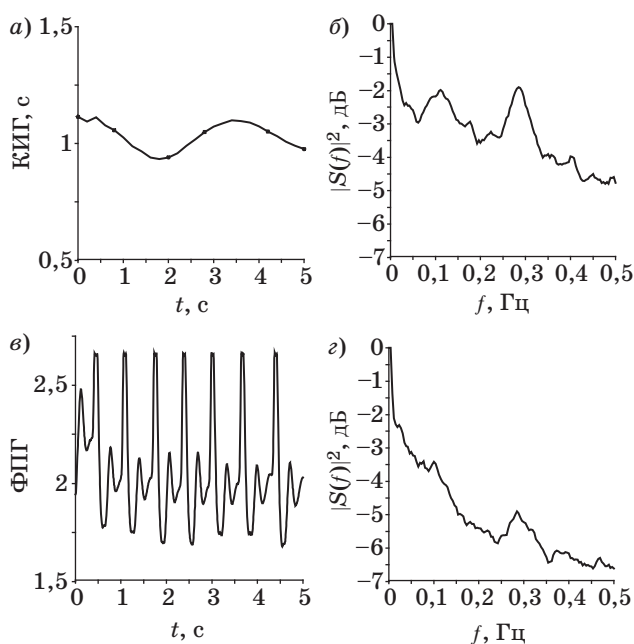
Для всех испытуемых проведен анализ взаимных корреляций между  $S(t)$  и каждой из зависимостей  $LF_{КИГ}(t)$ ,  $HF_{КИГ}(t)$ ,  $LF_{ФПГ}(t)$  и  $HF_{ФПГ}(t)$ :  $C_{LF-КИГ}(\tau)$ ,  $C_{HF-КИГ}(\tau)$ ,  $C_{LF-ФПГ}(\tau)$ ,  $C_{HF-ФПГ}(\tau)$  для лагов  $\tau$  в диапазоне  $[-2000, 2000]$  с.

Для исключения влияния на оцениваемую величину взаимных корреляционных функций при оценке коэффициентов на больших (относительно длины реализаций) лагах расчет  $C(\tau)$  осуществлялся независимо от значения  $\tau$  по участку реализации фиксированной длины 3000 с и сопровождался оценкой статистической значимости.

При этом проверялась нулевая статистическая гипотеза об отсутствии корреляции между исследуемыми сигналами. Для этого случайным образом формировались 500 пар суррогатных реализаций, в которых пары сигналов для расчета  $C(\tau)$  брались заведомо от разных людей, т. е. были априорно не связаны. При этом такие пары реализаций имеют близкие к оригинальным данным частотные характеристики, что может влиять на оцениваемую в окнах величину корреляции. Таким образом, опровержение статистической гипотезы говорит о том, что полученное значение корреляции определяется не длиной анализируемых участков реализаций и их спектральными характеристиками в данном окне, а выявленной связью. При проверке статистической гипотезы по полученным значениям суррогатных данных рассчитывался 95%-й полный уровень значимости, с которым сравнивались значения, полученные при обработке экспериментальных сигналов.

### Результаты анализа динамики суммарного процента фазовой синхронизации

На рис. 1 представлен типичный пример экспериментальных сигналов для добровольца А (рис. 1, а и в), а также их спектр в логарифми-



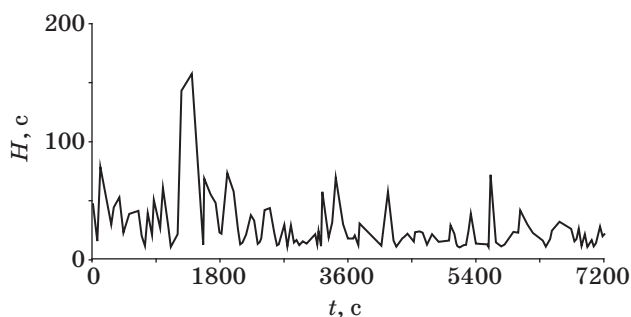
■ **Рис. 1.** Примеры типичных экспериментальных сигналов испытуемого А: а — КИГ; б — спектр КИГ в логарифмическом масштабе; в — ФПГ, снятое с пальца правой руки; г — спектр ФПГ в логарифмическом масштабе. Сигнал ФПГ приведен в безразмерных единицах

■ **Fig. 1.** The examples of typical experimental signals for the subject A: а — CIG; б — CIG spectrum on a logarithmic scale; в — right finger's PPG; г — PPG spectrum on a logarithmic scale. The PPG signal is given in dimensionless units

ческом масштабе (рис. 1, б и г). Стоит отметить, что различимые пики на рис. 1, б и г отображают воздействия вегетативной системы регуляции на деятельность ССС в *LF* (0,1 Гц) и *HF* (0,3 Гц) частотных диапазонах.

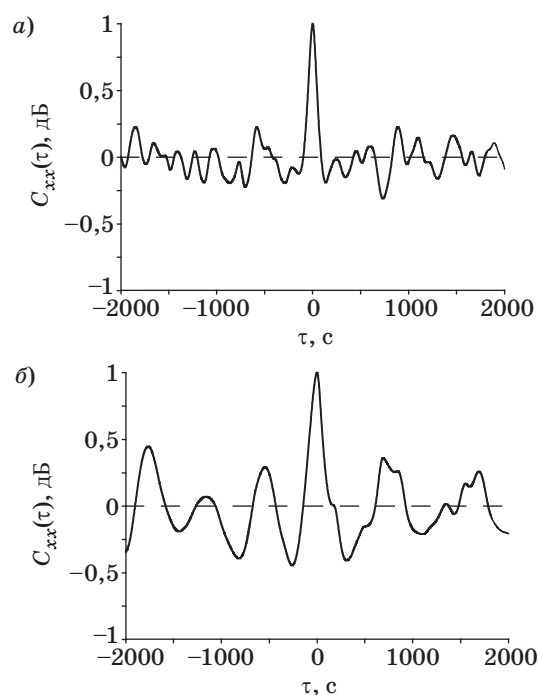
Пример рассчитанной зависимости  $H(t)$  длин участков синхронизации процессов регуляции сердечного ритма (КИГ) и тонуса сосудистых стенок артерий (ФПГ) от времени их начала показан на рис. 2. Важно отметить, что нередко встречаются длительные непрерывные участки синхронизации. Максимальный по экспериментальной выборке синхронный участок был зафиксирован длиной 155 с.

Для определения характера периодичности возникновения синхронизации между двумя исследуемыми процессами были построены АКФ полученных последовательностей  $H(t)$  (см. рис. 2) с лагом  $\tau$  в диапазоне  $[-2000, 2000]$  с. На рис. 3 представлены типичные примеры данных функций. Можно отметить, что часть испытуемых демонстрирует быстро спадающие АКФ (рис. 3, а), однако несколько записей позволяют наблюдать колебания АКФ с периодом колебаний около 1000 с (рис. 3, б).



■ **Рис. 2.** Последовательность длительностей синхронных участков  $H(t)$  для испытуемого А

■ **Fig. 2.** The sequence of durations of synchronous spans  $H(t)$  for subject A



■ **Рис. 3.** Пример АКФ последовательностей длин синхронных участков  $H(t)$  с лагом  $\tau$  в диапазоне  $[-2000, 2000]$  с: а — процесс с быстро спадающей корреляцией; б — процесс, демонстрирующий признаки наличия ритмической динамики

■ **Fig. 3.** An example of autocorrelation functions of sequences of synchronous span's durations  $H(t)$  with lag  $\tau$  in the range  $[-2000, 2000]$  seconds: а — a process with rapidly decreasing correlation; б — a process demonstrating signs of rhythmic dynamics

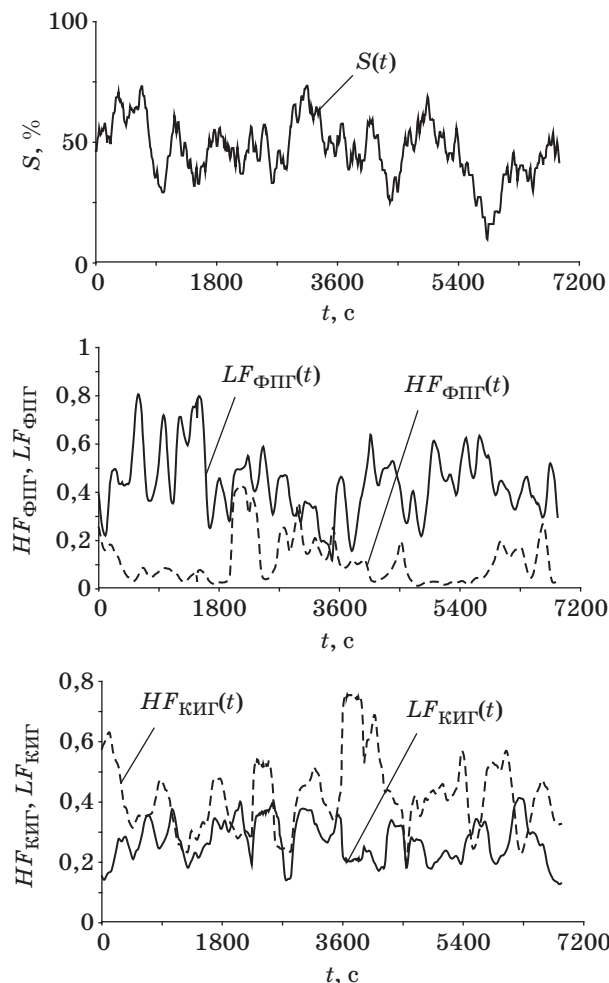
Рассчитанные для всех добровольцев значения индексов представлены в табл. 1.

Типичные зависимости суммарного процента  $S$  и спектральных характеристик от времени представлены на рис. 4. Важно отметить, что осцилляции с периодами около 1000 с, обнаруженные при построении АКФ последовательности длин

■ **Таблица 1.** Значения локального минимума (min) и максимума (max) спектральных плотностей мощности со стандартным отклонением (SD) их зависимостей от времени, усредненные по всей выборке испытуемых

■ **Table 1.** The values of the local minimum (min) and maximum (max) of the spectral power densities with the standard deviation (SD) of the time dependencies averaged over the entire sample subjects

Зависимость	min±SD	max±SD
$S(t)$	4,94±7,30	66,25±17,39
$LF_{КИГ}(t)$	0,16±0,07	0,58±0,09
$HF_{КИГ}(t)$	0,13±0,08	0,58±0,22
$LF_{ФПГ}(t)$	0,15±0,17	0,81±0,39
$HF_{ФПГ}(t)$	0,07±0,11	0,74±0,28



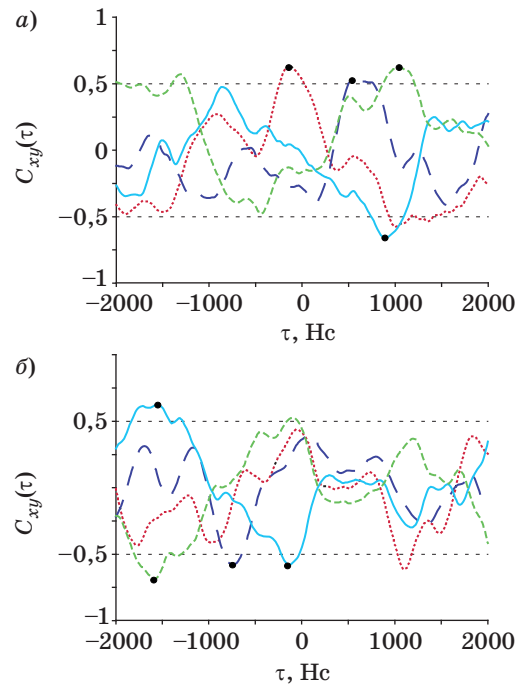
■ **Рис. 4.** Примеры зависимостей рассчитанных функций

■ **Fig. 4.** The examples of dependences of the calculated functions

синхронных участков, могут быть выделены при непосредственном визуальном анализе  $S(t)$ .

Для того чтобы ответить на вопрос, насколько высокоамплитудные модуляции величины  $S$  во времени определяются ритмами с частотой меньшей 0,1 Гц в  $LF$ - и  $HF$ -диапазонах, проводились исследования корреляций  $S(t)$  с  $LF_{КИГ}(t)$ ,  $HF_{КИГ}(t)$ ,  $LF_{ФПГ}(t)$  и  $HF_{ФПГ}(t)$ :  $C_{LF-КИГ}(\tau)$ ,  $C_{HF-КИГ}(\tau)$ ,  $C_{LF-ФПГ}(\tau)$  и  $C_{HF-ФПГ}(\tau)$ . Данное исследование является прямым продолжением нашей предшествующей работы по изучению низкочастотной динамики вегетативной системы [11]. Результат анализа взаимных корреляций представлен в табл. 2. Для каждого из испытуемых приводится максимальное (по модулю) значение корреляции, превышающее полный 95%-й статистический уровень значимости, и соответствующий этому значению лаг.

На рис. 5, а и б представлен результат расчета взаимных корреляционных функций  $C_{LF-КИГ}(\tau)$ ,



■ **Рис. 5.** Результат расчета взаимных корреляционных функций  $C(\tau)$  между  $S(t)$  с  $LF_{КИГ}(t)$  (длинный пунктир), с  $HF_{КИГ}(t)$  (точечная линия), с  $LF_{ФПГ}(t)$  (сплошная линия) и с  $HF_{ФПГ}(t)$  (короткий пунктир) для испытуемых № 7 (а) и 22 (б). Точками отмечены локальные максимумы кросскорреляционных функций (горизонтальная линия), превышающие 95% -й уровень значимости

■ **Fig. 5.** The result of the calculation of the mutual correlation functions  $C(\tau)$  between  $S(t)$  with  $LF_{КИГ}(t)$  (long dashed line), with  $HF_{КИГ}(t)$  (dotted line), with  $LF_{ФПГ}(t)$  (solid line) and with  $HF_{ФПГ}(t)$  (short dashed line) for subjects No. 7 (a) and No. 22 (b). Points indicate local maxima of cross-correlation functions that exceed the 95% significance level (horizontal line)

■ **Таблица 2.** Значение максимума (по модулю) взаимной корреляции, а также соответствующие значения лага  $\tau$  (статистически значимые значения выделены жирным шрифтом)

■ **Table 2.** The values of the maximum (modulo) of the cross-correlation, as well as the corresponding values of the lag  $\tau$  (statistically significant values are shown in bold)

Субъект	$C_{LF-КИГ}$	$\tau$ , с	$C_{HF-КИГ}$	$\tau$ , с	$C_{LF-ФПГ}$	$\tau$ , с	$C_{HF-ФПГ}$	$\tau$ , с
1	<b>-0,55</b>	<b>1540</b>	<b>-0,57</b>	<b>770</b>	-0,45	1430	<b>-0,59</b>	<b>240</b>
2	-0,47	810	<b>0,50</b>	<b>-1550</b>	<b>0,53</b>	<b>-60</b>	<b>-0,55</b>	<b>-1790</b>
3	<b>0,68</b>	<b>-1930</b>	<b>-0,57</b>	<b>-900</b>	-0,41	680	<b>0,61</b>	<b>430</b>
4	<b>0,57</b>	<b>-2000</b>	<b>-0,58</b>	<b>1840</b>	0,46	2000	<b>-0,53</b>	<b>2000</b>
5	<b>0,51</b>	<b>-1120</b>	<b>0,62</b>	<b>630</b>	0,46	-1910	<b>-0,63</b>	<b>-160</b>
6	<b>0,56</b>	<b>1010</b>	<b>0,52</b>	<b>-1420</b>	-0,40	-1140	-0,47	260
7	<b>0,54</b>	<b>550</b>	<b>0,63</b>	<b>-140</b>	<b>-0,66</b>	<b>900</b>	<b>0,63</b>	<b>1030</b>
8	<b>-0,50</b>	<b>-230</b>	<b>-0,53</b>	<b>-1180</b>	<b>-0,51</b>	<b>-1260</b>	-0,47	-940
9	-0,44	-30	0,45	1660	<b>0,52</b>	<b>1450</b>	<b>0,65</b>	<b>-1180</b>
10	<b>0,58</b>	<b>-660</b>	<b>0,58</b>	<b>-660</b>	<b>0,70</b>	<b>740</b>	0,45	1220
11	<b>0,64</b>	<b>820</b>	<b>0,56</b>	<b>-300</b>	<b>0,55</b>	<b>-720</b>	<b>-0,50</b>	<b>-680</b>
12	-0,49	-1710	<b>0,51</b>	<b>-880</b>	<b>0,63</b>	<b>-1550</b>	<b>-0,62</b>	<b>-1420</b>
13	<b>-0,69</b>	<b>1390</b>	<b>-0,55</b>	<b>-450</b>	<b>-0,56</b>	<b>-610</b>	<b>0,50</b>	<b>-550</b>
14	<b>0,52</b>	<b>-110</b>	<b>0,50</b>	<b>-130</b>	<b>-0,49</b>	<b>930</b>	<b>-0,49</b>	<b>1700</b>
15	<b>0,59</b>	<b>470</b>	<b>-0,54</b>	<b>470</b>	-0,38	640	-0,36	-420
16	<b>-0,75</b>	<b>1810</b>	<b>0,67</b>	<b>590</b>	<b>0,48</b>	<b>20</b>	-0,46	-1320
17	<b>0,74</b>	<b>-1860</b>	-0,42	-900	<b>0,50</b>	<b>-1940</b>	<b>-0,66</b>	<b>1480</b>
18	<b>0,56</b>	<b>50</b>	<b>-0,56</b>	<b>1050</b>	<b>0,60</b>	<b>-20</b>	<b>0,56</b>	<b>-970</b>
19	-0,44	610	<b>-0,57</b>	<b>180</b>	<b>0,83</b>	<b>150</b>	<b>-0,85</b>	<b>780</b>
20	<b>0,62</b>	<b>210</b>	-0,48	220	-0,47	2000	<b>0,52</b>	<b>2000</b>
21	0,36	30	-0,44	-560	<b>-0,58</b>	<b>1660</b>	<b>0,54</b>	<b>1680</b>
22	<b>-0,58</b>	<b>-740</b>	<b>-0,62</b>	<b>1100</b>	<b>0,62</b>	<b>-1550</b>	<b>-0,69</b>	<b>-1590</b>
23	0,46	-1750	<b>0,54</b>	<b>-1540</b>	-0,46	960	0,39	640

$C_{HF-КИГ}(\tau)$ ,  $C_{LF-ФПГ}(\tau)$  и  $C_{HF-ФПГ}(\tau)$  для испытуемых № 7 и 22.

Из табл. 2 видно, что максимумы корреляции часто оказываются существенно сдвинуты относительно нуля и наблюдаются при лагах в сотни секунд (см. рис. 5). Однако оценка средних значений лагов:  $(-47 \pm 293)$  с для  $C_{LF-КИГ}(\tau)$  (среднее с ошибкой оценки среднего),  $(-133 \pm 226)$  с для  $C_{HF-КИГ}(\tau)$ ,  $(-24 \pm 292)$  с для  $C_{LF-ФПГ}(\tau)$ ,  $(176 \pm 321)$  с для  $C_{HF-ФПГ}(\tau)$  — и достаточно равномерное распределение лагов, соответствующих максимумам, по диапазону перебираемых лагов затрудняют достоверную интерпретацию.

Интересно, что в пяти случаях (33 % для  $C_{LF-КИГ}(\tau)$  и 30 % для  $C_{LF-ФПГ}(\tau)$ ) наблюдались отрицательные корреляции  $S(t)$  с  $LF_{КИГ}(t)$  и  $S(t)$  с  $LF_{ФПГ}(t)$ , т. е. падение интенсивности колебаний в  $LF$ -диапазоне сопровождалось увеличением степени синхронизации  $S(t)$  (см. рис. 5). Также интересен сам факт наличия больших значимых корреляций обоих знаков суммарного процента фазовой синхронизации с колебаниями мощности КИГ и ФПГ в  $HF$ -диапазоне, который по построению не перекрывается по частоте с ритмами, используемыми для расчета  $S(t)$ .

### Обсуждение результатов исследования динамики суммарного процента фазовой синхронизации

Для исследований особенностей нелинейной динамики медленных ритмов сигналов ССС, имеющих важное значение для медицины [8], требуется регистрация многочасовых записей и использование специализированных методов обработки и анализа данных. Поэтому такие исследования являются нетривиальной задачей. Вместе с тем изучение этих медленных ритмов позволяет развить наши представления о внутреннем устройстве и организации взаимодействия сложных нелинейных контуров регуляции, обеспечивающих работу ССС человека.

В данной работе был проведен анализ двухчасовых записей ЭКГ и ФПГ условно здоровых людей. В ходе исследования были обнаружены признаки регулярности в колебаниях оценок степени фазовой синхронизации механизмов регуляции частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса во времени — наблюдались колебания зависимости от времени предложенного ранее индекса суммарного процента фазовой синхронизации

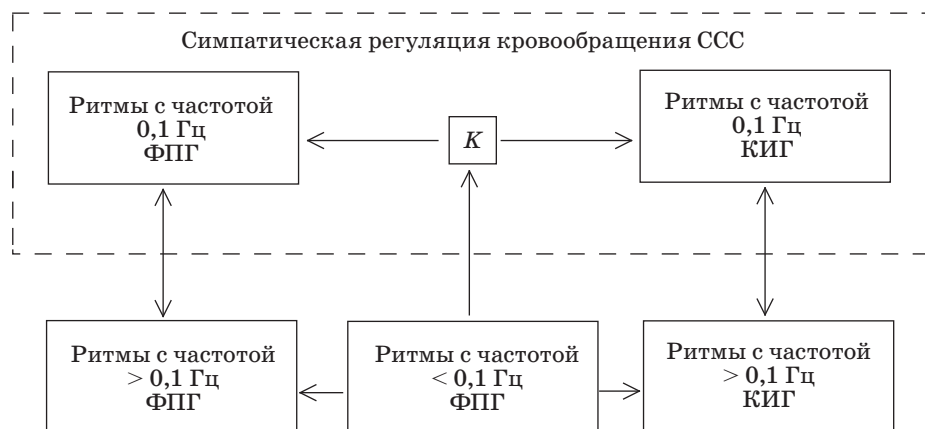
$S(t)$ . Характерный период этих колебаний может быть оценен даже при визуальном анализе зависимостей  $S(t)$  и в ходе спектрального анализа, составляя порядка 1000 с. При этом обнаруженная изменчивость наблюдается не у всех испытуемых, что может быть связано с индивидуальными особенностями регуляции ССС, в том числе гуморальной (медленная регуляция посредством гормонов).

Интересные наблюдения были сделаны при исследовании взаимной корреляции  $S(t)$  и временной динамики спектральных индексов. Ряд исследователей предполагают, что  $LF$ -колебания усиливаются при реализации барорефлекторного контроля артериального давления на уровне сосудистого тонуса за счет наличия петли обратной связи [11] и навязываются системе, обеспечивающей регуляцию частоты сердечных сокращений [8]. При этом последняя имеет пассивный характер динамики, т. е. не способна демонстрировать колебания в отсутствие ее возбуждения внешним сигналом. Если такая гипотеза верна, то можно было бы ожидать два результата: увеличение мощности  $LF$ -диапазона в спектре КИГ в ответ на увеличение мощности  $LF$ -диапазона в спектре ФПГ; рост синхронизации (увеличение индекса  $S$ ) при увеличении интенсивности осцилляций в  $LF$ -частотном диапазоне. Однако результаты наших исследований не подтверждают подобных ожиданий. Более того, корреляционный анализ выявил пять случаев наблюдения значимой отрицательной корреляции между  $S(t)$  и  $LF_{КИГ}(t)$  и пять случаев значимой отрицательной корреляции между  $S(t)$  и  $LF_{ФПГ}(t)$ , причем для двух испытуемых корреляции в  $LF$ -диапазоне были от-

рицательными одновременно (см. табл. 2, испытуемые № 8 и 13). Таким образом, рост степени синхронизации колебаний в значительном проценте случаев наблюдался при одновременном падении их интенсивности.

Вышеуказанные наблюдения свидетельствуют против гипотезы о пассивном характере работы регуляции частоты сердечных сокращений, указывая на достаточно сложный автоколебательный и относительно автономный характер ее динамики, подтверждая выводы известных экспериментальных работ, в частности [12, 13]. При этом наличие выраженных ультрамедленных колебаний  $S(t)$  во времени является, видимо, в большей степени следствием изменения во времени гуморальными факторами силы связи между исследуемыми механизмами регуляции, а не их индивидуальной активности.

Другие интересные результаты получены при анализе корреляций  $S(t)$  и  $HF$ -колебаний в КИГ и ФПГ. В 19 случаях была выявлена значимая корреляция  $S(t)$  и  $HF_{КИГ}(t)$  (в девяти случаях — отрицательная, в 10 — положительная). В 17 случаях была выявлена значимая корреляция  $S(t)$  и  $HF_{ФПГ}(t)$  (в 10 случаях — отрицательная, в семи — положительная). Учитывая, что при расчете  $S$  используются спектральные составляющие, относящиеся только к  $LF$ -диапазону, наличие таких корреляций может быть объяснено исключительно нелинейным характером взаимодействия колебательных процессов в ССС, относящихся к  $LF$ - и  $HF$ -диапазонам. Известны модельные представления, подразумевающие такое взаимодействие [14], однако детали такой коллективной динамики различных отделов, обеспечивающих регуляцию



- **Рис. 6.** Структурная схема автономной регуляции кровообращения, учитывающая взаимодействие между  $LF$ - ( $0,1$  Гц) и  $HF$ -механизмами ( $> 0,1$  Гц) регуляции ритма сердца (КИГ) и сосудистого тонуса (ФПГ) и системе гуморальной регуляции ( $< 0,1$  Гц)
- **Fig. 6.** The structural outline of autonomic regulation of blood circulation, taking into account the interaction between  $LF$  ( $0.1$  Hz) and  $HF$ -mechanisms ( $> 0.1$  Hz) of heart rate regulation (CIG) and vascular tone (PPG) and humoral regulation system ( $< 0.1$  Hz)

кровообращения, требуют проведения специальных дополнительных исследований.

В исследованиях были выявлены большие лаги взаимных корреляций между  $S(t)$  и спектральными индексами, которые могут указывать на наличие значительных запаздываний в связях между исследуемыми механизмами вегетативной регуляции кровообращения. Однако такие исследования требуют увеличения статистики, при имеющейся не удалось выявить значимые отличия от нуля среднего лага, соответствующего максимуму (по модулю) корреляции.

По результатам проведенных исследований можно предложить структурную схему, которая позволяет объяснить выявленные особенности взаимодействия между исследуемыми контурами регуляции (рис. 6). Симпатический отдел вегетативной нервной системы в этой качественной модели представлен барорефлекторной регуляцией тонуса артерий и регуляцией частоты сердечных сокращений, причем эти механизмы могут рассматриваться как относительно автономные и независимые взаимодействующие автоколебательные системы, а коэффициент связи  $K$  между ними модулируется гуморальными факторами с характерным периодом порядка 1000 с. Результаты спектрального анализа могут свидетельствовать о влиянии гуморальных факторов на активность в  $HF$ -частотном диапазоне сигналов ФПГ и КИГ. Можно отметить нелинейный характер взаимодействия ритмов в  $LF$ - и  $HF$ -частотных диапазонах спектров ФПГ и КИГ.

## Заключение

В ходе анализа динамики индекса фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артерий по двухчасовым записям здоровых испытуемых были выявлены признаки колебательного характера динамики индекса  $S$  с характерным периодом около 1000 с у части испытуемых.

Получены свидетельства в пользу известной гипотезы о том, что низкочастотная вегетативная регуляция сердца и барорефлекторная регуляция сосудистого тонуса с характерными частотами около 0,1 Гц могут рассматриваться как две относительно независимые взаимодействующие автоколебательные системы.

Колебания степени их синхронизации могут быть объяснены модуляцией силы связи между ними со стороны гуморальной регуляции (см. рис. 6). Выявленные колебания значения суммарного процента фазовой синхронизации с характерным периодом около 1000 с могут являться следствием такой модуляции силы связи. Однако наличие записей без видимой изменчивости синхронизации 0,1 Гц составляющих КИГ и ФПГ указывает на сильное влияние индивидуальных особенностей испытуемых и может оказаться перспективным наблюдением для решения задач персонализированной медицинской диагностики.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-32-00326, гранта Президента РФ МД-3318.2017.7.

## Литература

1. Боровкова Е. И., Караваев А. С., Киселев А. Р., Шварц В. А., Миронов С. А., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Метод диагностики синхронизованности 0,1 Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в реальном времени // *Анналы аритмологии*. 2014. Т. 11. № 2. Р. 129–136. doi:10.15275/annaritmol.2014.2.7
2. Караваев А. С., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Восстановление моделей скалярных систем с запаздыванием по временным рядам // *Письма в ЖТФ*. 2001. Т. 27. № 10. С. 43–51.
3. Нейфельд И. В., Киселев А. Р., Караваев А. С., Прохоров М. Д., Бобылева И. В., Гриднев В. И., Киричук В. Ф., Рогожина И. Е. Особенности показателей вегетативной регуляции кровообращения и вариабельности сердечного ритма у женщин в перименопаузе // *Анналы аритмологии*. 2014. Т. 11. № 2. С. 98–108. doi:10.15275/annaritmol.2014.2.4
4. Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. С., Посненкова О. М., Прохоров М. Д., Пономаренко В. И., Безручко Б. П. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы // *Артериальная гипертензия*. 2011. № 17(4). С. 354–360.
5. 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 // *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 14. P. 701–710.
6. 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. Iss. 8. P. 491–498. doi:10.2459/JCM.0b013e3283512199
7. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical use // *Circulation*. 1996. Vol. 93. Iss. 5. P. 1043–1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043
8. Bigger Jr. J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C., Rolnitzky L. M., Kleiger R. E., Rottman J. N. Frequency Do-

- main Measures of Heart Period Variability and Mortality after Myocardial Infarction // *Circulation*. 1992. Vol. 85. Iss. 1. P. 164–171. doi:10.1161/01.CIR.85.1.164
9. Huikuri H. V., Seppänen T., Koistinen M. J., Airaksinen K. E. J., Ikäheimo M. J., Castellanos A. Abnormalities in Beat-to-Beat Dynamics of Heart Rate before the Spontaneous Onset of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Prior Myocardial Infarction // *Circulation*. 1996. Vol. 93. Iss. 10. P. 1836–1844. doi:10.1161/01.CIR.93.10.1836
  10. Боровкова Е. И., Сказкина В. В., Киселев А. Р., Мironov 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. doi:10.15275/annaritmol.2017.2.7
  11. Hramov A. E., Koronovsky A. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency // *Physical Review E*. 2006. N 73. P. 026208-1–026208-8026208.
  12. Guyton A. C., Coleman T. G., Granger H. J. Circulation: Overall Regulation // *Annu Rev Physiol*. 1972. N 34. P. 13–46. doi:10.1146/annurev.ph.34.030172.000305
  13. Julien C. The Enigma of Mayer Waves: Facts and Models // *Cardiovascular Research*. 2006. N 70. P. 12–21.
  14. Караваев А. С., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Боровкова Е. И., Прохоров М. Д., Посненкова О. М. и др. Фазовый и частотный захват 0,1 Гц колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // *Физиология человека*. 2013. № 39(4). С. 93–104. doi:10.7868/S0131164613010049

UDC 612.067, 530.182

doi:10.15217/issn1684-8853.2017.6.123

**Slow Dynamics in Synchronization of Contours of Autonomic Regulation of Cardiovascular Rhythm**Skazkina V. V.<sup>a</sup>, Student, skazkinavv@yandex.ruBorovkova E. I.<sup>a</sup>, Assistant Professor, rubanei@mail.ruKulminskiy D. D.<sup>a</sup>, Post-Graduate Student, Assistant Professor, kulminskydd@gmail.comButenko A. A.<sup>a</sup>, Post-Graduate Student, butenkoaan@yandex.ruGalushko T. A.<sup>a</sup>, Student, tanya.galushcko@yandex.ruShvartz V. A.<sup>b</sup>, PhD, Med., shvartz-va@ya.ru<sup>a</sup>Saratov State University, 83, Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russian Federation<sup>b</sup>A. N. Bakoulev SCCVS, Department of Surgical Treatment for Interactive Pathology, 135, Roublyevskoe Sh., Moscow, 121552, Russian Federation

**Introduction:** The main problem in analyzing low-frequency components of biological processes is conducting specialized experiments with long-term signal recording. However, the information about the system behavior on long scales can make an invaluable contribution to understanding the nature of the interaction between separate elements of the system. **Purpose:** Analyzing the features of the dynamics of the proposed quantitative index which characterizes the degree of phase synchronization of complex non-stationary biological systems (contours of autonomic regulation of the cardiovascular system) on time scales about tens and hundreds of characteristic oscillation periods (hundreds of seconds) using long experimental records. **Results:** During the experiments, we obtained simultaneous registration of two-hour signals from 23 healthy subjects: cardiointervalogram and photoplethysmogram vessels. The dynamics of the total percentage of phase synchronization (S index) of 0.1 Hz oscillations in the PPG and CIG was estimated in sliding windows. Similarly, we investigated the powers of so-called low-frequency (LF, 0.1 Hz) and high-frequency (HF, > 0.1 Hz) components of the spectrum of the original signals. The features of the interaction between the studied indices were evaluated using correlation analysis methods. We have found that the S index dynamics shows signs of its oscillatory nature with a characteristic oscillation period about 1000 s. The interaction between LF and HF oscillations in the autonomic circulatory regulation is of a complex nonlinear character. We have also identified signs of oscillations with a period about 1000 s in the dependencies of the total percentage of the phase synchronization of 0.1 Hz contours in circulatory regulation. A structural model of the interaction between circulatory regulatory contours is formed which explains the observed effects. **Practical relevance:** Obtaining fundamental knowledge about the interaction and regulation of the cardiovascular system elements will allow us to improve the methods we are developing for the diagnostics and therapy of pathological disturbances in the cardiovascular system.

**Keywords** — Data Analysis, Phase Synchronization, Nonlinear Dynamics, Statistical Analysis, Autonomic Regulation, Cardiovascular System.

**References**

1. Borovkova E. I., Karavaev A. S., Kiselev A. R., Shvartz V. A., Mironov S. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D. Method for Diagnostics of Synchronization of 0.1 Hz Rhythms of Cardiovascular System Autonomic Regulation in Real Time. *Annaly aritmologii*, 2014, vol. 11, no. 2, pp. 129–136 (In Russian). doi:10.15275/annaritmol.2014.2.7
2. Karavaev A. S., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D. Reconstruction of Scalar Time-Delay System Models. *Technical Physics Letters*, 2001, vol. 27, no. 5, pp. 414–418.
3. Neyfel'd I. V., Kiselev A. R., Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Bobyleva I. V., Gridnev V. I., Kirichuk V. F., Rogozhina I. E. Peculiarities of Indexes of Autonomic Regulation of Blood



- Circulation and Heart Rate Variability in Perimenopausal Women. *Annaly aritmologii*, 2014, vol. 11, no. 2, pp. 98–108 (In Russian). doi:10.15275/annaritmol.2014.2.4
4. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Prochorov M. D., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P. Individual Approach to Antihypertensive Drug Selection in Hypertensive Patients Based on Individual Features of Autonomic Cardiovascular Dysfunction. *Arterial'naiia gipertenziia*, 2011, no. 17(4), pp. 354–360 (In Russian).
  5. 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. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 2014, vol. 14, pp. 701–710.
  6. 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, iss. 8, pp. 491–498. doi:10.2459/JCM.0b013e3283512199
  7. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical use. *Circulation*, 1996, vol. 93, iss. 5, pp. 1043–1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043
  8. Bigger Jr. J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C., Rolnitzky L. M., Kleiger R. E., Rottman J. N. Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality aAfter Myocardial Infarction. *Circulation*, 1992, vol. 85, iss. 1, pp. 164–171. doi:10.1161/01.CIR.85.1.164
  9. Huikuri H. V., Seppänen T., Koistinen M. J., Airaksinen K. E. J., Ikäheimo M. J., Castellanos A. Abnormalities in Beat-to-Beat Dynamics of Heart Rate before the Spontaneous Onset of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Prior Myocardial Infarction. *Circulation*, 1996, vol. 93, iss. 10, pp. 1836–1844. doi:10.1161/01.CIR.93.10.1836
  10. Borovkova E. I., Skazkina V. V., Kiselev A. R., Mironov S. A., Shvartz V. A., Popov I. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Bockeria O. L., Karavaev A. S. Ultra-Low Frequency Dynamics of Subsystems of Autonomic Control of Heart Rate and Vascular Tone in Healthy Subjects. *Annaly aritmologii*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 114–120 (In Russian). doi:10.15275/annaritmol.2017.2.7
  11. Hramov A. E., Koronovsky A. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D. Detecting Synchronization of Self-Sustained Oscillators by External Driving with Varying Frequency. *Physical Review E*, 2006, no. 73, pp. 026208-1–026208-8.
  12. Guyton A. C., Coleman T. G., Granger H. J. Circulation: Overall Regulation. *Annu Rev Physiol*, 1972, no. 34, pp. 13–46. doi: 10.1146/annurev.ph.34.030172.000305
  13. Julien C. The Enigma of Mayer Waves: Facts and Models. *Cardiovascular Research*, 2006, no. 70, pp. 12–21.
  14. Karavaev A. S., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Borovkova E. I., Prokhorov M. D., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Phase and Frequency Locking of 0.1 Hz Oscillations in Heart Rhythm and Baroreflex Control of Arterial Pressure by Respiration with Linearly Varying Frequency in Healthy Subjects *Fiziologiya cheloveka*, 2013, no. 39(4), pp. 93–104 (In Russian). doi: 10.7868/S0131164613010049

## ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

*Поступающие в редакцию статьи проходят обязательное рецензирование.*

При наличии положительной рецензии статья рассматривается редакционной коллегией. Принятая в печать статья направляется автору для согласования редакторских правок. После согласования автор представляет в редакцию окончательный вариант текста статьи.

Процедуры согласования текста статьи могут осуществляться как непосредственно в редакции, так и по e-mail (ius.spb@gmail.com).

При отклонении статьи редакция представляет автору мотивированное заключение и рецензию, при необходимости доработать статью — рецензию. Рукописи не возвращаются.

*Редакция журнала напоминает, что ответственность за достоверность и точность рекламных материалов несут рекламодатели.*