

УДК [612.172.2-056.22: 616.12-008.318-052]: 612.117/.118]-072.7-073.96 (045)

# СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРОВ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБАХ С ДЫХАНИЕМ ПЕРЕМЕННОЙ ЧАСТОТЫ

STATISTICAL ANALYSIS OF THE RESULTS OF SYNCHRONIZATION OF THE  
CONTOURS OF AUTONOMIC CONTROL OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DURING THE  
FUNCTIONAL TEST WITH BREATHING OF VARIABLE FREQUENCY

Боровкова Е.И.<sup>1</sup>

Манаfoва Э.А.<sup>1</sup>

Зазуля А.А.<sup>1</sup>

Караваев А.С.<sup>1,2</sup>

Киселев А.Р.<sup>1,3</sup>

Borovkova EI<sup>1</sup>

Manafova EA<sup>1</sup>

Zazulya AA<sup>1</sup>

Karavaev AS<sup>1,2</sup>

Kiselev AR<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»

<sup>2</sup> Саратовский филиал ФГБУН ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

<sup>1</sup> Saratov State University

<sup>2</sup> Saratov branch of V.A. Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of RAS

<sup>3</sup> Saratov Research Institute of Cardiology

**Цель** — исследование особенностей взаимодействия контуров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы.** Анализировались одновременные записи электрокардиограммы и фотоплетизмограммы 25 здоровых лиц, сделанные во время функциональной пробы с линейно меняющимся по частоте дыханием. С помощью предложенных ранее подходов изучалась синхронизация контуров регуляции. Проведен статистический анализ результатов.

**Результаты.** Показана возможность фазового и частотного захвата дыханием ритмов с частотой около 0.1 Гц. Рассчитаны интервалы захвата.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы об автономности и функциональной независимости изучаемых контуров регуляции.

**Ключевые слова:** мгновенная фаза, фазовая синхронизация, электрокардиограмма, фотоплетизмограмма, автономная регуляция.

**Aim** — the study of characteristics of the interaction between the contours of autonomic regulation of the cardiovascular system.

**Materials and methods.** We studied the recordings of electrocardiograms and photoplethysmograms of 25 healthy subjects taken during the functional test with chirp breathing. Synchronization of the regulation contours was studied using the previously proposed approaches. Statistical analysis of the results was carried out.

**Results.** We have studied the rhythms with a frequency of about 0.1 Hz. It was revealed that these rhythms are synchronized under the influence of breath. We calculated the duration of the synchronization intervals.

**Conclusion.** The results support the hypothesis for autonomy and functional independence of the studied regulation contours.

**Keywords:** instantaneous phase, phase synchronization, electrocardiogram, photoplethysmogram, autonomic regulation.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Изучению индивидуальной динамики низкочастотных контуров регуляции частоты сердечных сокращений (СРЧСС) и барорефлекторного контроля тонуса артериальных сосудов (СКТА) уделяется значительное внимание в силу их значимости для развития современной медицинской диагностики [1-4]. В частности, показано, что колебания с частотой, близкой к 0.1 Гц, обнаруживаемые при анализе КИГ и ФПГ, играют важ-

ную роль в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системы (ССС) и имеют существенные различия у здоровых людей и у людей с заболеваниями сердца и сосудов [1-4]. На основании экспериментальных результатов, представленных в работах [5, 6], также априори известно, что процесс дыхания воздействует как на СРЧСС, так и на СКТА. Однако вопрос о характере индивидуальной динамики этих контуров и особенностях их взаимодействия остается открытым.

Наиболее распространенной гипотезой является представление о том, что СКТА является автоколебательной системой, динамика которой может наблюдаться в сигналах СРЧСС, которая лишь демонстрирует пассивный отклик на активность СКТА [7-10]. Следуя таким представлениям, коллеги ранее получили результаты, свидетельствующие о том, что ритм с характерной частотой около 0.1 Гц, выделяемой из сигнала СРЧСС, может быть синхронизован по фазе и частоте сигналом дыхания, частота которого меняется по линейному закону [5, 6]. Однако ряд экспериментальных результатов свидетельствует о том, что СРЧСС демонстрирует колебания в случае фармакологической или механической изоляции от СКТА [11]. Для сопоставления этих гипотез особенности индивидуальной динамики СРЧСС и СКТА исследуются в условиях проведения активного эксперимента.

В работе представлены результаты статистического анализа синхронизации дыханием низкочастотных

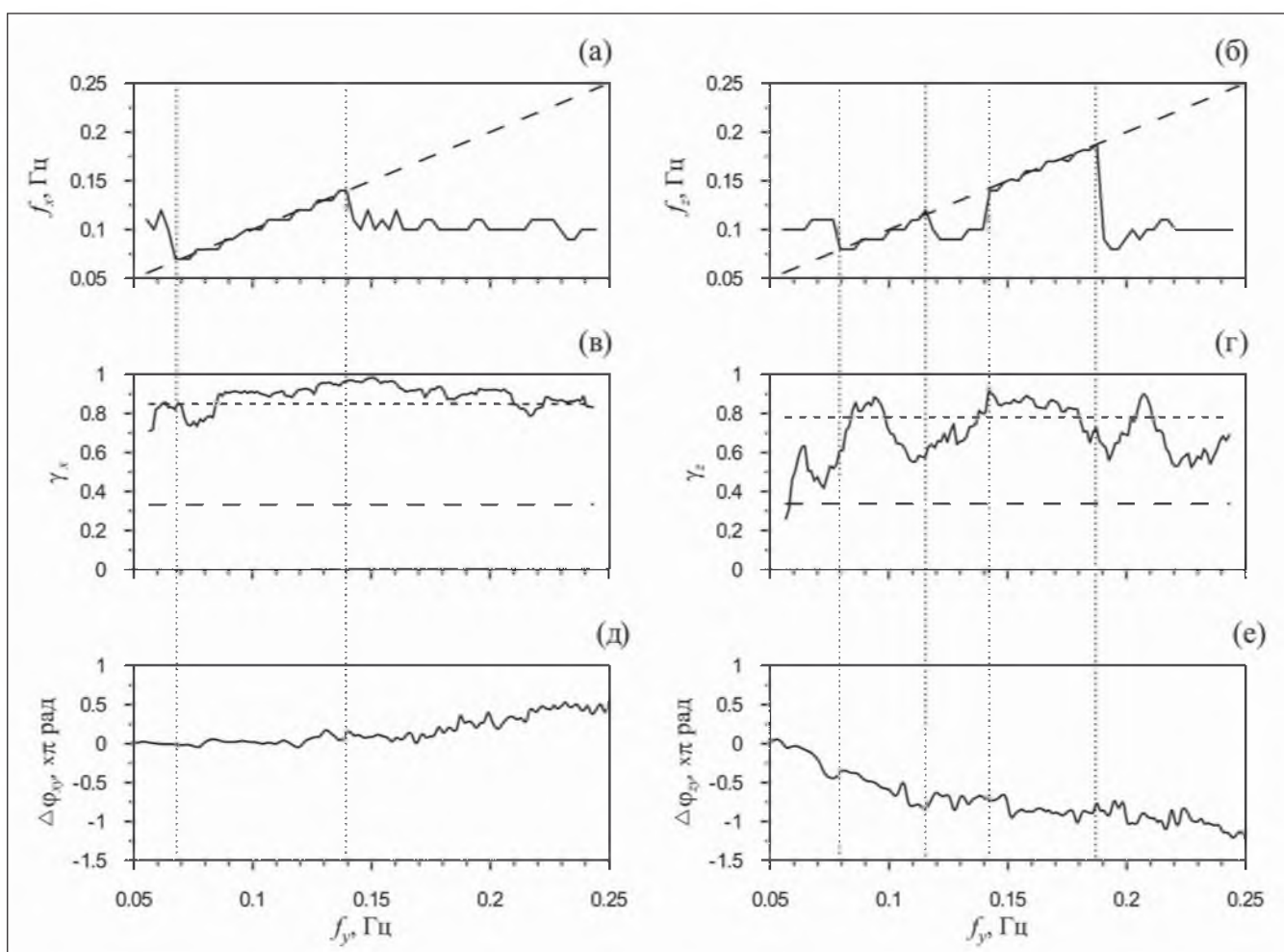
СРЧСС и СКТА в активном эксперименте по экспериментальным временным рядам фотоплетизмограммы (ФПГ), кардиоинтерваллограммы (КИГ) и дыхания.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объект исследования

Осуществлялась одновременная регистрация сигналов ЭКГ, ФПГ и сигнала дыхания в ходе функциональной пробы с дыханием, линейно меняющимся по частоте. Специально разработанная программа обеспечивала генерацию звуковых сигналов, частота следования которых нарастала по линейному закону от 0.05 Гц до 0.25 Гц в течение 25 минут. По каждому звуковому сигналу испытуемый осуществлял форсированный вдох, выдох осуществлялся произвольно.

Были зарегистрированы записи 25 добровольцев без признаков сердечной патологии со средним уровнем физической активности (6 женщин и 19 мужчин) в воз-



**Рисунок 1.** Результаты диагностики синхронизованности в ходе обработки записей испытуемого А.

Левый столбец — результаты применения методов диагностики синхронизованности для сигнала КИГ, правый — для ФПГ.

(а, б) — диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи линии изменения частоты внешнего сигнала (диагональная пунктирная линия), соответствуют синхронному поведению. Точечными вертикальными пунктирными линиями отмечены границы частотного захвата;

(в, г) — значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Горизонтальные пунктирные линии отмечают полные 95%-е уровни значимости, рассчитанные с помощью суррогатных данных: длинный пунктир — путем случайной перестановки кусков временных реализаций, короткий пунктир — путем случайного выбора пар сигналов от разных испытуемых. Таким образом, значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0.95 указывают на наличие значимой синхронизации;

(д, е) — динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания. Линейное изменение разности фаз на  $\pi$  указывает на фазовую синхронизацию.

N	$d_1, c$	$d_2, c$
A	340	439
Б	520	587
В	1260	540
Г	383	248
Д	405	162
Е	405	450
Ё	315	423
Ж	470	—
З	562	473
И	675	472
К	—	—
Л	383	247
М	990	584
Н	—	—
О	—	—
П	—	—
Р	—	—
С	383	135
Т	—	—
У	337	248
Ф	293	243
К	600	500
Ц	320	720
Ч	550	600
Ш	650	600

**Таблица 1.** Результаты диагностики синхронизованности для 25 исследованных испытуемых

Также проводился расчет широко используемого коэффициента фазовой когерентности  $u$ , основанного на оценке первой фурье-моды распределения свернутой разности мгновенных фаз [12].

Кроме того, использовался перспективный метод, основанный на вейвлет-анализе  $\Delta\varphi$ , который развивается в статьях [5, 6].

Выделение ритмов исследуемых систем и их мгновенных фаз осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями [13] и с использованием подходов, развиваемых в работах [1].

Для всех статистических тестов использовали уровень значимости  $p=0.05$  [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 1 представлены результаты диагностики синхронизованности на примере испытуемого А.

Из рисунка 1 (а, б) видно, что метод  $f_x(f_y)$  позволил идентифицировать синхронизацию СРЧСС на частотах 0.07-0.14 Гц, СКТА на частотах 0.08-0.12 Гц, 0.14-0.19 Гц.

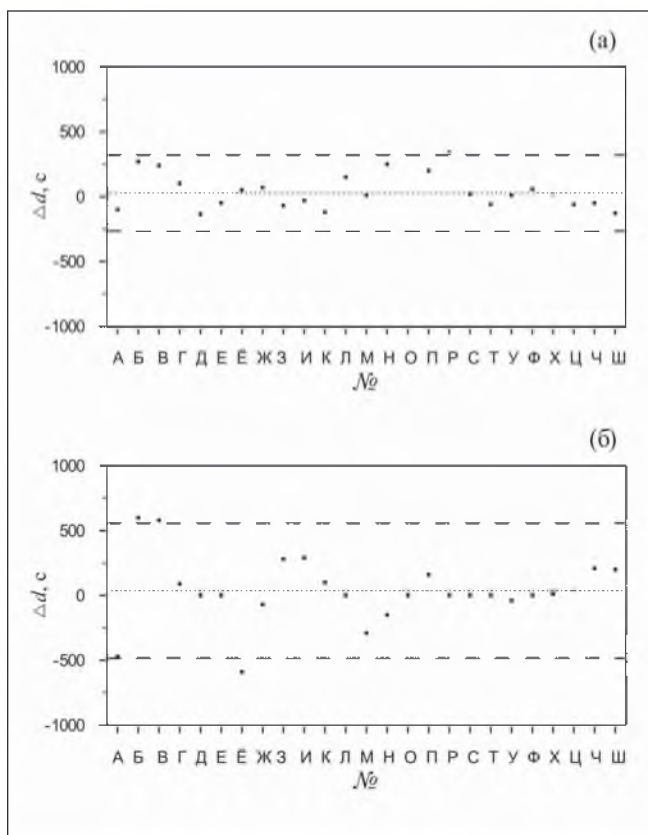
расте от 18 до 32 лет. Средний возраст составил 22 года.

Одновременная регистрация сигналов ЭКГ, ФПГ и дыхания проводилась с частотой дискретизации 250 Гц при 14-разрядном разрешении с полосой пропускания 0.05-100 Гц стандартным сертифицированным прибором-регистратором ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03».

Запись ФПГ, характеризующая колебания кровенаполнения сосудов, осуществлялась при помощи инфракрасного пульсоксиметрического датчика отраженного света, помещенного на дистальной фаланге указательного пальца. Запись ЭКГ регистрировалась в II стандартном отведении по Эйнтховену. Сигнал дыхания регистрировался стандартным ороназальным датчиком.

### Методы обработки данных

Диагностика синхронизации проводилась с помощью известных методов, основанных на расчете диаграмм частотного захвата  $f_x(f_y)$ , рассчитываемых с помощью оценки в скользящих окнах Фурье-спектров мощности [4]. Ширина скользящего окна выбиралась равной 10 характерным периодам, сдвиг — 5 характерным периодам.



**Рисунок 2.** Результаты статистического анализа длительностей участков частотного и фазового захвата. (а, б, точки) – разности суммарной длительности интервалов синхронизации дыханием КИГ и ФПГ для всех испытуемых, оцененные с помощью методов  $f_x(f_y)$  и  $u$  соответственно; (короткий пунктир) – среднее значение; (длинный пунктир) – удвоенное стандартное отклонение.

Метод оценки позволил идентифицировать фазовый захват СРЧСС на частотах 0.08-0.21 Гц, 0.22-0.24 Гц (рис. 1(в)) и СКТА на частотах 0.08-0.10 Гц, 0.14-0.18 Гц, 0.20-0.21 Гц (рис. 1(г)).

Количественный анализ результатов включал исследование длительностей интервалов, на которых был диагностирован захват фаз и частот методами  $f_x(f_y)$  и  $u$ . Вейвлет-анализ использовался для качественного сопоставления результатов.

На панели 1 (е) наблюдается участок линейного падения разности фаз, соответствующий области фазового захвата, согласно работам [5, 6]. На панели 1 (д) такой участок не выявлен.

В Таблице 1 приведены суммарные длительности интервалов синхронизации, выявленные с помощью методов  $f_x(f_y)$  и  $u$ ,  $d_1$  соответствует захвату СРЧСС,  $d_2$  — СКТА.

Из таблицы 1 видно, что при анализе  $f_x(f_y)$  14 записей продемонстрировали более длинные интервалы синхронизации в КИГ и 11 в ФПГ, а при использовании метода с контролем значимости соотношение составило 13 и 6 записей соответственно (при этом результаты для 7 записей оказались незначимы).

Для статистического анализа полученных результатов были оценены разности длин интервалов синхронизации  $\Delta d = d_1 - d_2$ . Результаты представлены на рисунке 2. Горизонтальные пунктирные линии отмечают удвоенное



стандартное отклонение. Видно, что для обоих методов наблюдаются ситуации, когда  $\Delta d$  превышает удвоенное стандартное отклонение. В предположении нормальности распределения величин  $\Delta d$  эти отклонения не могут быть объяснены случайными флуктуациями.

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

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа таких экспериментальных сигналов впервые выявлены длительные интервалы захвата сигналом дыхания частоты и фазы сигналов СКТА, выде-

ляемых из пальцевой ФПГ. Длительность таких интервалов составила от 20 до 840 секунд (среднее значение и стандартное отклонение:  $428 \pm 193$  секунд).

Качественный и количественный анализы показали, что интервалы синхронизации СРЧСС и СКТА смещены относительно друг друга во времени и в ряде случаев длительность таких интервалов для СРЧСС значительно превышает таковую для СКТА. Такие результаты не могут быть объяснены в рамках гипотезы о том, что ритмы с характерными частотами около 0.1 Гц, наблюдаемые в сигналах СРЧСС, являются пассивным проведением сигналов автоколебательной СКТА. Это свидетельствует в пользу гипотезы о том, что СРЧСС и СКТА могут рассматриваться как независимые взаимодействующие автогенераторы, каждый из которых находится под воздействием процесса дыхания. Это подкрепляет результаты ряда известных экспериментальных исследований [11]. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Karavaev AS, Kiselev AR, Gridnev VI, Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment. *The European Physical Journal Special Topics*. 2013;222(10):2687-2696. doi: 10.1140/epjst/e2013-02048-1
2. Schafer C, Rosenblum MG, Abel HH, Kurths J. Synchronization in the human cardiorespiratory system. *Physical Review E*. 1999;60:857-870. doi: http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.60.857
3. Billman GE. Heart rate variability — a historical perspective. *Frontiers in Physiology*. 2011;2(86):1-13. doi: http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00086
4. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J.: Cambridge University Press; 2001. doi:10.1017/cbo9780511755743
5. Hramov AE, Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform. *Phys. Rev. E*. 2007;75:056207. doi:http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.75.056207
6. Hramov AE, Koronovsky AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency. *Physical Review E*. 2006;73:026208. doi:http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.73.026208
7. Michael A. Cohen and J. Andrew Taylor. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *American Journal of Physiology*. 2002;542:669. doi: 10.1113/jphysiol.2002.017483
8. Rienzo MD, Parati G, Radaelli A, Castiglioni P. Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. *Phil. Trans. R. Soc. A*. 2009;367:1301-1318. doi: 10.1098/rsta.2008.0274
9. Bernardi L, Radaelli A, Solda PL, Coats AJS, Reeder M, Calciati A, Garrard CS, Sleight P. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves. *Clinical Science*. 1996;90:345-355. doi: 10.1042/cs0900345
10. Middleton PM, Tang CH, Chan GS, Bishop S, Savkin AV, Lovell NH. Peripheral photoplethysmography variability analysis of sepsis patients. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2011; 49:337-47. doi: 10.1007/s11517-010-0713-z
11. Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P et. al. Counterpoint: Cardiovascular variability is not an index of autonomic control of circulation. *American Journal of Physiology*. 2006;1016:676. doi: 10.1152/jappphysiol.00576.2006
12. White L.B., Boashash B. Cross Spectral Analysis of Nonstationary Processes. *IEEE Transactions on Information Theory*. 1990;36(4): 830-835. doi: 10.1109/18.53742
13. Gabor D. Theory of communication. Part 1: The analysis of information. *In Journal of the Institution of Electrical Engineers - Part III: Radio and Communication Engineering*. 1946;93(26):429-441
14. Chan K.-S., Tong H. Chaos: A Statistical Perspective. *Springer Series in Statistics*. Springer Science & Business Media. 2013;300. doi: 10.1007/978-1-4757-3464-5

## ■ Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Киселев А.Р.

Сбор и обработка материала — Манафова Э.В.

Статистическая обработка — Зазуля А.А.

Написание текста — Боровкова Е.И.

Редактирование — Караваев А.С.

Конфликт интересов отсутствует. ....

**Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-32-00326; гранта Президента РФ МД-4368.2015.7.**

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Боровкова Е.И.** — ассистент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского». E-mail: rubanei@mail.ru

**Манаfoва Э.А.** — магистрант кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского». E-mail: manafova\_1996@mail.ru

**Зазуля А.А.** — магистрант кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского».

**Караваяев А.С.** — к.ф.-м.н, старший научный сотрудник Саратовского филиала ФГБУН ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН; доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г.Чернышевского». E-mail: karavaevas@gmail.com

**Киселев А.Р.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»; профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского». E-mail: kiselev@cardio-it.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Borovkova EI** — assistant at the Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical technologies, Saratov State University. E-mail: rubanei@mail.ru

**Manafova EA** — Master's degree student at the Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical technologies, Saratov State University. E-mail: manafova\_1996@mail.ru

**Zazulya AA** — Master's degree student at the Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical technologies, Saratov State University.

**Karavaev AS** — PhD, senior researcher, Saratov branch of Institute of Radioengineering and Electronics of RAS; associate professor of the Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical technologies, Saratov State University. E-mail: karavaevas@gmail.com

**Kiselev AR** — PhD, associate professor of Saratov Research Institute of Cardiology; professor of the Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical technologies, Saratov State University. E-mail: kiselev@cardio-it.ru

### ■ Контактная информация

#### **Боровкова Екатерина Игоревна**

Адрес: факультет нано- и биомедицинских технологий, Саратовский госуниверситет, 83 ул. Астраханская, Саратов, Россия, 410012.

E-mail: rubanei@mail.ru

Тел. +7 (452) 52 46 89.

### ■ Contact information

#### **Borovkova Ekaterina Igorevna**

Address: Faculty of Nano- and Biomedical Technology of Saratov State University, 83 Astrakhanskaya st., Saratov, Russia, 410012.

E-mail: rubanei@mail.ru

Phone. +7 (452) 52 46 89.