

Обзор

Развитие методов анализа взаимодействий низкочастотных колебаний сердечно-сосудистой системы

Хорев В.С.

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия

Резюме

Внедрение новых методов анализа низкочастотных колебаний в сердечно-сосудистой системе сопряжено с большим количеством сложностей, включая сложность и нелинейность поведения исследуемых систем, наличие шумов и нестационарности в их записях. В данной работе рассматриваются особенности наиболее перспективных методов нелинейной динамики и общие тенденции их развития.

Ключевые слова: методы анализа данных, временные ряды, анализ взаимодействий, нелинейная динамика

Библиографическая ссылка: Хорев В.С. Развитие методов анализа взаимодействий низкочастотных колебаний сердечно-сосудистой системы. *Кардио-ИТ* 2015; 2(4): e0401.

Поступила в редакцию 20 ноября 2015. Принята в печать 18 декабря 2015.

© 2015, Хорев В.С.

Ответственный автор: Хорев Владимир Сергеевич. Адрес для переписки: Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская 83, г. Саратов, 410012, Россия. E-mail: zergs@inbox.ru

Review

Development of interaction analysis methods for the low frequency oscillations in cardiovascular system

Khorev V.S.

Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

Abstract

Implementation of new methods of interaction analysis for the low frequency oscillations of cardiovascular system associated with many difficulties including complexity and nonlinearity of cardiovascular system behavior, presence of noise and Non-stationarity of time series. In our article, we outline particular qualities of most promising nonlinear dynamics methods and their development trends.

Keywords: methods of data analysis, time series, interaction analysis, nonlinear dynamics

Cite as Khorev V.S. Development of interaction analysis methods for the low frequency oscillations in cardiovascular system. *Cardio-IT* 2015; 2(4): e0401.

Received 20 November 2015. Accepted 18 December 2015.

© 2015, Khorev V.S.

Corresponding author: Vladimir S. Khorev. Address: Corporate Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, 410012, Saratov, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia. E-mail: zergs@inbox.ru

Введение

Всё более актуальными становятся исследования не только связи различных глобальных или местных физиологических процессов, но и направления воздействия, которое может быть и не односторонним, и может меняться во времени, в том числе и вследствие внешних и внутренних патологических воздействий. Одними из наиболее широко распространённых показателей, которое получили широкое признание и распространение являются индексы, предложенные Р.М. Баевским [1], вычисляемые по довольно простым формулам: индекс напряжения регуляторных систем, индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции [2]. Дальнейшее совершенствование методов диагностики состояния сердечно-сосудистой системы привело к развитию спектрального анализа variability сердечного ритма, успешно используемый рядом авторов для задач медицинской диагностики [3-5]. Variability сердечного ритма представляет собой показатель, отражающий изменчивость ритма сердца под воздействием механизмов регуляции в ответ на воздействие

каких-либо факторов. Данный показатель дополняет информацию об общем состоянии пациента, поскольку отражает важные показатели управления физиологическими функциями организма, включая функциональные резервы его управления и вегетативный баланс.

В типичном спектре кардиоинтервалов здорового человека (рисунк 1) выделяют вклад тех или иных периодических составляющих в динамику частоты сердечных сокращений. Так, мощность высокочастотных колебаний (HF) в диапазоне 0,15–0,40 Гц позволяет судить о влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного ритма. Вклад низкочастотных колебаний (LF) в диапазоне 0,04–0,15 Гц отражает преимущественное влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы. Очень и ультранизкочастотные колебания (VLF и ULF) – менее 0,04 Гц – предположительно отражают гуморальные влияния на регуляцию сердечного ритма. Обычно определяется и отношение LF/HF – своеобразный баланс симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма [6, 7]. Хотя следует отметить и наличие критики в сторону данного показателя [8].

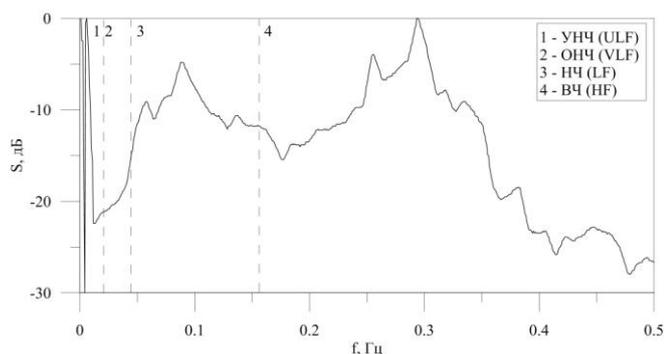


Рисунок 1. Фурье-спектр мощности кардиоинтервалограммы здорового субъекта.

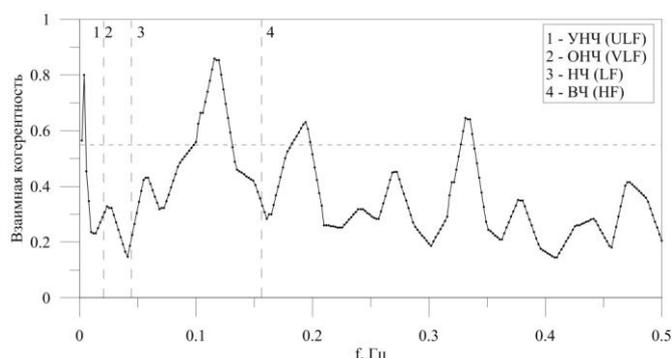


Рисунок 2. Спектр взаимной когерентности здорового субъекта, рассчитанный по временным рядам кардиоинтервалограммы и фотоплетизмограммы.

Примечание: Горизонтальной пунктирной линией отложен 95% уровень значимости, рассчитанный с помощью суррогатных данных, приготовленных методом рандомизации фаз при сохранении мощностного спектра.

УНЧ – ультра-низкие частоты; ОНЧ – очень низкие частоты; НЧ – низкие частоты; ВЧ – высокие частоты.

Одновременно с развитием спектрального анализа были попытки оценить вариабельность частоты сердечных сокращений с помощью других методов. К наиболее простым из них можно отнести методы оценки во временной области, для которых при расчёте использовались либо значения частоты сердечных сокращений, вычисленные в каждый момент времени, либо интервалы между последовательными комплексами QRS (NN интервалы): средний NN интервал, средняя ЧСС, разница между самым длинным и самым коротким NN интервалом, отличие между дневной и ночной ЧСС, а также построение скаттерграмм [9]. Недостатком этих подходов является то, что оценка показателей осуществляется лишь для отдельно взятой части сердечно-сосудистой системы, в то время как исследование взаимодействия нескольких систем требует более сложных методик.

Наиболее простой и часто используемой методикой для анализа взаимодействия является корреляционная функция. Взаимокорреляционный анализ используется для оценки степени корреляции двух процессов и представляет собой график динамики коэффициентов корреляции, получаемых при последовательном смещении анализируемых динамических рядов на одно число по отношению к другому ряду. Представляет собой качественный анализ, по данным которого можно судить о степени близости динамики исследуемых систем. Например, в работе С.С. Chiu и соавторов [10] с её помощью были рассчитаны примерные оценки

времени отклика в значениях артериального давления на изменение позы у пациентов, перенёсших инсульт. К недостаткам взаимокорреляционного анализа относятся невысокая точность, а также плохая работоспособность в случае, когда исследуемые системы находятся в состоянии синхронизации. Помимо этого, значения, полученные в ходе расчётов, сильно зависят от изменения соотношения частот взаимодействующих систем. Взаимокорреляционный анализ не позволяет выявить направленность связи и в случае, когда обе исследуемые системы находятся под воздействием неучтенной третьей, что особенно неприятно в случае, когда основная частота дыхания близка и находится в диапазоне 0,10-0,15 Гц [11].

Аналогом взаимокорреляционного анализа в частотной области является кросскогерентный анализ, отражающий уровень линейной взаимосвязи гармонических компонент исследуемых процессов на отдельных частотах. Чем ближе значение функции кросскогерентности к единице на данной частоте, тем больше совпадение гармонических составляющих на этой частоте [12]. Для примера на рисунке 2 представлен график функции кросс-когерентности, рассчитанный по временным рядам кардиоинтервалограммы (КИГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ), снятой с дистальной фаланги пальца для одного здорового испытуемого. На графике присутствует несколько пиков, возвышающихся над средним уровнем пьедестала области 0-0,5 Гц, соответствующего уровню кросскогерентности $\sim 0,2$, однако не все из них соответствуют реальному уровню взаимосвязи из-за возможных эффектов модуляции. Поскольку вывод аналитической формулы уровня значимости для данного метода затруднён в силу сложности исследуемых сигналов, чтобы оценить значимость оценки взаимодействия на определённой частоте приходится использовать различные дополнительные методы, включая расчёт в окнах специальной формы, усреднение по длинному временному ряду и «суррогатные» данные, которые могут быть получены из исходных данных путём перемешивания участков, либо приготовлены искусственно при сохранении спектра исходных данных, но таким образом, чтобы исключить наличие связи между рядами. Для «суррогатных» данных можно рассчитать полный или поточечный уровень значимости для требуемого порядка ошибки (как правило, 5%). Однако использование кросскогерентного анализа нежелательно для сигналов, фильтрованных в узкой полосе частот, поскольку будет очень трудно оценить значимость полученных результатов, а влияние численных эффектов ухудшит реальные показатели [13].

Следует отметить, что наиболее успешное применение кросскогерентный анализ находит в нейрофизиологии при анализе частотных взаимодействий между отдельными структурами мозга [14, 15].

Ранее было показано, что подсистема регуляции хронотропной функции сердца, имеющая характерную частоту около 0,1 Гц, демонстрирует резонансный отклик на внешнее воздействие дыханием фиксированной частоты, а также на периодические сенсорные воздействия (открытие и закрытие глаз), осуществляемые на частотах, близких к собственной частоте регуляторной подсистемы [16]. При этом 0,1 Гц колебания в КИГ и ФПГ могут длительное время оставаться синхронными, а относительная длительность такого синхронного поведения имеет диагностическое и прогностическое значение [17, 18], поскольку такая

синхронизация может быть нарушена при развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, возникающих, например, при остром инфаркте миокарда, при котором происходит разрушение нормальных функциональных взаимосвязей между различными подсистемами регуляции сердечно-сосудистой системы [19-22].

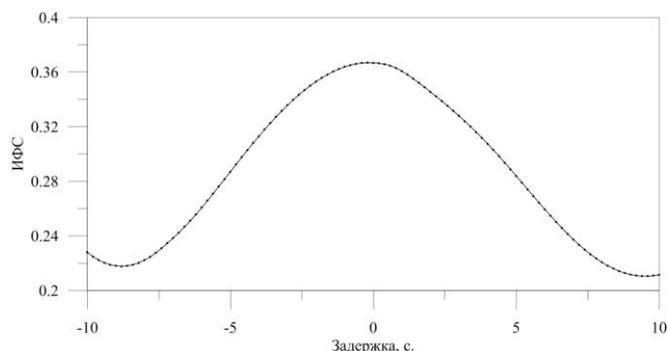


Рисунок 3. Зависимость индекса фазовой синхронизации от задержки, рассчитанного по временным рядам кардиоинтервалограммы и фотоплетизмограммы здорового субъекта.

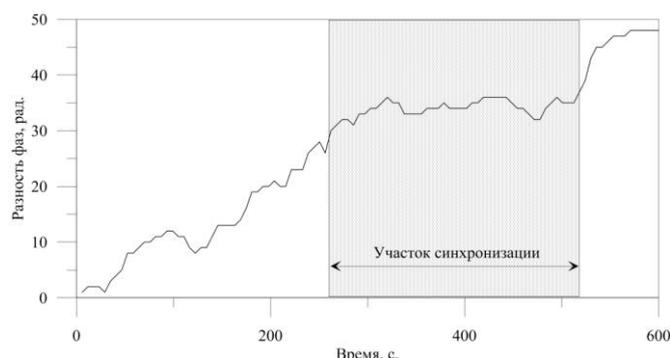


Рисунок 4. Последовательность разности фаз сигналов кардиоинтервалограммы и фотоплетизмограммы, используемая для расчёта суммарного процента фазовой синхронизации.

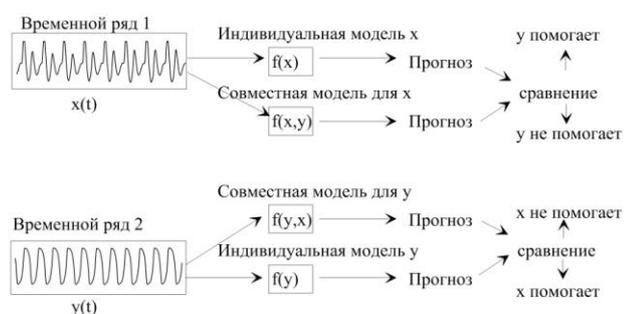


Рисунок 5. Общая схема оценки взаимодействия двух временных рядов для методов, основанных на причинности Грэнджера.

Количественная оценка синхронизации между двумя колебательными системами может быть получена с помощью различных показателей. В частности, для этой цели могут использоваться различные индексы фазовой синхронизации, отражающие стабильность разности фаз колебаний, их подробный обзор приведён в работе [23]. На *рисунке 3* приведён пример графика, который может быть получен с помощью наиболее широко распространённого метода расчёта индекса фазовой синхронизации. Отклонение максимума графика в положительную или отрицательную сторону соответствует сдвигу между сигналами. Если сдвиг положителен – это означает, что уровень большей синхронизации наблюдается для текущие значений первого сигнала и сдвинутых по времени значений второго сигнала. То есть преимущественное направление воздействия происходит со стороны первой системы на вторую. И, наоборот, при отрицательном сдвиге, наблюдается воздействие со стороны второй системы на первую. Однако успешное использование подобных методик без учёта специфики обрабатываемых данных может привести к получению неточных результатов ввиду наличия двунаправленной связи между ритмами в сердечно-сосудистой системе.

В работе В.И. Пономаренко и соавторов [24] был предложен один из набирающих популярность методов для анализа синхронизации низкочастотных ритмов в сердечно-сосудистой системе. Его суть состоит в том, что по зависимости разности фаз от времени подсчитывается общая длительность всех участков синхронизации, т.е. время, на протяжении которого ритмы были синхронизованы во время записи ЭКГ и фотоплетизмограммы, а затем этот показатель выражается в процентах от общей длительности всей записи. Участки синхронизации определяется по математическим характеристикам форме графика зависимости разности фаз сигналов от времени, на которых значение колеблется вблизи некоторого постоянного значения (*рисунке 4*). К сожалению, данная методика не позволяет оценить преимущественное направление воздействия между исследуемыми системами или задержку в связи.

Выявить задержку и направление связи могут методы, в которых учёт информационных характеристик одной системы помогает улучшить прогноз динамики второй системы. Одним из таких методов можно считать меру средней взаимной информации. Однако более широко используется расчёт причинности по К. Грэнджеру [25]. Краткая схема метода представлена на *рисунке 5*. Известны работы, где производится оценка связей между физиологическими системами при патологии [26, 27]. Одна из вариаций этого метода была предложена в работе Д.А. Смирнова и соавторов [28]. Данная методика оказалась перспективна для определения характера взаимодействий между 0,1 Гц колебаний в вариабельности сердечного ритма и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла [21]. Для оценки значимости могут быть использованы как уже ранее рассмотренные традиционные варианты усреднений, так и аналитические оценки значимости и устранения ошибок, связанных со статистическими особенностями временных рядов. К недостаткам методики следует отнести открытый вопрос об оптимизации выбранной модели под конкретные системы, учитывая, что данные, полученные от отдельных индивидуумов даже из одной статистической группы, могут существенно различаться. Второй проблемой является подбор параметров методики для

обеспечения относительной грубости по отношению к статистическим изменениям в обрабатываемых временных рядах. Чувствительность к шумам (высокочастотным), обусловленная высокой чувствительностью, не является, недостатком для данного метода в силу того, что исследуемые ряды зачастую приходится фильтровать низкочастотным или полосовым фильтром.

Таким образом, в этой статье были рассмотрены с критической точки зрения новые и вновь появляющиеся методы анализа низкочастотных ритмов в сердечно-сосудистой системе. Многие из этих методов широко распространены и признаны в силу своей простоты и удобства. Эффективность некоторых хорошо подтверждена теоретическими исследованиями на большом количестве эталонных модельных систем. Наиболее перспективные терапии включают в себя более сложный математический аппарат, иногда, к сожалению, приводящий к отказу от использования в силу недостаточной адаптации к непосредственному использованию в диагностической практике, например, в виде прикладного программного обеспечения либо устройства, способного произвести необходимые действия и предоставить информацию в удобном для исследователя виде. Каждый из методов обладает преимуществами и недостатками, для устранения которых требуется дальнейшее совершенствование математического и статического аппарата, поэтому компромиссным вариантом следует считать комплексный подход, включающий все доступные для исследователя методы и позволяющий получить наиболее полную информацию об исследуемой системе.

Конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке гранта фонда «УМНИК» № 6012ГУ2/2014.

Литература

1. Parin V.V., Baevsky R.M., Gazenko O.G. Heart and circulation under space conditions. *Cor et Vasa* 1965; (7): 165–184.
2. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва: Наука, 1984; 222 с.
3. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика* 2011; 19(3): 179–183.
4. Hughson R.L., Shoemaker J.K., Blaber A.P., et al. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *J Appl Physiol* 2012; 112(5): 719–727. (PMID: 22134699) (doi: 10.1152/jappphysiol.01196.2011)
5. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Posnenkova O.M. et al. Changes in the power of the low- and high-frequency bands of the heart rate variability spectrum in coronary heart disease patients with different severities of coronary atherosclerosis in the course of load tests. *Human Physiology* 2008; 34(3): 312–318. (doi: 10.1134/S0362119708030079)
6. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф. Вариабельность сердечного ритма и ее клиническое значение в определении риска послеоперационных осложнений. *Медицинские новости* 2005; (8): 84–92.
7. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии* 2009; 6(4): 21–32.
8. Billman G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013; 26(4): 1–5. (doi: 10.3389/fphys.2013.00026)
9. Sosnowski M., Korzeniowska B., Macfarlane P.W., et al. Relationship between R-R interval variation and left ventricular function in sinus rhythm and atrial fibrillation as estimated by means of heart rate variability fraction. *Cardiol J* 2011; 18(5): 538–545. (PMID: 21947990) (doi: 10.5603/CJ.2011.0010)
10. Liao B.Y., Yeh S.J., Chiu C.C. Using cross-correlation function to assess dynamic cerebral autoregulation in response to posture changes for stroke patients. *Computing in Cardiology* 2010; 37: 605–608.
11. Saboul D., Pialoux V., Hautier C. The breathing effect of the LF/HF ratio in the heart rate variability measurements of athletes. *Eur J Sport Sci* 2014; 14: S282–S288. (doi: 10.1080/17461391.2012.691116)
12. McCraty R., Atkinson M., Tomasino D., et al. The coherent heart: heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Rev* 2009; 5: 10–115.
13. Kitlas-Golińska A. Coherence function in biomedical signal processing: a short review of applications in neurology, cardiology and gynecology. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric* 2011; 25(38): 73–82.
14. Sauseng P., Klimesch W., Gruber W.R., et al. Cross-frequency phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. *NeuroImage* 2008; 40(1): 308–317. (PMID: 18178105) (doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.032)
15. Quiroga R.Q., Kraskov A., Kreuz T., et al. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E* 2002; 65: 041903–041914. (doi: 10.1103/PhysRevE.65.041903)
16. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Киселев А.Р. и др. Метод диагностики синхронизованности 0,1 Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в реальном времени. *Анналы аритмологии* 2014; 11(2): 129–136. (doi: 10.15275/annaritmol.2014.2.7)
17. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6(2): 328–338.
18. Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., et al. Phase and frequency locking of 0.1-hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. *Human Physiology* 2013; 39(4): 416–425. (doi: 10.1134/S0362119713010040)
19. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys Rev E* 2003; 68: 041913. (PMID: 14682979) (doi: 10.1103/PhysRevE.68.041913)
20. Kiselev A.R., Khorev V.S., Gridnev V.I., et al. Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Human Physiology* 2012; 38(3): 303–309. (doi: 10.1134/S0362119712020107)
21. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия* 2011; 17(4): 354–360.
22. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Коррекция вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией на основе комбинированной терапии атенололом и амлодипином. *Российский кардиологический журнал* 2012; (6): 66–71.
23. Kreuz T., Mormann F., Andrzejak R.G., et al. Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 2007; 225(1): 29–42. (doi: 10.1016/j.physd.2006.09.039)
24. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Bespyatov A.B., et al. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat

- time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons & Fractals* 2005; 23: 1429–1438. (doi: 10.1016/j.chaos.2004.06.041)
25. Granger C.W.J. Investigating causal relations by econometric models and crossspectral methods. *Econometrica* 1969; 37(3): 424–438. (doi: 10.2307/1912791)
26. Porta A., Castiglioni P., Di Rienzo M., et al. Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. *Philos Trans Royal Soc A Math Phys Eng Sci* 2013, 371: 20120161. (doi: 10.1098/rsta.2012.0161) (PMID: 23858489)
27. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., et al. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model. *J Neurosci Methods* 2014; 226: 33–41. (doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.01.028) (PMID: 24486875)
28. Смирнов Д.А., Карпеев И.А., Безручко Б.П. Выявление связи между осцилляторами по коротким временным рядам: условие применимости метода моделирования фазовой динамики. *Письма в ЖТФ* 2007, 33(4): 19–26.
- References**
1. Parin VV, Baevsky RM, Gazenko OG. Heart and circulation under space conditions. *Cor et Vasa* 1965; (7): 165–184.
2. Baevsky RM. Mathematical analysis of cardiac rhythm under stress. Moscow: Nauka, 1984; 222 p. Russian
3. Fleishman AN. Heart rate variability and slow hemodynamic oscillations: Nonlinear phenomena in clinical practice. *Izvestiya VUZ, Applied Nonlinear Dynamics* 2011; 19(3): 179–183. Russian
4. Hughson RL, Shoemaker JK, Blaber AP, et al. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *J Appl Physiol* 2012; 112(5): 719–727. (PMID: 22134699) (doi: 10.1152/jappphysiol.01196.2011)
5. Kiselev AR, Gridnev VI, Posnenkova OM, et al. Changes in the power of the low- and high-frequency bands of the heart rate variability spectrum in coronary heart disease patients with different severities of coronary atherosclerosis in the course of load tests. *Human Physiology* 2008; 34(3): 312–318. (doi: 10.1134/S0362119708030079)
6. Sidorenko GI, Komissarova SM, Zolotukhina SF. Heart rate variability and its clinical value for estimation of Postoperative Complications risk. *Meditsinskie Novosti* 2005; (8): 84–92. Russian
7. Bockeria LA, Bockeria OL, Volkovskaya IV. Cardiac rhythm variability: methods of measurement, interpretation, clinical use. *Annaly Aritmologii* 2009; 6(4): 21–32.
8. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013; 26(4): 1–5. (doi: 10.3389/fphys.2013.00026)
9. Sosnowski M, Korzeniowska B, Macfarlane PW, et al. Relationship between R-R interval variation and left ventricular function in sinus rhythm and atrial fibrillation as estimated by means of heart rate variability fraction. *Cardiol J* 2011; 18(5): 538–545. (PMID: 21947990) (doi: 10.5603/CJ.2011.0010)
10. Liau BY, Yeh SJ, Chiu CC. Using cross-correlation function to assess dynamic cerebral autoregulation in response to posture changes for stroke patients. *Computing in Cardiology* 2010; 37: 605–608.
11. Saboul D, Pialoux V, Hautier C. The breathing effect of the LF/HF ratio in the heart rate variability measurements of athletes. *Eur J Sport Sci* 2014; 14: S282–S288. (doi: 10.1080/17461391.2012.691116)
12. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, et al. The coherent heart: heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Rev* 2009; 5: 10–115.
13. Kitlas-Golińska A. Coherence function in biomedical signal processing: a short review of applications in neurology, cardiology and gynecology. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric* 2011; 25(38): 73–82.
14. Sauseng P, Klimesch W, Gruber WR, et al. Cross-frequency phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. *NeuroImage* 2008; 40(1): 308–317. (PMID: 18178105) (doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.032)
15. Quiroga RQ, Kraskov A, Kreuz T, et al. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E* 2002; 65: 041903–041914. (doi: 10.1103/PhysRevE.65.041903)
16. Borovkova EI, Karavaev AS, Kiselev AR, et al. Method for diagnostics of synchronization of 0.1 Hz rhythms of cardiovascular system autonomic regulation in real time. *Annaly Aritmologii* 2014; 11(2): 129–136. Russian (doi: 10.15275/annaritm.2014.2.7)
17. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Evaluation of five-year risk of lethal outcome and development of cardiovascular disorders in patients with acute myocardial infarction on basis of 0.1-Hz rhythms synchronization in cardiovascular system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2010; 6(2): 328–338. Russian
18. Karavaev AS, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. Phase and frequency locking of 0.1-hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. *Human Physiology* 2013; 39(4): 416–425. (doi: 10.1134/S0362119713010040)
19. Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Gridnev VI, et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys Rev E* 2003; 68: 041913. (PMID: 14682979) (doi: 10.1103/PhysRevE.68.041913)
20. Kiselev AR, Khorev VS, Gridnev VI, et al. Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Human Physiology* 2012; 38(3): 303–309. (doi: 10.1134/S0362119712020107)
21. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Individual approach to antihypertensive drug selection in hypertensive patients based on individual features of autonomic cardiovascular dysfunction. *Arterial Hypertension* 2011; 17(4): 354–360. Russian
22. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Combination therapy with atenolol and amlodipine and correction of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2012; (6): 66–71. Russian
23. Kreuz T, Mormann F, Andrzejak RG, et al. Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 2007; 225(1): 29–42. (doi: 10.1016/j.physd.2006.09.039)
24. Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Bespyatov AB, et al. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons & Fractals* 2005; 23: 1429–1438. (doi: 10.1016/j.chaos.2004.06.041)
25. Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and crossspectral methods. *Econometrica* 1969; 37(3): 424–438. (doi: 10.2307/1912791)
26. Porta A, Castiglioni P, Di Rienzo M, et al. Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. *Philos Trans Royal Soc A Math Phys Eng Sci* 2013, 371: 20120161. (doi: 10.1098/rsta.2012.0161) (PMID: 23858489)
27. Sysoeva MV, Sitnikova E, Sysoev IV, et al. Application of adaptive nonlinear Granger causality: disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model. *J Neurosci Methods* 2014; 226: 33–41. (doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.01.028) (PMID: 24486875)
28. Smirnov DA, Karpeev IA, Bezruchko BP. Detection of coupling between oscillators from their short time series. *Technical Physics Letters* 2007; 33(2): 147–150. (doi: 10.1134/S1063785007020162)

Информация об авторе:

Хорев Владимир Сергеевич – кандидат физико-математических наук, ассистент, кафедра математического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки РФ, г. Саратов, Россия.



Author:

Vladimir S. Khorev – PhD, Assistant Lecturer, Corporate Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia.