

Краткое сообщение

## Захват фаз колебаний хронотропной симпатической регуляции сердца и тонуса артерий в активном эксперименте на здоровых субъектах

Манафова Э.А.<sup>1</sup>, Вульф К.А.<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия<sup>2</sup> ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Изучается захват фаз подсистем регуляции сердечно-сосудистой системы в физиологических экспериментах с дыханием переменной частоты. Результаты анализа данных сопоставляются с результатами анализа сигналов эталонного автогенератора. Анализ осуществляется с использованием набора нескольких методов. Полученные результаты качественно близки для автогенератора и данных, записанных с испытуемых.

**Ключевые слова:** синхронизация, сигналы, фазовая синхронизация, вегетативная регуляция, генератор.

**Библиографическая ссылка:** Манафова Э.А., Вульф К.А. Захват фаз колебаний хронотропной симпатической регуляции сердца и тонуса артерий в активном эксперименте на здоровых субъектах. *Кардио-ИТ* 2017; 4(2): e0202.

Поступила в редакцию 20 марта 2017. Принята в печать 26 мая 2017.

© 2017, Манафова Э.А., Вульф К.А.

**Ответственный автор:** Манафова Эля Альбертовна. Адрес для переписки: Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 83, ул. Астраханская, г. Саратов, 410012, Россия.

Short report

## Capturing phases of oscillations of chronotropic sympathetic regulations of the heart and arterial tone in an active experiment on healthy subjects

Manafova E.A.<sup>1</sup>, Wulf K.A.<sup>2</sup><sup>1</sup> Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia<sup>2</sup> Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

### Abstract

The capture of phases of the subsystems of cardiovascular regulation in physiological experiments with respiration of variable frequency is studied. The results of data analysis are compared with the results of analysis of the signals of reference oscillator. The analysis is carried out using a set of several methods. The results obtained are qualitatively close to the self-oscillator and data recorded from the test subjects.

**Keywords:** synchronization, signals, phase synchronization, vegetative regulation, generator.

**Cite as** Manafova EA, Wulf KA. Capturing phases of oscillations of chronotropic sympathetic regulations of the heart and arterial tone in an active experiment on healthy subjects. *Cardio-IT* 2017; 4(2): e0202.

Received 20 March 2017. Accepted 26 May 2017.

© 2017, Manafova EA, Wulf KA.

**Corresponding author:** Elya Albertovna Manafova. Address: Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia.

### Введение

Внутреннее устройство систем живой природы известно лишь качественно, а имеющиеся модели достаточно грубы, поэтому для сравнения результатов часто используют радиофизические эксперименты. Типичным объектом для изучения работоспособности методов анализа сигналов систем реального мира являются радиофизические системы. С одной стороны их исследование позволяет провести полноценный натурный эксперимент, с другой стороны для этих систем обычно удается построить из первых принципов (законов Ома и Кирхгофа) хорошие математические модели и с высокой точностью задать их параметры. Исследование временных рядов реальных радиофизических генераторов с запаздывающей обратной связью (ГЗОС) занимает промежуточную сложность между исследованием численных

моделей радиофизических генераторов и практически важных систем живой природы. Изучение нелинейных динамических моделей радиофизических генераторов с запаздывающей обратной связью, которые в свою очередь являются более приближенными к реальным системам, позволяет существенно продвинуться в понимании сложной динамики многих практически важных систем живой природы.

В работе представлены результаты исследования синхронизации дыханием низкочастотного (НЧ) контура регуляции барорефлекторного контроля тонуса артериальных сосудов в активном эксперименте по экспериментальным временным рядам фотоплетизмограммы (ФПГ) и дыхания. Для этого были проведены экспериментальные исследования с физиологической пробой, в которой частота дыхания изменялась по известному закону. Предварительно методы

диагностики фазовой синхронизованности были применены к временным рядам колебаний напряжения на выходе радиотехнического генератора с запаздывающей обратной связью, структура которого близка к структуре исследуемых регуляторных систем [1].

## Материал и методы

### Методы

Диагностика синхронизации проводилась с помощью известных методов:

- построение диаграмм частотного захвата с помощью оценки в скользящих окнах спектров мощности [2];
- расчет в скользящих окнах численной меры синхронизованности – коэффициента фазовой когерентности [3];
- расчет и построение синхрограмм [4];
- анализ амплитудной динамики вейвлетных спектров мощности [5];
- анализ разностей фаз, вводимых с помощью непрерывного вейвлетного преобразования вдоль временного масштаба воздействующего сигнала с линейно меняющейся частотой [6];
- анализ приращения разности фаз, выделяемой с помощью Вейвлет преобразования на временном масштабе, соответствующем базовой частоте автономных колебаний исследуемой автоколебательной системы [6].

Выделение ритмов исследуемых систем и их мгновенных фаз осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями [7] и с использованием подходов, развиваемых в работах [2, 8, 9].

Для всех статистических тестов использовали уровень значимости  $p=0,05$  [10].

### Гибридный генератор с запаздывающей обратной связью

Одна из хорошо известных моделей контура регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы предложена в работе [1] и представляет собой автоколебательную систему с запаздывающей обратной связью.

В качестве передаточной функции нелинейного элемента ГЗОС нами было выбрано квадратичное преобразование. Параметры ГЗОС, используемые для генерации реализаций:  $RC=0,46$  мс,  $\epsilon_0=0,46$  мс,  $\tau_0=1,57$  мс.

Хаотический генератор в автономном режиме демонстрировал хаотические колебания с ярко выраженной базовой частотой 270 Гц и высоким шумовым пьедесталом, на фоне которого выделяются вторая и третья гармоники базовой частоты. После выхода цифро-аналогового преобразователя (ЦАП) и перед входом фильтра низких частот (ФНЧ) был введен внешний синхронизирующий сигнал  $y(t)$ . Внешнее воздействие изменялось по гармоническому закону с амплитудой  $A$ , частотой внешнего сигнала  $\omega_0=220$  Гц и управляющим напряжением  $x_w(t)$ , которое изменяется линейно от 0 до 1,6 В в течение 0,8 секунд, обеспечивая изменение частоты от 220 до 1000 Гц. Было проведено четыре эксперимента с различной амплитудой внешнего воздействия сигнала  $y(t)$ :  $A=0,5$ ,  $A=1,0$ ,  $A=1,5$ ,  $A=2,0$  В.

### Экспериментальные данные

У 25 добровольцев без признаков сердечной патологии осуществлялась одновременная регистрация сигналов ФПГ и дыхания в ходе функциональной пробы с дыханием линейно меняющимся по частоте от 0,05 Гц до 0,25 Гц в течение 25 минут. Специально разработанное программное обеспечение

обеспечивало генерацию звуковых сигналов, частота следования которых нарастала по линейному закону. По каждому звуковому сигналу испытуемый осуществлял форсированный вдох, выдох осуществлялся произвольно.

Регистрация сигналов 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» (Медиком-МТД, Таганрог, Россия).

Для выделения колебаний, отражающих активность исследуемых регуляторных подсистем, временные реализации ФПГ были отфильтрованы в полосе 0,05-0,25 Гц (для построения синхрограмм, ширина полосы фильтрации была уменьшена до 0,07-0,13 Гц). Далее реализации ФПГ были перебраны до частоты дискретизации 5 Гц.

### Результаты и обсуждение

Методы диагностики фазовой синхронизованности применены к временным рядам колебаний напряжения на выходе генератора, находящегося под воздействием сигнала с линейно изменяющейся частотой, к 0,1 Гц колебаниям ФПГ и к дыханию.

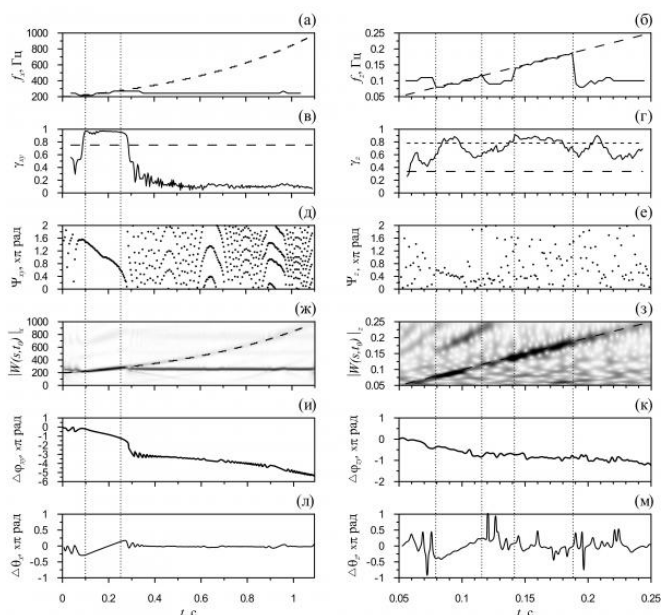
Результаты диагностики фазового и частотного захвата временных рядов колебаний напряжения на выходе генератора с запаздывающей обратной связью, возбуждаемого внешним сигналом с амплитудой 1,5 В, представлены на *рисунке 1* (левый столбец). Границы интервалов фазовой синхронизации 1:1, идентифицируемые с помощью всех методов, близки и отмечены на *рисунке 1* (левый столбец) точечными вертикальными линиями.

Для различных амплитуд внешнего воздействия показано, что все методы позволяют отчетливо диагностировать режимы синхронизации 1:1 автоколебаний генератора внешним сигналом и количественно определить их границы. На *рисунке 2* приведен клюв синхронизации ГЗОС для различных амплитуд воздействующего сигнала. Все методы демонстрируют, что с ростом амплитуды внешнего воздействия область частотной синхронизации расширяется, что соответствует известному эффекту расширения области синхронизации автоколебаний с увеличением интенсивности воздействия.

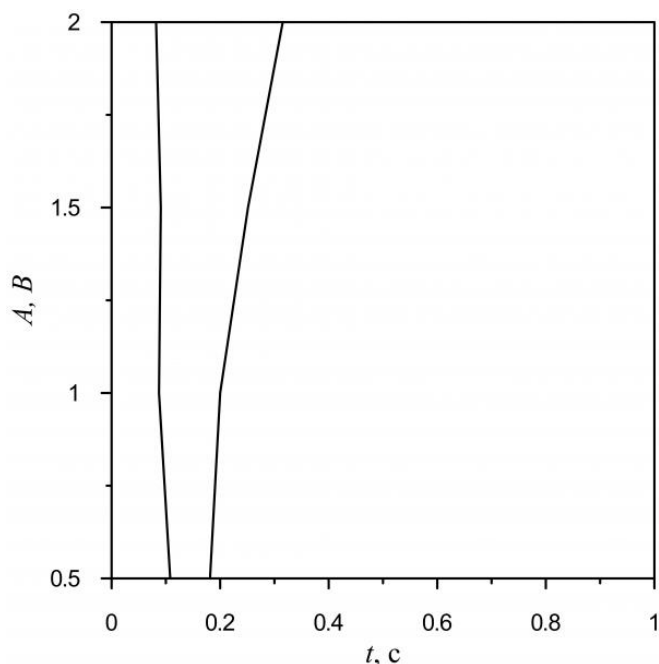
Результаты диагностики фазового и частотного захвата временных рядов, зарегистрированных в активном эксперименте для испытуемого А, представлены на *рисунке 1* (правый столбец). Границы интервалов фазовой синхронизации 1:1 отмечены на *рисунке 1* (правый столбец) точечными вертикальными линиями.

В ходе проведенных исследований оказалось, что в ряде случаев используемые методы диагностики демонстрируют количественно разные результаты. Это можно объяснить сложностью динамики исследуемых систем и особенностями работы используемых методов с сигналами конкретных систем биологической природы.

Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что за время проведения эксперимента, используемые методы выявляют длительные участки захвата фаз и частот колебаний. Вместе с тем, например, высокие значимые значения коэффициента  $\gamma$  на некоторых временных интервалах могут быть обусловлены наличием сильной связи между воздействующей системой и неавтономным генератором, не приводящей, однако, к захвату фаз и частот. В ряде случаев наблюдались признаки линейного смешивания сигналов в измерительном канале – просачивания.



**Рисунок 1.** Результаты диагностики синхронизованности колебаний напряжения на выходе ГЗОС (левый столбец) и испытуемого А (правый столбец). (а, б) – диаграммы частотного захвата. Значения, лежащие вблизи пунктирной линии, соответствуют синхронному поведению. (в, г) – значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Короткий пунктир отмечает полный 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой гипотезы о несвязанных системах. Значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0.95 указывают на наличие значимой синхронизации; (д, е) – синхрограммы; (ж, з) – вейвлетные спектры Морле; (и, к) – динамика разности фаз на временных масштабах, соответствующих частоте дыхания; (л, м) – приращение разности фаз. Точечными вертикальными пунктирными линиями отмечены усредненные границы частотного и фазового захвата.



**Рисунок 2.** Границы клюва синхронизации, измеренные в ходе обработки временных рядов колебаний напряжения на выходе ГЗОС, возбуждаемого внешним сигналом с частотой, изменяющейся по нелинейному закону для амплитуд внешнего воздействия 0.5 В, 1 В, 1.5 В и 2.0 В.

Количественный анализ результатов включал исследование длительностей интервалов, на которых был диагностирован захват фаз и частот методами диаграмм частотного захвата и оценкой коэффициента фазовой когерентности  $\gamma$ , остальные методы использовались для качественного сопоставления результатов. С помощью построения диаграмм была диагностирована длительность участков частотного захвата от 10 до 480 секунд, в среднем –  $266 \pm 101$  секунд. Для записей, демонстрирующих значимые  $\gamma$ , суммарная длительность интервалов фазового захвата сигнала ФПГ – от 20 до 840 секунд, в среднем  $421 \pm 223$  секунды, при этом максимальная длительность непрерывного интервала фазового захвата составила 840 секунд.

Полученные результаты качественно соответствуют известным результатам, наблюдаемым при исследовании синхронизации по записям здоровых испытуемых и больных, страдающих заболеваниями сердца и сосудов [11-13].

Анализируемые сигналы сложных систем биологической природы являются существенно нестационарными, широкополосными и принципиально подвержены шумам и искажениям в канале измерения. Имеющаяся априорная информация об устройстве и особенностях динамики исследуемых систем не является полной и допускает различные трактовки и альтернативные модельные представления. В связи с этим результаты, полученные в ходе проведенных экспериментальных исследований, не позволяют получить такого хорошего количественного соответствия, которое продемонстрировали результаты радиофизических экспериментов. Однако использование комбинации нескольких известных методов анализа и статистическая обработка данных позволяют сделать достоверный вывод о факте захвата сигналом дыхания частоты и фазы сигнала системы барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов.

### Заключение

В радиофизическом эксперименте при анализе реализаций неавтономного генератора с запаздывающей обратной связью, имеющего схожую структуру с системой барорефлекторного контроля среднего артериального давления, показана возможность определить с помощью используемых методов анализа границы клюва синхронизации при воздействии на генератор сигналом линейно модулированным по частоте.

В ходе анализа таких экспериментальных сигналов впервые выявлены длительные интервалы захвата сигналом дыхания частоты и фазы сигналов системы барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, выделяемых из пальцевой ФПГ у здоровых людей. Длительность таких интервалов составила от 20 до 840 секунд (среднее значение и стандартное отклонение:  $428 \pm 193$  секунд).

### Конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-3318.2017.7.

### Литература

1. Ringwood J., Mangourova V., Guild S.-J., Malpas S. A nonlinear model for vasoconstriction. In: Modelling and Control in Biomedical Systems. D.D. Feng, J. Zaytoon, eds. Elsevier, 2006: 369-374.
2. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др. Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в

- вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме. *Кардио-ИТ* 2016; 3(1): e0101. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2016.0101>.
- Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
  - Wu MC, Hu CK. Empirical mode decomposition and synchrogram approach to cardiorespiratory synchronization. *Physical Review E* 2006; 73: 051917. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.051917>.
  - Караваяев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И. 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): 105-111. <http://dx.doi.org/10.7868/S0131164613010049>.
  - Короновский А.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Храмов А.Е. Диагностика синхронизации автоколебательных систем при изменении частоты внешнего воздействия с использованием вейвлетного анализа. *Радиотехника и электроника* 2007; 52(5): 581-592. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9550816>.
  - Gabor D. Theory of communication. Part 1: The analysis of information. *Journal of the Institution of Electrical Engineers – Part III: Radio and Communication Engineering* 1946; 93(26): 429-441. <https://doi.org/10.1049/ji-3-2.1946.0074>.
  - Безручко Б.П., Гриднев В.И., Караваяев А.С. и др. Методика исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0.1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика* 2009; 17(6): 44-56. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13022211>.
  - Боровкова Е.И., Караваяев 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. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2014.2.7>.
  - Chan K.-S., Tong H. Chaos: a statistical perspective. New York, USA: Springer-Verlag, 2013; 300 p. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-3464-5>.
  - Киселев А.Р., Беспятов А.Б., Посненкова О.М. и др. Внутренняя синхронизация основных 0,1 Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. *Физиология человека* 2007; 33(2): 69-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1748699>.
  - Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваяев 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. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15279658>.
  - Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваяев 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. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17023979>.
  - Karavaev AS, Borovkova EI, Bezruchko BP, 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. <http://dx.doi.org/10.1134/S0362119713010040>.
  - Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Hramov AE. Diagnostics of the synchronization of self-oscillatory systems by an external force with varying frequency with the use of wavelet analysis. *Journal of Communications Technology and Electronics* 2007; 52(5): 544-554. <http://dx.doi.org/10.1134/S1064226907050087>.
  - Gabor D. Theory of communication. Part 1: The analysis of information. *Journal of the Institution of Electrical Engineers – Part III: Radio and Communication Engineering* 1946; 93(26): 429-441. <https://doi.org/10.1049/ji-3-2.1946.0074>.
  - Bezruchko BP, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Technique of investigation of synchronization between oscillatory processes with the frequency of 0.1 Hz in the human cardiovascular system. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Prikladnaya Nelineynaya Dinamika* 2009; 17(6): 44-56. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13022211>.
  - 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. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2014.2.7>.
  - Chan K-S, Tong H. Chaos: a statistical perspective. New York, USA: Springer-Verlag, 2013; 300 p. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-3464-5>.
  - Kiselev AR, Bespyatov AB, Posnenkova OM, et al. Internal synchronization of the main 0.1-Hz rhythms in the autonomic control of the cardiovascular system. *Human Physiology* 2007; 33(2): 188-193. <http://dx.doi.org/10.1134/S0362119707020089>.
  - 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 J Med Sci Res* 2010; 6(2): 328-338. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15279658>.
  - 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. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17023979>.
- 
- Информация об авторах:**  
**Манаfoва Эля Альбертовна** – студент бакалавриата, кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.  
**Вульф Кристина Александровна** – аспирант, Отделение хирургического лечения интерактивной патологии, ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-8732-6721>.
- Authors:**  
**Elya A. Manafova** – BS student, Department of Dynamic Modeling and Biomedical Engineering, Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia.  
**Kristina A. Vulf** – MD, PhD student, Department of Surgical Treatment for Interactive Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-8732-6721>.
- 
- References**
- Ringwood J, Mangourova V, Guild S-J, Malpas S. A nonlinear model for vasoconstriction. In: *Modelling and Control in Biomedical Systems*. D.D. Feng, J. Zaytoon, eds. Elsevier, 2006: 369-374.
  - Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, et al. Method of assessment of synchronization between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmogram. *Cardio-IT* 2016; 3(1): e0101. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2016.0101>.
  - Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
  - Wu MC, Hu CK. Empirical mode decomposition and synchrogram approach to cardiorespiratory synchronization. *Physical Review E* 2006; 73: 051917. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.051917>.