

Федеральный исследовательский центр  
Институт прикладной физики  
Российской академии наук

# **НЕЛИНЕЙНЫЕ ВОЛНЫ' 2018**

Нижний Новгород  
ИПФ РАН  
2019

УДК 534.222.2  
ББК 22.312я4  
Н49

Издано по решению редакционно-издательского совета  
ФИЦ Институт прикладной физики РАН

Ответственные редакторы:

академик РАН *А. Г. Литвак*,  
доктор физико-математических наук *А. В. Слюняев*

Организационно-финансовая поддержка:

- Федеральное агентство научных организаций;
- Президиум Российской академии наук;
- Российский фонд фундаментальных исследований  
(гранты № 18-02-20012, 18-02-20013, 18-05-20005);
- ЗАО «Научно-производственное предприятие «ГИКОМ».

**Нелинейные волны' 2018** / Федер. исслед. центр при-  
клад. физики РАН ; отв. ред. А. Г. Литвак, А. В. Слюняев. — Ниж-  
ний Новгород : ИПФ РАН, 2019. — 272 с. + [8] с. илл.

**ISBN 978-5-8048-0092-6**

В сборник включены статьи, написанные по материалам лекций, прочитанных на XVIII школе по нелинейным волнам (Нижний Новгород, февраль — март 2018 г.). В работах обсуждаются разнообразные аспекты нелинейной науки, включая использование источников электромагнитного излучения в новых приложениях, вопросы взаимодействия, переноса, эволюции волн и волновых структур, процессы на границе океана и атмосферы, возможности реконструкции сложных нелинейных процессов в геофизике и биологии.

Книга рассчитана на специалистов, занимающихся изучением нелинейных явлений, а также на аспирантов и студентов соответствующих специальностей.

УДК 534.222.2  
ББК 22.312я4

**ISBN 978-5-8048-0092-6**

© ФИЦ Институт прикладной физики РАН, 2019

УДК 530.182+004.942+612.181

## **СИНХРОНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

*A. C. Караваев<sup>1,2</sup>, Е. И. Боровкова<sup>1,2</sup>, А. Е. Руннова<sup>3</sup>, А. Р. Киселев<sup>1,4</sup>,  
М. О. Журавлев<sup>1</sup>, В. И. Пономаренко<sup>1,2</sup>, М. Д. Прохоров<sup>2</sup>, А. Е. Храмов<sup>3</sup>,  
А. А. Короновский<sup>1</sup>, Б. П. Безручко<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
им. Н. Г. Чернышевского

<sup>2</sup> Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН

<sup>3</sup> Саратовский государственный технический университет им. Ю. А. Гагарина

<sup>4</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

В статье представлены результаты экспериментального исследования и математического моделирования взаимодействия функциональных систем организма. В экспериментах с дыханием, частота которого изменяется по известному закону, на основе анализа сигналов электрокардиограмм, фотоплетизмограмм и скальповых электроэнцефалограмм рассматривается синхронизация контуров регуляции кровообращения. Учет особенностей временных реализаций реальных процессов лег в основу предложенной математической модели сердечно-сосудистой системы.

### **Введение**

Исследования сложных многокомпонентных систем реального мира, как правило, сопровождаются последовательным совершенствованием модельных представлений, с позиций которых рассматривается объект. Стартуя от качественных структурных схем, по мере получения новых знаний модели развиваются, усложняются, формализуются, претендую не только на качественное, но и на количественное описание наблюдаемых явлений. При этом эксперимент и моделирование дополняют и направляют друг друга — математическая модель, реконструируемая по временными рядам наблюдаемых, предлагает прогноз поведения объекта и выбор тактики эксперимента [1], а временные реализации динамических переменных адекватной модели выступают в роли заменителя величин, недоступных непосредственному экспериментальному наблюдению (скрытых переменных). Количественное сопоставление динамики моделей и моделируемых объектов позволяет уточнить структуру и параметры модельных уравнений объекта или указывает на необходимость модернизации представлений об устройстве и особенностях функционирования исследуемой системы [2].

Человеческий организм — это сложнейший ансамбль взаимодействующих нелинейных элементов, обменивающихся с окружающим миром веществом, энергией и информацией. В терминах радиофизики и нелинейной динамики он представляет собой открытую существенно нелинейную пространственно распределенную динамическую систему с высокой размерностью, возможности объективного изучения устройства отдельных элементов которой и связей между ними крайне ограничены. Большая часть динамических переменных является скрытой и недоступной непосредственному наблюдению в эксперименте [3]. Каждый шаг в понимании особенностей устройства и функционирования элементов организма потенциально полезен для совершенствования диагностических и лечебных методик.

Последние десятилетия ведущие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста, в развитых странах мира занимают заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) [4]. Эффективными направлениями снижения уровня смертности и уменьшения тяжести последствий от заболеваний ССС считаются развитие и внедрение методов экспресс-диагностики патологических изменений в амбулаторных и домашних условиях и персонализация терапии выявленных патологий [5]. Но большинство современных подходов медицинской диагностики опирается на выявление уже произошедших патологических изменений, которые обнаруживаются с помощью дорогостоящих инструментальных методов, требующих привлечения к проведению исследования высококвалифицированного медицинского персонала: различных видов ультразвуковой и рентген-диагностики, магниторезонансной томографии и других. Перспективным направлением ранней экспресс-диагностики является анализ функциональных нарушений работы организма, одним из чувствительных признаков возникновения которых являются изменения динамики элементов регуляции кровообращения [6, 7]. Согласно современным представлениям функциональные нарушения часто предшествуют патологическим поражениям органов, являясь их причиной или ранним предвестником [7, 8]. Оперативное выявление функциональных нарушений организма доступными не только клиническому специалисту методами требует развития специализированных подходов, в том числе внедрения знаний и разработок современной радиофизики и нелинейной динамики.

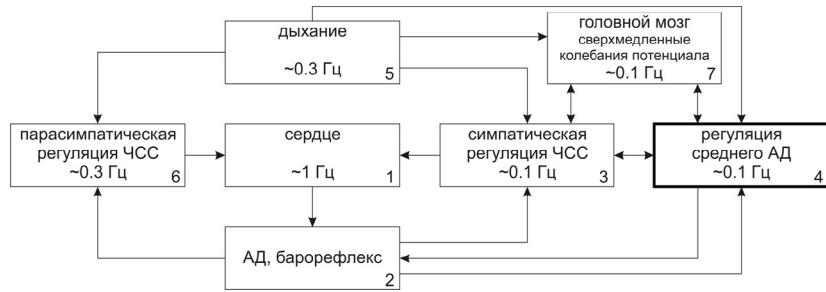
До последнего времени фактически единственным методом анализа состояния контуров регуляции кровообращения являлись методы, основанные на спектральном и статистическом анализе сигнала вариабельности сердечного ритма (характерной для здоровых людей изменчивости длительности интервалов между последовательными сердечными сокращениями). Эти подходы были предложены Р. М. Баевским и В. В. Пари-

ным в середине XX века и стали результатом развития космической медицины [6]. Методы показали свою эффективность в биофизических исследованиях, решении фундаментальных задач физиологии, в медицинской диагностике и терапии патологий сердечно-сосудистой системы и других систем организма [7]. В основе этих методов лежит расчет средней мощности колебаний контуров регуляции сердечного ритма, оцениваемой с помощью спектрального анализа. В последние годы появились методы, позволяющие получать важную дополнительную информацию о работе этих контуров. В частности, нами было предложено выявлять и количественно характеризовать фазовую синхронизацию между ними [9, 10], в том числе при воздействии дыхания, частоту которого испытуемый задает во время активных экспериментов по известному закону [9, 11]. Развитие на основе таких подходов диагностических методов стало возможным благодаря полученным знаниям о характере динамики исследуемых контуров регуляции и разработке специализированных методов анализа экспериментальных данных, максимально учитывающих априорную информацию об исследуемых системах [9, 12].

В данной статье представлены результаты экспериментального исследования и математического моделирования синхронизации элементов регуляции кровообращения [13]. Результаты были получены нашим научным коллективом, включающим физиков и коллег-кардиологов, в ходе многолетних совместных исследований. На наш взгляд, эти результаты позволили сделать определенный шаг в изучении ССС.

## 1. Объект исследования

Объектом исследования является ССС человека. С точки зрения решаемых задач исследуемый объект описывается структурной схемой, представленной на рис. 1. Сердце сокращается благодаря автоколебательным свойствам специализированных клеток — пейсмейкеров. Изолированное (от нервов) сердце демонстрирует почти периодические колебания с характерной частотой около 1 Гц. Однако нормальное функционирование организма требует гибкой регуляции кровоснабжения различных органов при изменении уровня физической и умственной нагрузки. Для этого частота сердечных сокращений (ЧСС) и тонус гладких мышц — вазомоторов, расположенных в стенках артериальных сосудов, непрерывно регулируются. Такую регуляцию обеспечивает вегетативная (автономная) нервная система в виде симпатического (блок 3, 4 на рис. 1) и парасимпатического (6 на рис. 1) отделов. Каждый из этих отделов представлен различными нервными волокнами и управляющими центрами, расположенными в головном мозге. Активность элементов симпатического отдела проявляется в сигналах ССС на характерных частотах около 0,1 Гц, парасимпатического — около 0,3 Гц (см. рис. 1).



**Рис. 1.** Структурная схема ССС.  
В блоках приведены характерные частоты основных процессов

Сформированное в результате работы сердца артериальное давление (АД) воздействует на артериальные барорецепторы — чувствительные клетки, расположенные в стенках сосудов и «измеряющие» АД (2 на рис. 1). Барорецепторы посыпают по нервным волокнам сигналы, передавая информацию об уровне АД контуру парасимпатической регуляции ЧСС (6 на рис. 1), контуру симпатической регуляции ЧСС (3 на рис. 1) и контуру симпатической регуляции тонуса артериальных сосудов, который обеспечивает регуляцию среднего уровня АД (4 на рис. 1). Существенное влияние на функционирование контуров регуляции (3, 4 и 6 на рис. 1) оказывает процесс дыхания, имеющий в покое характерную частоту около 0,3 Гц. Контуры регуляции находятся во взаимодействии с регуляторными центрами, расположенными в головном мозге, их активность проявляется в сигналах электроэнцефалограммы на характерных частотах около 0,1 Гц (7 на рис. 1).

Экспериментальные исследования, представленные в статье, концентрируются преимущественно на изучении особенностей динамики контуров регуляции ЧСС и среднего АД (блоки 3 и 4 на рис. 1).

## 2. Синхронизация контуров регуляции кровообращения дыханием

При исследовании связанности и синхронизованности элементов сложных систем в условиях недостатка априорной информации об их устройстве и организации взаимодействия элементов постановка активных экспериментов с воздействием на исследуемую систему внешним сигналом, параметры которого изменяются по известному закону, позволяет существенно повысить достоверность исследований [14]. При изучении динамики контуров регуляции ЧСС и среднего АД, демонстрирующих у людей характерные частоты колебаний около 0,1 Гц, в качестве такого известного внешнего воздействия может использоваться сигнал дыхания, частота которого изменяется во время эксперимента в пределах 0,1 Гц [15].

## **2.1. Организация экспериментальных исследований**

В исследовании были зарегистрированы сигналы 25 практически здоровых лиц (6 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 18 до 32 лет. Средний возраст составил 22 года.

У всех испытуемых проводилась одновременная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), записи дыхания с помощью термисторного ороназального датчика и фотоплетизмограммы (ФПГ). ФПГ представляла собой сигнал кровенаполнения сосудов конечностей, записываемый с пальца оптическим датчиком в инфракрасном диапазоне (датчик включал светодиод и фототранзистор, регистрирующий интенсивность света, прошедшего через ткани пальца). Использовался многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03», модель 10, с комплексом стандартных датчиков (НПКФ «Медиком-МТД», Россия). Эксперимент проводился с линейно меняющимся по частоте дыханием от 0,05 до 0,25 Гц в течение 25 минут в положении сидя. Моменты, в которые испытуемый должен был делать вдох, обозначались звуковыми сигналами, инициируемыми с линейно нарастающей в указанном диапазоне частотой специальной компьютерной программой. Выдох осуществлялся испытуемым произвольно.

Регистрация сигналов ЭКГ, ФПГ и дыхания производилась с частотой дискретизации 250 Гц при 14-разрядном разрешении.

Из ЭКГ предварительно выделялась последовательность R-R-интервалов — кардиоинтервалограмма — последовательность длительностей интервалов между сердечными сокращениями. Из-за непостоянства частоты сердцебиения значения в ряде R-R-интервалов расположены неэквидistantно (на различных расстояниях во времени). Для преобразования полученного неэквидistantного ряда в эквидistantный осуществлялась его интерполяция кубическими сплайнами и перевыборка значений через равные промежутки времени с частотой 5 Гц в соответствии с рекомендациями, приведенными в работах [15, 16]. Колебания, отражающие активность исследуемых регуляторных подсистем, выделялись из сигналов эквидistantной кардиоинтервалограммы и ФПГ, регистрируемых одновременно с сигналом дыхания. Для этого временные реализации (оцифрованные сигналы) фильтровались в полосе 0,05—0,25 Гц, что позволяло выделить из экспериментальных данных составляющие, связанные с активностью анализируемых контуров регуляции [17]. Реализация ФПГ перевыбиралась до частоты дискретизации 5 Гц.

## **2.2. Методы анализа синхронизации**

В настоящее время известен целый ряд методов диагностики фазового и частотного захвата, которые успешно применялись в том числе для анализа сигналов биологической природы. Однако так как анализируются

нелинейные зашумленные и сильно нестационарные сигналы, т. е. сигналы, статистические свойства которых (в частности, основная частота сигнала дыхания) достаточно быстро меняются во времени, то требуется особо аккуратное применение специализированных методов анализа. Для повышения достоверности параллельно использовались несколько подходов:

- диаграмма частотного захвата — зависимость положения основной частотной составляющей сигналов контуров регуляции от основной частоты дыхания; рассчитывается с помощью построения скелетонов вейвлет-преобразования с вейвлетом Морле [16, 18];
- расчет и построение синхограмм  $\Psi$ : откладывают значения свернутой фазы одного процесса в моменты времени, когда свернутая фаза второго процесса принимает фиксированное значение [19];
- расчет в скользящих окнах предложенной в исследовании [20] численной меры синхронизованности — коэффициента фазовой когерентности  $\gamma$ : амплитуды первой фурье-моды распределения свернутой разности мгновенных фаз. Данная методика сопровождалась оценкой статистической значимости с помощью суррогатных данных.

Статистическая значимость определялась с помощью генерации ансамбля суррогатных данных с тестированием нулевой статистической гипотезы о несвязанных процессах авторегрессии. Для этого генерировался ансамбль суррогатных данных, сохраняющих периодограммы сигналов, но разрушающих связи между сигналами — суррогаты AAFT (Amplitude Adjusted Fourier Transform) [21].

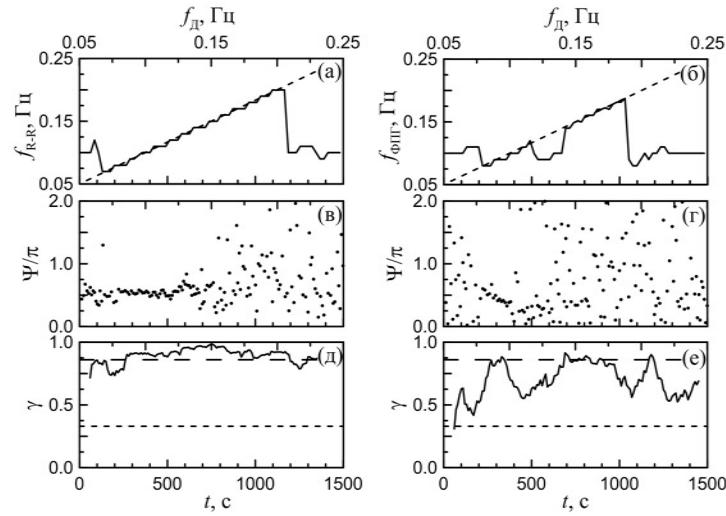
Для последних двух методик необходимо выделение из экспериментальных сигналов их мгновенных фаз. Целесообразность перехода к анализу мгновенных фаз была показана ранее в целом ряде работ при анализе в том числе данных биологической природы [14], так как мгновенная фаза более чувствительна к внешнему воздействию, чем амплитуда. В данной задаче выделение из экспериментальных сигналов рядов мгновенных фаз осуществлялось с помощью преобразования Гильберта — широкополосного фазовращателя на  $-\pi/2$  [9, 14]. По определению, мгновенная фаза непрерывно нарастает во времени, увеличиваясь на  $2\pi$  за мгновенный период. Для построения синхограмм и расчета коэффициента фазовой когерентности удобнее использовать свернутые мгновенные фазы (взятые по модулю  $2\pi$ ).

### 2.3. Анализ синхронизации контуров регуляции кровообращения

Особенности индивидуальной и совместной динамики исследуемых контуров регуляции до сих пор являются предметом дискуссии. Автоколебательный характер контура регуляции среднего АД (блок 4 на рис. 1) отмечался многими исследователями [22]. При этом ряд работ предлагает активность контура регуляции ЧСС (блок 3 на рис. 1) рассматривать в ка-

честве пассивного отклика на воздействие контура регуляции среднего АД [23]. Вместе с тем в ряде исследований получены свидетельства об автоколебательном характере колебаний обоих контуров [24]. В данном разделе синхронизация каждого из этих двух исследуемых контуров сигналом дыхания используется в качестве инструмента изучения характера динамики контуров.

На рис. 2 представлены типичные результаты диагностики синхронизованности для одного из испытуемых с помощью методов, рассмотренных в разделе 2.2. Левый столбец иллюстрирует результаты применения трех методов диагностики синхронизованности для сигнала кардиоинтервалограммы, правый — для ФПГ. Из представленных на рисунке графиков



**Рис. 2.** Результаты диагностики синхронизированности в ходе обработки записей испытуемого № 1, демонстрирующие более широкий интервал синхронизации контура регуляции ЧСС, чем контура регуляции среднего АД: *a, б* — диаграммы частотного захвата дыханием кардиоинтервалограммы и ФПГ соответственно;  $f_d$  — основная частота в спектре сигнала дыхания;  $f_{R-R}$  — основная частота в спектре кардиоинтервалограммы;  $f_{ФПГ}$  — основная частота в спектре фотоплетизмограммы (значения, лежащие вблизи биссектрисы (отмечена пунктиром), соответствуют синхронному поведению); *в, г* — синхрограммы, построенные для тех же сигналов; *д, е* — значения коэффициента фазовой когерентности, рассчитанного в скользящих окнах. Короткий пунктир отмечает критический 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой гипотезы о несвязанных процессах авторегрессии. Длинный пунктир отмечает критический 95%-й уровень значимости, рассчитанный при проверке нулевой гипотезы о несинхронизованных системах; таким образом, значения, превышающие эту линию, с вероятностью 0,95 указывают на наличие значимой синхронизации

хорошо видно, что все используемые методы уверенно диагностируют длительные участки фазового и частотного захвата дыханием 0,1 Гц ритмов исследуемых контуров. При этом длительность интервала синхронизации в кардиоинтервалограмме составляет порядка 1000 с (при диагностике с помощью спектрального оценивания и расчета коэффициента фазовой когерентности — рис. 2, *a*, *d*), а суммарная длина интервалов синхронизации в ФПГ примерно вдвое меньше (рис. 2, *b*, *e*). Качественный анализ синхограмм (рис. 2, *c*, *f*) подтверждает эти выводы.

В 10 экспериментах в сигнале контура регуляции ЧСС были выявлены значимо более широкие интервалы синхронизации, чем в контуре регуляции среднего АД, в 6 экспериментах наблюдались противоположные результаты, в 9 случаях значимо различить длительности интервалов синхронизации не удалось [11].

Таким образом, можно сделать вывод в пользу гипотезы об автоколебательном характере обоих исследуемых контуров регуляции и подтвердить известные экспериментальные результаты [24].

### **3. Синхронизация низкочастотных ритмов электроэнцефалограмм**

Упоминания о наблюдениях медленных колебаний электрических потенциалов (ритмы с периодом более 1 с), регистрируемых на поверхности головы, встречаются уже в работах изобретателя электроэнцефалографии Ханса Бергера [25]. Однако на протяжении многих лет основное внимание исследователей привлекал прежде всего анализ более высокочастотных ритмов (тета, альфа, гамма и бета) в электроэнцефалограммах (ЭЭГ). Вместе с тем целый ряд исследователей отмечают важность изучения колебаний дельта-диапазона частот (0—4 Гц) в ЭЭГ при диагностике патологий головного мозга, исследовании патологических поведенческих реакций, развитии фундаментальных представлений об организации автономной нервной системы [26, 27].

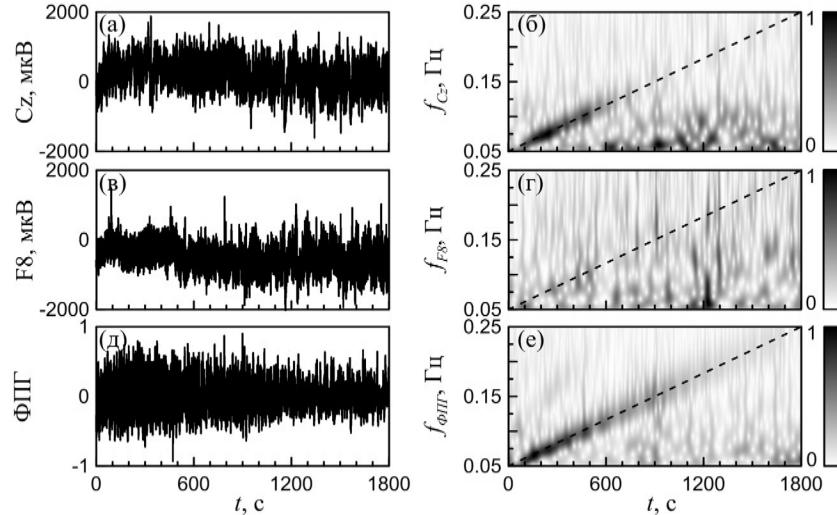
Ряд работ свидетельствует, что сверхмедленные колебания потенциала (СМКП) ЭЭГ — составляющие с частотами ниже 0,5 Гц — являются отражением активности центров регуляции кровообращения (блок 7 на рис. 1) [26, 27]. Несмотря на важность проблемы, до последнего времени не удавалось продвинуться в исследованиях особенностей динамики центров регуляции кровообращения, расположенных в головном мозге, а бодрствующие здоровые люди практически не изучались [27]. Наиболее успешные результаты получены в [28] благодаря применению нелинейных методов анализа многоканальных записей анестезированных собак.

Ниже представлены полученные нами результаты исследования явлений захвата частот и фаз слабо изученных СМКП ЭЭГ при воздействии

дыхания, частота которого менялась так же, как и в экспериментах, рассмотренных в разделе 2.3.

**Экспериментальные данные.** В исследованиях принимали участие 10 здоровых мужчин (в возрасте 18—32 года). У всех испытуемых, кроме сигналов дыхания, ЭКГ и ФПГ, регистрировалась поверхностная 19-электродная ЭЭГ с расстановкой электродов в соответствии со стандартной схемой «10—20». В остальном схема эксперимента была аналогична схеме исследования, описанного в разделе 2.2.

**Эксперименты с дыханием с линейно нарастающей частотой.** Типичные записи нескольких каналов ЭЭГ, ФПГ и их вейвлет-спектры представлены на рис. 3. Пунктирная линия на вейвлет-спектрах (рис. 3, б, г, е) соответствует закону изменения частоты процесса дыхания. Из рисунка видно, что основные частоты сигналов электроэнцефалографического

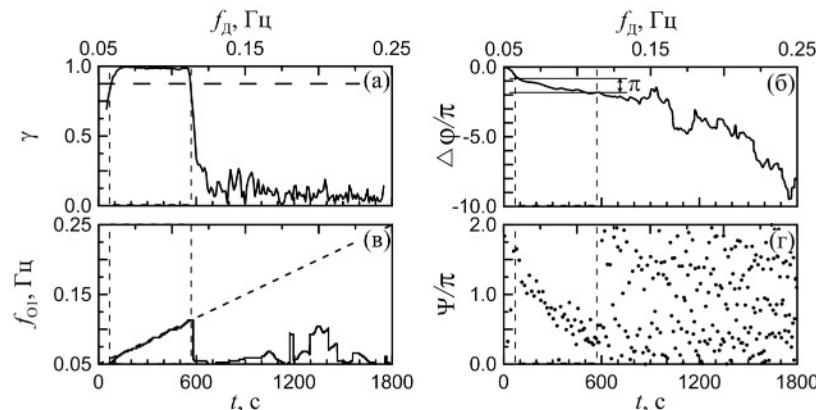


**Рис. 3.** Примеры записей отведений ЭЭГ и ФПГ и их вейвлет-спектров для испытуемого № 1. Временные реализации сигналов: а — отведение Cz, в — отведение F8, д — ФПГ (в условных единицах). Нормированные на максимальное значение вейвлет-спектры сигналов: б — отведение Cz, г — отведение F8, е — ФПГ. Диагональной пунктирной линией на вейвлет-спектрах отмечена зависимость частоты сигнала дыхания от времени

затылочного отведения Cz и ФПГ следуют за частотой внешнего сигнала в некотором интервале частот около характерной частоты контуров регуляции деятельности ССС (около 0,1 Гц), а затем наблюдается скачкообразное изменение основной частоты анализируемых сигналов. Такая картина типична для генераторов, находящихся под внешним воздействием, часто-

та которого нарастает, позволяя наблюдать режим захвата частот колебаний, а затем скачкообразный срыв синхронизации после выхода частоты воздействующего сигнала за границы клюва синхронизации. Для испытуемого № 1 признаков захвата частот колебаний в лобном отведении ЭЭГ F8 по вейвлет-спектрам не наблюдается.

В ходе проведенного исследования всех испытуемых был выполнен попарный анализ сигналов для выявления синхронизации между процессом дыхания и отведениями ЭЭГ, а также процессом дыхания и сигналом ФПГ с помощью описанных в разделе 2.2 методов. Кроме них, использовался специализированный метод детекции фазовой синхронизации в условиях воздействия сигнала изменяющейся частоты, основанный на анализе поведения мгновенных фаз колебаний, выделенных с помощью вейвлета, масштабный коэффициент которого (имеющий смысл центральной частоты полосы пропускания полосового фильтра) следовал за частотой изменения воздействующего сигнала [18].



**Рис. 4.** Результаты анализа захвата фаз и частот колебаний СМКП отведения О1 испытуемого № 5 сигналом дыхания с линейно нарастающей во времени частотой: *a* — коэффициент фазовой когерентности (горизонтальная пунктирная линия — 95%-ный критический уровень); *б* — разность мгновенных фаз колебаний, выделенная с помощью вейвлета Морле (отмечен участок, соответствующий примерно линейному падению разности фаз на  $\pi$  радиан); *в* — зависимость основной частоты  $f_{01}$  в спектре СМКП отведения О1 ЭЭГ от частоты дыхания  $f_d$  (диагональный пунктирующий — значение  $f_d$  в каждый момент времени); *г* — синхограмма. Вертикальные пунктирные линии обозначают диагностированный интервал синхронизации вблизи собственной частоты колебаний, где  $\gamma$  остается выше уровня значимости

Типичный пример результатов анализа представлен на рис. 4. Из рисунка видно, что разнородные методы анализа, использующие разные способы введения фаз, дают близкие результаты определения границ интервала

захвата частот порядка 1:1 (примерно от 80 до 560 с). В ходе количественного анализа проведено сопоставление длительностей интервалов захвата фаз порядка 1:1, на которых значения коэффициента  $\gamma$  были значимы (рис. 4, а).

Наиболее длительный интервал синхронизации, составивший 674 с, был диагностирован у испытуемого № 8 в отведении О1.

Средняя длительность интервалов синхронизации по всем отведениям всех испытуемых насчитывала  $(177 \pm 127)$  с (приведено со стандартным отклонением).

Анализ распределения длительности захвата фаз по отведениям указывает на то, что в среднем эффект захвата фаз колебаний дельта-ритмов головного мозга сигналом дыхания более выражен в затылочных отведениях, что согласуется с известными представлениями о локализации центров регуляции в продолговатом мозге [29].

Таким образом, проведенный анализ данных первой серии активных экспериментов с дыханием с линейно нарастающей частотой позволил впервые выявить интервалы захвата фаз и частот ритмов дельта-диапазона ЭЭГ дыханием с линейно нарастающей во времени частотой в различных отведениях испытуемых [30].

#### **4. Моделирование синхронизации контура регуляции в математической модели ССС**

Основное внимание в данном разделе уделено процессам регуляции ЧСС и среднего АД.

Несмотря на значительный интерес к проблеме и большое количество известных работ, окончательные представления об устройстве и особенностях функционирования регуляторных контуров до сих пор не сформулированы. Ряду исследователей удалось формализовать известные представления в виде математических моделей. Как правило, эти модели учитывают основной сердечный ритм, регуляцию частоты сердечного ритма, регуляцию тонуса артерий и эффект «артериального винкеселя», описывающий инерционные свойства сосудов. Ниже представлена предложенная нами математическая модель ССС, учитывающая эффекты, выявленные в ходе экспериментальных исследований.

##### **4.1. Математическая модель ССС**

Модель ССС, предложенная в работе [31], дает достаточно подробное описание взаимодействия регуляторных систем, formalизованное в виде системы дифференциальных уравнений. Барорефлекторная регуляция тонуса артериальных сосудов моделируется в этой работе (и большинстве

других известных работ по моделированию ССС) в виде линейных релаксаторов с запаздыванием. Вместе с тем на основании результатов натурных экспериментов целый ряд исследователей указывает на относительно автономный и автоколебательный характер контура регуляции среднего АД [22]. Такой характер динамики этого контура подтверждается также результатами наших экспериментальных исследований [9, 11], которые обсуждались выше. Нами была предложена математическая модель ССС, структура которой близка к структуре модели, используемой в работе [31]. Ключевым отличием от известных моделей является описание контура регуляции в виде автогенератора с запаздывающей обратной связью [22].

Предложенная математическая модель описывает следующие процессы: основной сердечный ритм, влияние отделов вегетативной нервной системы на ЧСС и сократимость сердца, процессы формирования АД и регуляции среднего АД (см. рис. 1). Модель учитывает также влияние дыхания на перечисленные процессы. Структура модели представлена на рис. 5.

Математическая модель включает четыре дифференциальных уравнения первого порядка:

$$\frac{d\phi(t)}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s(t) f_p(t), \quad (1)$$

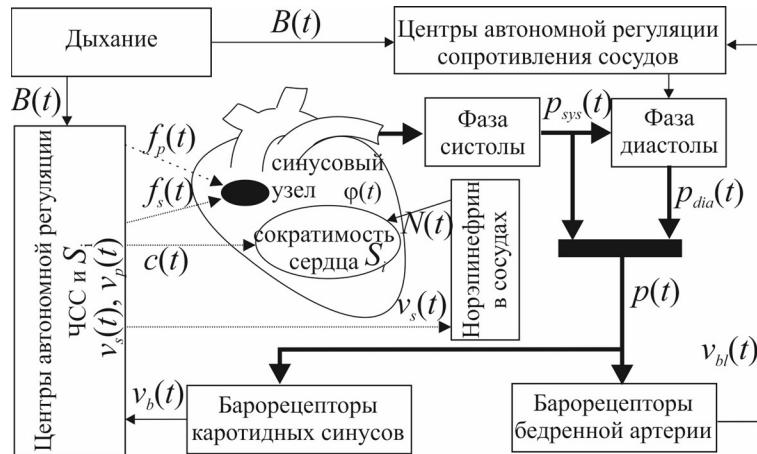
$$\varepsilon \frac{d\bar{p}(t)}{dt} = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t-\theta)) + k_5 B(t), \quad (2)$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = -\frac{c(t)}{\varepsilon_c} + k_2 v_s(t-\theta_c), \quad (3)$$

$$\frac{dp_d(t)}{dt} = -\frac{p_d(t)}{R(t)C}. \quad (4)$$

Здесь  $\phi(t)$  — фаза сердечного цикла,  $f_s$  и  $f_p$  — факторы модуляции сердечного ритма со стороны симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, связанные с артериальным давлением  $p(t)$  нелинейными алгебраическими соотношениями,  $\bar{p}(t)$  — среднее АД,  $p_d(t)$  — артериальное давление в фазе диастолы (фаза падения АД на каждом сердечном цикле),  $B(t)$  характеризует процесс дыхания. Правые части уравнений — нелинейные алгебраические выражения. Модель подробно обсуждается в работе [13], ее краткое описание представлено ниже.

Работа синоатриального узла сердца описывается уравнением (1) типа «накопление и сброс» идентично модели К. Котани. В отсутствие регуляторных влияний (при денервации сердца)  $f_s(t) = f_p(t) = 1$ , интервал между сердечными сокращениями остается постоянным и равным  $T_0$ . При наличии воздействия со стороны автономной нервной системы частота сердечного ритма модулируется и появляется вариабельность.



**Рис. 5.** Структура предложенной модели ССС человека. Редкий пунктир — влияние парасимпатического отдела, частый пунктир — влияние симпатического отдела, жирные линии — АД, тонкие сплошные линии — прочие влияния

Уравнение (2) представляет собой нелинейный генератор с запаздыванием с сигмоидальной нелинейностью  $f$ , моделирующий контур регуляции артериального давления [31].

Диастолическое артериальное давление (4) зависит от сопротивления артериальных сосудов, которое управляет контуром регуляции давления (2):  $R(t) = R_0(1 + k_7 f(\bar{p}(t - \theta_e)))$ .

Артериальные барорецепторы откликаются на изменения давления и формируют, в частности, сигналы активации симпатических нервов  $v_s(t)$ , которые влияют на концентрацию в сердечной мышце норадреналина  $c(t)$  (3), а  $c(t)$ , в свою очередь, через нелинейное преобразование влияет на значения  $f_s(t)$ , модулируя ЧСС.

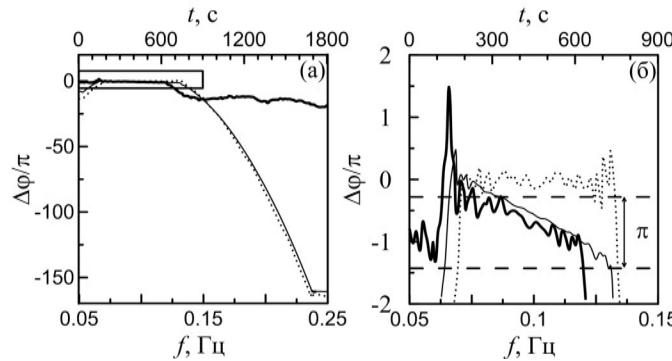
#### 4.2. Моделирование синхронизации контура регуляции давления

Было проведено сопоставление результатов исследования синхронизации сигналом дыхания контуров регуляции при анализе экспериментальных данных модели и модели К. Котани [31].

Важным вопросом является разграничение нелинейного эффекта — захвата фаз колебаний — и паразитного эффекта «просачивания» — линейного подмешивания внешнего сигнала к динамике исследуемой системы. Для решения этой задачи использовался специальный подход, предложенный ранее в работе [18], который основан на выделении мгновенных фаз колебаний с помощью непрерывного вейвлет-преобразования. В рабо-

те [18] было показано, что в экспериментах с синхронизацией автогенераторов сигналом с линейно изменяющейся частотой разность фаз внутри области захвата частот линейно изменяется на  $\pi$ . В противном случае диагностируется просачивание внешнего сигнала либо комбинированный эффект: просачивание и фазовая синхронизация.

При моделировании длина реализаций и свойства воздействующего сигнала были эквивалентными таковым в экспериментальных исследованиях. Анализировались временные реализации сигнала дыхания  $B(t)$  и сигнала артериального давления  $p(t)$ . Из  $p(t)$  полосовой фильтрацией 0,05—0,25 Гц выделялся сигнал контура барорефлекторной регуляции среднего артериального давления.



**Рис. 6.** Разности мгновенных фаз колебаний сигнала дыхания с линейно нарастающей частотой и 0,1 Гц составляющей, выделенной из сигнала колебаний артериального давления (ФПГ для экспериментальных данных), (а) и увеличенный фрагмент разности фаз в области захвата мгновенной фазы сигнала дыхания (б). Жирная линия — результаты анализа экспериментальных данных, пунктир — модели К. Котани, тонкая линия — предложенной модели

На рис. 6 представлены разности фаз сигналов испытуемого № 3 и сигналов двух моделей, находящихся под воздействием дыхания с линейно нарастающей частотой. Из рисунка видно, что линейный участок разности фаз изменяется на  $\pi$ , уверенно демонстрируя полосу фазового захвата на интервале 200—600 с, только для экспериментальной разности фаз и разности фаз, выделенной из сигнала артериального давления предложенной модели. Причем интервалы захвата фаз для модели и экспериментального сигнала хорошо соответствуют друг другу. Разность фаз модели К. Котани не демонстрирует линейного изменения на  $\pi$ , оставаясь практически постоянной, что указывает на наличие просачивания без синхронизации [18].

## **Заключение**

Использование комплексно нескольких методов диагностики синхронизации позволило получить ряд результатов.

Показано, что сигнал дыхания, частота которого линейно нарастает в течение 25 мин от 0,05 до 0,25 Гц, синхронизует контуры регуляции кровообращения, позволяя наблюдать длительные интервалы захвата фаз и частот 0,1 Гц составляющих сигналов кардиоинтервалограммы (до 1100 с) и фотоплетизмограммы (до 840 с).

В экспериментах с дыханием, осуществляемым здоровыми испытуемыми по звуковому сигналу с линейно нарастающей частотой, впервые показано наличие захвата фаз и частот колебаний составляющих сигналов поверхностной ЭЭГ, имеющих собственные частоты колебаний около 0,1 Гц. Показано, что в среднем наиболее длительные участки синхронизации в экспериментах с дыханием с линейно нарастающей частотой наблюдаются преимущественно в затылочных отведениях, что, по всей видимости, связано с тем, что в сигналы этих отведений проецируется активность центров регуляции кровообращения, расположенных в продолговатом мозге.

Анализ взаимного расположения и длительностей интервалов синхронизации исследуемых контуров регуляции дыханием с линейно нарастающей частотой свидетельствует, что рассматриваемые контуры регуляции, расположенные в стволе головного мозга, могут рассматриваться как сеть взаимодействующих автогенераторов.

Учет полученных фундаментальных знаний о характере динамики контура регуляции среднего артериального давления позволил построить математическую модель сердечно-сосудистой системы, моделирующую основной сердечный ритм, процесс дыхания, процессы регуляции сердечного ритма и среднего артериального давления, с описанием этого контура регуляции в виде кольцевого автогенератора с запаздывающей обратной связью. Предложенная модель, в отличие от известной модели из работы [31], позволяет качественно и количественно воспроизводить наблюдающийся в эксперименте эффект захвата фаз колебаний этого контура сигналом дыхания с линейно нарастающей частотой.

## **Литература**

1. Безручко, Б. П. Математическое моделирование и хаотические временные ряды / Б. П. Безручко, Д. А. Смирнов. — Саратов : ГосУНЦ «Колледж», 2005. — 320 с.
2. Chelter, B. Handbook of time series analysis / B. Chelter, M. Wunterhalder, J. Timmer. — Weinheim : Wiley-VCH Verlag, 2006. — 514 p.
3. Bezhuchko, B. Identification of chaotic systems with hidden variables (modified Bock's algorithm) / B. P. Bezhuchko, D. A. Smirnov, I. V. Sysoev // Chaos, Solitons and Fractals. — 2006. — Vol. 29. — P. 82—90.

4. World health statistics, 2015 : (WHO Library cataloguing-in-publication data) / World Health Organization. — 2015. — 164 p.
5. Jain, K. K. Textbook of personalized medicine / K. K. Jain. — New York : Springer-Verlag, 2015. — 732 p.
6. Парин, В. В. Космическая кардиология / В. В. Парин, Р. М. Баевский, Ю. Волков, О. Газенко. — М. : Медицина, 1967. — 208 с.
7. Флейшман, А. Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А. Н. Флейшман. — Новосибирск : Наука, 1999. — 224 с.
8. Goldberger, A. L. Goldberger's clinical electrocardiography a simplified approach / A. L. Goldberger, Z. D. Goldberger, A. Shvilkin. — 9th edition. — Elsevier, 2018. — 304 p.
9. Karavaev, A. S. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system / A. S. Karavaev, M. D. Prokhorov, V. I. Ponomarenko, A. R. Kiselev, V. I. Gridnev, E. I. Ruban, B. P. Bezruchko // CHAOS. — 2009. — Vol. 19. — Art. 033112.
10. Kiselev, A. R. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from earlobe and fingers / A. R. Kiselev, S. A. Mironov, A. S. Karavaev, D. D. Kulminskiy, V. V. Skazkina, E. I. Borovkova, V. A. Shvartz, V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov // Physiological Measurement. — 2016. — Vol. 37. — P. 580—595.
11. Караваев, А. С. Фазовый и частотный захват 0,1 Гц колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц / А. С. Караваев, А. Р. Киселев, В. И. Гридинев, Е. И. Боровкова, М. Д. Прохоров, О. М. Посненкова, В. И. Пономаренко, Б. П. Безручко, В. А. Шварц // Физиология человека. — 2013. — Т. 39, № 4. — С. 105—111.
12. Kiselev, A. R. The dynamics of 0.1 Hz oscillations synchronization in cardiovascular system during the treatment of acute myocardial infarction patients / A. R. Kiselev, V. I. Gridnev, A. S. Karavaev, O. M. Posnenkova, M. D. Prokhorov, V. I. Ponomarenko, B. P. Bezruchko // Applied Medical Informatics. — 2011. — Vol. 28, № 1. — P. 1—8.
13. Karavaev, A. S. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure / A. S. Karavaev, J. M. Ishbulatov, V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov, V. I. Gridnev, B. P. Bezruchko, A. R. Kiselev // J. Am. Soc. Hypertension. — 2016. — Vol. 10, iss. 3. — P. 235—243.
14. Pikovsky, A. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences / A. Pikovsky, M. Rosenblum, J. Kurths. — Cambridge : Cambridge University Press, 2001. — 411 p.
15. Prokhorov, M. D. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system / M. D. Prokhorov, V. I. Ponomarenko, V. I. Gridnev, M. B. Bodrov, A. B. Bespyatov // PRE. — 2003. — Vol. 68. — Art. 041913.
16. Пономаренко, В. И. Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием / В. И. Пономаренко, В. И. Гридинев, М. Д. Прохоров // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2004. — № 8/9. — С. 40.
17. Баевский, Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин, А. П. Гаврилушкин, П. Я. Довгалевский, Ю. А. Кукушкин, Т. Ф. Миронова, Д. А. Прилуцкий, А. В. Семенов, В. Ф. Федоров, А. Н. Флейшман, М. М. Медведев // Вестник аритмологии. — 2001. — Т. 24. — С. 65—87.

18. *Hramov, A. E.* Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency / A. E. Hramov, A. A. Koronovsky, V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov // *Phys. Rev. E*. — 2006. — Vol. 73. — Art. 026208.
19. *Schafer, C.* Synchronization in the human cardiorespiratory system / C. Schafer, M. G. Rosenblum, H. H. Abel, J. Kurths // *Phys. Rev. E*. — 1999. — Vol. 60. — P. 857—870.
20. *Mormann, F.* Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients / F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, C. E. Elger // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 2000. — Vol. 144, iss. 3. — P. 358—369.
21. *Schreiber, T.* Improved surrogate data for nonlinearity tests / T. Schreiber, A. Schmitz // *Phys. Rev. Lett.* — 1996. — Vol. 77, № 4. — P. 635—638.
22. *Ringwood, J. V.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model / J. V. Ringwood, S. C. Malpas // *American Journal of Physiology*. — 2001. — Vol. 280. — Art. 1105.
23. *Julien, C.* The enigma of Mayer waves: facts and models // *Cardiovascular Research*. — 2006. — Vol. 70. — P. 12—21.
24. *Cooley, R. L.* Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability / R. L. Cooley, N. Montano, C. Cogliati, P. van de Borne, W. Richenbacher, R. Oren, V. K. Somers // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 556—561.
25. *Millett, D.* Hans Berger: from psychic energy to the EEG // *Perspect. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 44, iss. 4. — P. 522—542.
26. *Aladjalova, N. A.* Infra-slow rhythmic oscillations of the steady potential of the cerebral cortex // *Nature*. — 1957. — Vol. 179. — P. 957—959.
27. *Knyazev, G. G.* EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2012. — Vol. 36, iss. 1. — P. 677—695.
28. *Vandenhouten, R.* Nonstationary time-series analysis applied to investigation of brainstem system dynamics / R. Vandenhouten, M. Lambertz, P. Langhorst, R. Grebe // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 2000. — Vol. 47, iss. 6. — P. 729—737.
29. *Fowler, A. C.* A delay recruitment model of the cardiovascular control system / A. C. Fowler, M. J. McGuinness // *J. Math. Biology*. — 2005. — Vol. 51, iss. 5. — P. 508—526.
30. *Караваев, А. С.* Синхронизация колебаний низкочастотных составляющих электроэнцефалограмм дыханием с изменяющейся во времени частотой / А. С. Караваев, А. Е. Руннова, Е. И. Боровкова, Ю. М. Ишбулатов, В. С. Хорев, А. Р. Киселев, М. О. Журавлев, В. И. Пономаренко, М. Д. Прохоров, Б. П. Безручко, А. А. Короновский // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2016. — Т. 12, № 4. — С. 541—548.
31. *Kotani, K.* Model for complex heart rate dynamics in health and disease / K. Kotani, Z. R. Struzik, K. Takamasu, H. E. Stanley, Y. Yamamoto // *Phys. Rev. E*. — 2005. — Vol. 72. — Art. 041904.