



## БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 4–14  
*Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 4–14  
<https://fizika.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-1-4-14>

Научная статья  
УДК 530.18

### Адаптация метода анализа связанности на основе моделирования фазовой динамики к сигналам ЭЭГ во время эпилептического приступа у пациентов в состоянии комы

Е. В. Навроцкая<sup>1,2</sup>✉, А. С. Караваев<sup>1,2</sup>, М. В. Синкин<sup>3</sup>,  
Е. И. Боровкова<sup>1,2</sup>, Б. П. Безручко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН, Россия, 410019, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

<sup>3</sup>НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Россия, 129010, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Навроцкая Елена Владимировна, кандидат физико-математических наук, <sup>1</sup>научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике; <sup>2</sup>доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, [sidakev@gmail.com](mailto:sidakev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-1649-440X>

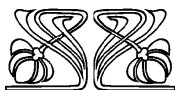
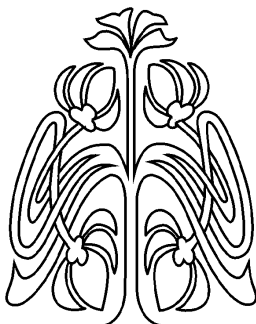
Караваев Анатолий Сергеевич, доктор физико-математических наук; <sup>1</sup>старший научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике; <sup>2</sup>профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, [karavaevas@gmail.com](mailto:karavaevas@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4678-3648>

Синкин Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, клинический нейрофизиолог, старший научный сотрудник, [mvsinkin@gmail.com](mailto:mvsinkin@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

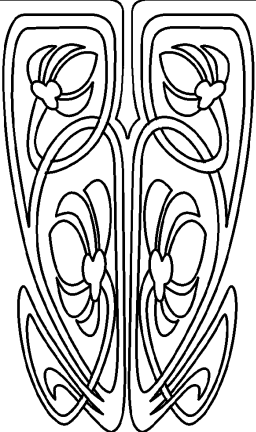
Боровкова Екатерина Игоревна, кандидат физико-математических наук, <sup>1</sup>научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике; <sup>2</sup>доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, [rubanei@mail.ru](mailto:rubanei@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9621-039X>

Безручко Борис Петрович, доктор физико-математических наук, <sup>1</sup>ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике; <sup>2</sup>профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии; [bezruchkobp@gmail.com](mailto:bezruchkobp@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6691-8653>

**Аннотация** *Объект исследования, цель:* изучается связанность сигналов ЭЭГ во время эпилептического приступа у пациентов во время комы. *Методы:* проводится анализ применимости метода выявления взаимодействия между колебательными системами на основе моделирования фазовой динамики к сигналам ЭЭГ во время приступа эпилепсии у пациентов в состоянии комы. *Основные результаты:* предложен способ предварительной фильтрации сигналов ЭЭГ и подобраны значения параметров метода, позволяющие получать достоверные оценки направленной связанности на уровне значимости 0.05. В качестве примера, проведен анализ связанности сигналов ЭЭГ двух пациентов с упомянутыми патологиями с помощью развитого в рамках работы метода выявления взаимодействия.



НАУЧНЫЙ  
ОТДЕЛ





**Ключевые слова:** ЭЭГ, эпилепсия, кома, фаза сигнала, моделирование фазовой динамики, оценка связи, направление воздействия, статистическая значимость, анализ временных рядов, коэффициент фазовой когерентности

**Благодарности:** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-02035, Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект № МК-2325.2021.2.1) и в рамках государственного задания Саратовского филиала Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН.

**Для цитирования:** Навроцкая Е. В., Караваяев А. С., Синкин М. В., Боровкова Е. И., Безручко Б. П. Адаптация метода анализа связанности на основе моделирования фазовой динамики к сигналам ЭЭГ во время эпилептического приступа у пациентов в состоянии комы // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 4–14. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-1-4-14>  
Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

## Adaptation of the method of coupling analysis based on phase dynamics modeling to EEG signals during an epileptic seizure in comatose patients

E. V. Navrotskaya<sup>1,2</sup>✉, A. S. Karavaev<sup>1,2</sup>, M. V. Sinkin<sup>3</sup>, E. I. Borovkova<sup>1,2</sup>, B. P. Bezruchko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saratov Branch of the Institute of Radioengineering and Electronics of Russian Academy of Sciences, 38 Zelyonaya St., Saratov 410019, Russia

<sup>2</sup>Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

<sup>3</sup>Scientific Research Institute of First Aid to them. N. V. Sklifosovsky, 3 Bolshaya Sukharevskaya square, Moscow 129010, Russia

Elena V. Navrotskaya<sup>1,2</sup>, [sidakev@gmail.com](mailto:sidakev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-1649-440X>

Anatoly S. Karavaev<sup>1,2</sup>, [karavaevas@gmail.com](mailto:karavaevas@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4678-3648>

Mikhail V. Sinkin<sup>3</sup>, [mvsinkin@gmail.com](mailto:mvsinkin@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Ekaterina I. Borovkova<sup>1,2</sup>, [rubanei@mail.ru](mailto:rubanei@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9621-039X>

Boris P. Bezruchko<sup>1,2</sup>, [bezruchkobp@gmail.com](mailto:bezruchkobp@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6691-8653>

**Abstract. Background and Objectives:** the coupling of EEG signals during an epileptic seizure in patients during coma is being studied. **Materials and Methods:** the analysis of the applicability of the method of detecting the interaction between oscillatory systems based on the phase dynamics modeling to EEG signals during an epilepsy seizure in comatose patients is carried out. **Results:** a method of preliminary filtering of EEG signals has been proposed and the values of the method parameters have been selected, which allow obtaining reliable estimates of directional coupling at a significance level of 0.05. As an example, the analysis of the couplings between EEG signals of two patients with the mentioned pathologies was carried out using the method of the coupling estimation developed in this work.

**Keywords:** EEG, epilepsy, coma, phase, phase dynamics modeling, coupling estimation, coupling direction, statistical significance, time series analysis, mean phase coherence

**Acknowledgements:** The reported study was funded by RFBR according to the research project No. 18-29-02035, by the Grant Council of the President of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists – candidates of sciences (project No. МК-2325.2021.1.2) and in the framework of the state task of Saratov Branch of the Institute of Radioengineering and Electronics of the Russian Academy of Sciences.

**For citation:** Navrotskaya E. V., Karavaev A. S., Sinkin M. V., Borovkova E. I., Bezruchko B. P. Adaptation of the method of coupling analysis based on phase dynamics modeling to EEG signals during an epileptic seizure in comatose patients. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 4–14 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-1-4-14>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

Анализ современного состояния исследований в области нейрофизиологии [1–8] показывает, что характер взаимодействия между структурами головного мозга может являться важным и полезным показателем при диагностике и лечении таких заболеваний, как эпилепсия, болезнь Паркинсона, а также при изучении состояния организма при сниженном уровне сознания (анестезия, кома) [9]. Связанность групп нейронов в головном мозге в большинстве случаев исследуется по записям ЭЭГ, регистрация которых давно освоена и широко распространена в практической медицине. Известны работы по приложению методов статистической физики, теории информации и нели-

нейной динамики к анализу ЭЭГ [4–8, 10, 11]. Большое внимание уделяется также приложению методов, основанных на использовании прогнозных эмпирических моделей [12–15]. Последние методы особенно востребованы при изучении свойств сложной коллективной динамики, поскольку позволяют получить детальные количественные характеристики связи, такие как «сила» связи, направленность, время запаздывания связи и др. Весьма перспективным в этой категории методов является метод, основанный на моделировании фазовой динамики (МФД) [16–18]. Данный метод предполагает построение эмпирической экспериментальной модели фазовой динамики исследуемых систем по дискретным записям сигналов (вре-



менным рядам). Метод позволяет получить такие характеристики связанности систем, как наличие связи и ее направленность. Преимущества данного подхода определяются тем, что, во-первых, он основан на анализе фаз неавтономных колебаний, который отличается высокой чувствительностью к параметрам внешнего воздействия на систему, следовательно методы, основанные на анализе фазы колебаний, оказываются особенно полезными в задачах выявления связей между осцилляторами. Во-вторых, при построении модели фазы удается обойти моделями малой размерностью уравнений при сохранении в них существенных свойств исследуемой динамики. Метод МФД показал свою эффективность на эталонных системах с различными свойствами их динамики (малоразмерный хаос, интенсивные шумы) [18–20] и при решении реальных задач [21–25].

В данной работе этот метод применяется для анализа связанности сигналов ЭЭГ во время эпилептического приступа больных, находящихся в состоянии комы. Известно немало работ, в которых успешно применялись методы поиска связей для исследования эпилептического приступа [2, 4–8]. Особенность данной работы заключается в том, что метод анализа характера связей на основе моделирования фазовой динамики впервые применяется к анализу взаимодействия групп нейронов во время приступа больных со сниженным уровнем сознания. Способность подхода выявлять причинно-следственные связи в этих условиях (когда характер приступа может иметь свои особенности, а сигналы ЭЭГ сложны, а зачастую даже хаотичны и зашумлены) требует проверки в реальных условиях.

В данной работе проводилось исследование применимости метода МФД на примере эталонных систем, свойства сигналов которых воспроизводят свойства сигналов ЭЭГ пациентов во время эпилептического приступа в состоянии комы. Для решения поставленной задачи были проведены исследования по оценке свойств сигналов ЭЭГ больных. Была подобрана математическая модель, воспроизводящая свойства полученных оценок сигналов ЭЭГ. Показано, что метод, основанный на моделировании фазовой динамики, может давать большой процент ошибочных выводов как о наличии, так и о направлении связи для эталонных систем с выбранными параметрами. Для снижения количества ошибочных выводов предложен способ предварительной фильтрации сигналов. В качестве примера приводится анализ реальных данных двух пациентов.

## 1. Описание метода выявления связанности, основанного на моделировании фазовой динамики

Для оценки наличия и направленности взаимодействия использовался метод, основанный на построении эмпирической модели фазовой динамики наблюдаемых процессов  $x_1(t)$  и  $x_2(t)$  [16, 17]. Для этого по именуемым сигналам  $x_1(t)$  и  $x_2(t)$  рассчитываются временные ряды фаз колебаний  $\{\phi_1(t_1), \dots, \phi_1(t_N)\}$  и  $\{\phi_2(t_1), \dots, \phi_2(t_N)\}$ , где  $t_i = i\Delta t$ ,  $\Delta t$  – интервал выборки,  $N$  – длина ряда. Подбор способа введения фазы является важным и необходимым этапом анализа сигналов, особенно таких сложных как ЭЭГ. В данной работе рассматривается один из самых простых способов – на основе преобразования Гильберта, поскольку сигналы ЭЭГ во время комы имеют более простой частотный состав, чем сигналы ЭЭГ у людей в сознании [26]. Но другие способы введения фазы, например, на основе вейвлет-преобразования, могут оказаться более подходящим, что стоит дополнительно проверить на тестовой модели и что является предметом отдельного исследования и выходит за рамки данной работы. Предполагается, что фазовая динамика обоих сигналов корректно описывается стохастическими дифференциальными уравнениями первого порядка

$$\begin{aligned} d\phi_1(t)/dt &= \omega_1 + G_1(\phi_1(t), \phi_2(t)) + \xi_1(t), \\ d\phi_2(t)/dt &= \omega_2 + G_2(\phi_2(t), \phi_1(t)) + \xi_2(t), \end{aligned} \quad (1)$$

где параметр  $\omega_k$  определяет угловую частоту колебаний,  $\xi_k(t)$  – белый шум с нулевым средним и автоковариационной функцией  $\langle \xi_k(t)\xi_k(t') \rangle = \sigma_{\xi_k}^2 \delta(t-t')$ . При анализе дискретных временных рядов удобно рассматривать разностную форму уравнений, соответствующую интегрированию уравнений (1) на интервале ширины  $\tau$ :

$$\begin{aligned} \Delta\phi_1(t) &= \phi_1(t+\tau) - \phi_1(t) = F_1(\phi_1(t), \phi_2(t), a_1) + \varepsilon_1(t), \\ \Delta\phi_2(t) &= \phi_2(t+\tau) - \phi_2(t) = F_2(\phi_2(t), \phi_1(t), a_2) + \varepsilon_2(t), \end{aligned} \quad (2)$$

где  $\varepsilon_k(t) \approx \int_t^{t+\tau} \xi_k(t') dt'$  – гауссовский шум с нулевым средним и дисперсией  $\sigma_{\varepsilon_k}^2 \approx \sigma_{\xi_k}^2 \tau$ . Функции  $F_k(\phi_k, \phi_j, \mathbf{a}_k) = w_k + \sum_{(m,n) \in \Omega_k} (\alpha_{k,m,n} \cos(m\phi_k - n\phi_j) + \beta_{k,m,n} \sin(m\phi_k - n\phi_j))$  описывают взаимодействие осцилляторов и нелинейность их фазовой динамики,  $\Omega_k$  – диапазон суммирования, т. е. набор значений индексов  $m$  и  $n$ , определяющих, какие слагаемые присутствуют в многочлене. Следуя [16, 17] в данной работе использовались



многочлены  $F_k$  третьего порядка. По временным рядам фаз  $\phi_1(t)$  и  $\phi_2(t)$  оценивают коэффициенты  $\mathbf{a}_k = \left( w_k, \{ \alpha_{k,m,n}, \beta_{k,m,n} \}_{(m,n) \in \Omega_k} \right)$  модели (2) путем минимизации среднего квадрата ошибки модели  $S_k^2(\mathbf{a}_k) = \frac{1}{N-\tau/\Delta t} \sum_{i=1}^{N-\tau/\Delta t} (\phi_k(t_i + \tau) - \phi_k(t_i) - F_k(\phi_k(t_i), \phi_j(t_i)))^2$ . Интенсивность воздействия второй системы на первую  $\gamma_{2 \rightarrow 1}$  можно определить как крутизну зависимости  $F_1$  от  $\phi_2$ :

$$\gamma_{2 \rightarrow 1}^2 \approx \frac{1}{2\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} (\partial F_1(\phi_1, \phi_2, \mathbf{a}_1) / \partial \phi_2)^2 d\phi_1 d\phi_2. \quad (3)$$

Оценку воздействия первой системы на вторую  $\gamma_{1 \rightarrow 2}$  можно получить аналогично. Характеристики  $\gamma_{j \rightarrow k}^2$  можно выразить через коэффициенты многочленов:

$$\gamma_{2 \rightarrow 1}^2 = \sum_{(m,n) \in \Omega_k} n^2 (\alpha_{k,n,m}^2 + \beta_{k,n,m}^2). \quad (4)$$

Для оценки статистической значимости индексов  $\gamma'$  можно использовать предложенные в работе [17] формулы для оценок их 95% доверительных интервалов вида  $[\hat{\gamma}_{j \rightarrow k} - 1.6\hat{\sigma}_{\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}}, \hat{\gamma}_{j \rightarrow k} + 1.8\hat{\sigma}_{\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}}]$ , где  $\hat{\sigma}_{\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}}$  рассчитываются по тому же временному ряду и определяют дисперсию величины  $\gamma_{j \rightarrow k}$ . Если оценка  $\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}$  вместе со своим доверительным интервалом превышает ноль, то делается вывод о наличии воздействия  $j$ -той системы на  $k$ -тую с вероятностью ошибки не более 0.05, поскольку доверительный интервал 95%-ный.

Подход не применим для режимов фазовой синхронизации, потому что тогда фазы двух осцилляторов не могут выступать в роли «независимых» переменных при построении модели. В таких случаях возникают сложности не с оценкой наличия связи, а с определением ее направления. В условиях фазовой синхронизации метод зачастую показывает двунаправленную связь, даже если она однонаправленная. В работе [17] показано, что уровень фазовой синхронизации, при которой реализация метода затруднительна, можно оценить с помощью коэффициента фазовой когерентности  $\rho \equiv |\langle \exp(j(\phi_1(t) - \phi_2(t))) \rangle_t|$  (угловые скобки означают усреднение по времени), рассчитанного по тем же временным рядам, что и индексы  $\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}$ . Метод дает ошибочные выводы о направлении связи при  $\hat{\rho} > 0.6$ .

Эффективность описанного метода обнаружения наличия и направления связи была показана для широкого круга систем с различными

свойствами их динамики (малоразмерный хаос, интенсивные шумы) [18–20] и при решении реальных задач в климатологии [19] и медицине [21–25]

Данный подход применим для систем, фаза сигнала которых может быть введена корректно. Обычно это условие выполняется, если в спектре мощности сигнала имеется единственный выраженный пик. Несмотря на возможные трудности, описанный метод оценки наличия и направления связей полезен при анализе реальных сигналов, поскольку фаза сигнала чувствительна к внешнему воздействию и метод, основанный на моделировании фазовой динамики, позволяет выявлять даже слабые связи, в тех случаях, когда другие методы оказываются малоэффективными.

В данной работе проводилось исследование применимости вышеописанного метода МФД к анализу связанности сложных сигналов отведений электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время эпилептического приступа у людей, находящихся в состоянии комы.

## 2. Описание экспериментальных данных

Экспериментальные записи сигналов ЭЭГ у пациентов, страдающих эпилепсией, были предоставлены НИИ Скорой Помощи им. Н. В. Склифосовского. Экспериментальные данные представляют собой многочасовые записи 8 отведений ЭЭГ по стандартной схеме наложения электродов 20/10 с частотой дискретизации 512 Гц (регистрировались отведения FP1, FP2, T3, T4, C3, C4, O1, O2) от пациентов, находящихся в состоянии комы и страдающих эпилепсией. На протяжении нескольких часов, пока велась запись сигналов, у пациентов наблюдалось несколько эпилептических приступов. Для анализа сигналов ЭЭГ рассматривались только участки сигналов с приступом. Разметка сигналов на предмет наличия и отсутствия приступа была предоставлена врачами НИИ Скорой Помощи им. Н. В. Склифосовского.

## 3. Анализ статистических свойств фаз сигналов ЭЭГ во время эпилептического приступа

В данном разделе приводятся результаты анализа спектральных и фазовых свойств сигналов всех 8 отведений ЭЭГ во время эпилептического приступа у двух пациентов.

На рис. 1, а приведена периодограмма (амплитудный спектр, посчитанный методом Уэлча

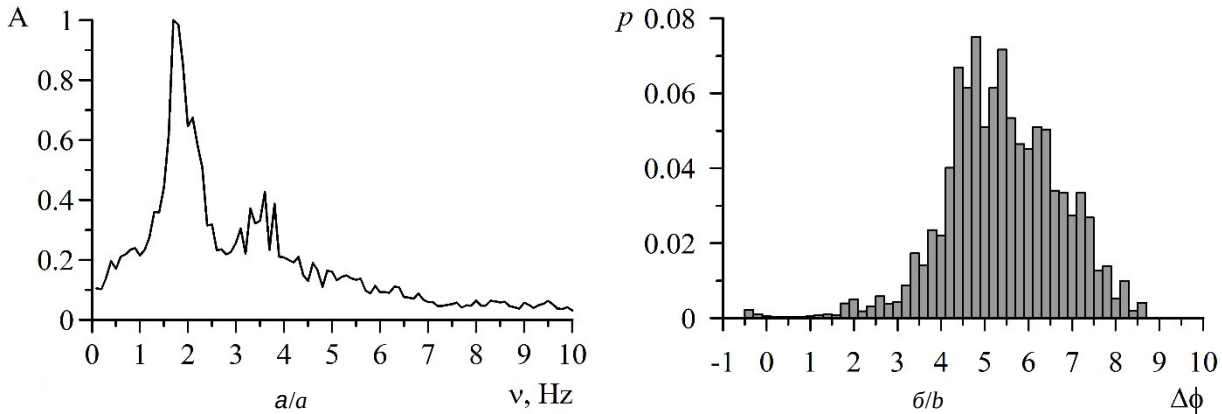


Рис. 1. Периодограмма (а) и гистограмма (б) приращений фаз на интервале 280 точек отсчета сигнала ТЗ ЭЭГ пациента 1  
 Fig. 1. Periodogram (a) and histogram (b) of phase increments at an interval of 280 reference points for T3 of the EEG of patient 1

с усреднением в окне шириной 10 секунд) отведения ТЗ ЭЭГ во время epileptического приступа одного пациента. Основная частота приступа 2 Гц наблюдается в спектрах всех 8 отведений для обоих пациентов.

Были получены следующие оценки статистических свойств фаз: гистограмма приращений фаз, среднее значение, дисперсия приращений фазы. Фаза вводилась с помощью преобразования Гильберта, сигналы ЭЭГ предварительно фильтровались в полосе 1–3 Гц (районе основной частоты 2 Гц). На рис. 1, б приведена гистограмма приращений фаз отведения ТЗ, рассчитанная на интервале около одного характерного периода (280 точек отсчета).

Приращения фаз имеют схожие гистограммы для большинства отведений. В таблице приведены оценки свойств гистограмм (оценки среднего значения и дисперсии) для всех отведений.

#### 4. Модель приступа

В рамках данной работы подбиралась модельная система, свойства временных рядов которой схожи с полученными оценками свойств фаз сигналов ЭЭГ. В качестве тестовой модели был выбран линейный стохастический осциллятор:

$$d^2x_1/dt^2 = -\delta_1 dx_1/dt - \omega_1^2 x_1(t) + \xi_1(t), \quad (5)$$

где  $\xi_1(t)$  – белый шум с автокорреляционной функцией  $\xi_1(t)\xi_1(t') = D_{\xi_1}\delta(t-t')$ . Значение угловой частоты  $\omega_1 = 11.3$ , что соответствует основной частоте отведений ЭЭГ пациентов во время приступа (около 2 Гц),  $\delta_1$  – параметр диссипации Уравнения (5) интегрировались методом Эйлера – Маруямы с шагом 0.0001. Анализировались сигналы  $y_1(t) = dx_1/dt$  с интервалом выборки  $\Delta t = 0.002$  (280 точек на периоде) длиной  $N = 40000$  точек (около 150 характерных периодов). Фаза сигнала  $y_1(t)$  рассчитывалась с помощью преобразования

Характеристики приращений фаз отведений ЭЭГ  
 Table 1. Characteristics of phase increments of EEG leads

Отведение/EEG lead	Пациент 1/Patient 1		Пациент 2/Patient	
	Среднее значение/ Average value	Дисперсия/ Variance	Среднее значение/ Average value	Дисперсия/ Variance
C3/C3	6.9	1.7	6.7	2.7
C4/C4	6.7	1.7	6.8	1.1
Fp1/Fp1	6.8	1.67	6.9	0.6
Fp2/Fp2	7	1.4	7.2	2
O1/O1	6.65	3.2	6.9	0.98
O2/O2	6.7	1.8	6.7	1.7
T3/T3	6.9	1.75	6.9	1.7
T4/T4	6.6	1.8	6.9	0.9
Усреднённое значение по всем отведениям/ The average value for all leads	6.78	1.87	6.9	1.46



Гильберта. Параметр диссипации  $\delta_1$  и уровня шума  $\sqrt{D_{\xi_1}}$  модели (5) выбирались таким образом, чтобы периодограмма и гистограмма приращений фаз отведений ЭЭГ пациентов и временных рядов модели были качественно схожи, а оценки среднего значения и дисперсии приращений фаз имели близкие значения. В результате перебора параметров были выбраны значения  $\delta_1 = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_1}} = 0.2$ . На рис. 2 приведены периодограмма и гистограмма приращений фаз сигнала модели (5). Оценки среднего значения и дисперсии приращений фаз сигнала  $y_1$  принимают значения 6.33 и 1.89 соответственно. Эти значения близки к оценкам характеристик фазы сигналов отведений ЭЭГ обоих пациентов (см. таблицу).

Для тестирования работоспособности метода оценки связи между двумя осцилляторами на основе моделирования фазовой динамики рассматривалась система из двух однонаправленно связанных линейных стохастических осцилляторов с подобранными в данной работе параметрами:

$$\begin{aligned} d^2x_1/dt^2 &= -\delta_1 dx_1/dt - \omega_1^2 x_1(t) + \xi_1(t), \\ d^2x_2/dt^2 &= \\ &= -\delta_2 dx_2/dt - \omega_2^2 x_2(t) + K(x_1(t) - x_2(t)) + \xi_2(t), \end{aligned} \quad (6)$$

где  $K$  – коэффициент воздействия **первого** осциллятора на **второй**, угловые частоты  $\omega_1 = 11.3$ ,  $\omega_2 = 12$  (1.8 и 1.9 Гц соответственно)  $\delta_k = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_k}} = 0.2$ . Эффективность исследуемого метода выявления связи тестировалась следующим образом. Генерировалось 100 пар реализаций системы (6) при фиксированных параметрах, по каждой паре реализаций рассчитывались оценки характеристик  $\hat{\rho}$ ,  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  и  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$ . Оценка индекса связи первой

системы на вторую  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  характеризует воздействие в «истинную» сторону, оценка воздействия  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  – в «ложную» сторону. Рассчитывалась доля временных рядов  $f$ , для которых оценки  $\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}$  признаны значимыми – вместе с доверительным интервалом превышают ноль. При отсутствии связи (при  $K = 0$ ) между осцилляторами  $f$  есть число ложных выводов о наличии связи. При  $K > 0$  величина  $f$  есть число правильных выводов о наличии и направлении связи и определяет чувствительность метода.

На рис. 3 сплошной линией показана зависимость величины  $f$  от коэффициента связи  $K$  для  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  и для  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$ . Когда связи нет, доля положительных выводов о наличии взаимодействия оказывается высокой: значение  $f$  при  $K = 0$  на рис. 3, а и рис. 3, б превышает значение 0.4. При  $K > 0$  наблюдаются ошибки при оценке направления связи:  $f$  для связи «в ложную сторону» (см. рис. 3, б) принимает значение около 0.6, при этом для этих же значений  $K$  доля положительных выводов  $f$  в «истинную» сторону близка к 1 (см. рис. 3, а). Таким образом, для рассматриваемой системы более чем в 60 % случаев метод ошибочно определяет как наличие связи, так и ее направление. Критерий применимости метода по значению оценки коэффициента фазовой когерентности оказывается недостаточным, поскольку для всех рассмотренных случаев значение  $\hat{\rho}$  не превышает величину 0.5 (рис. 3, в, сплошная линия).

Для устранения ошибок было предложено подобрать способ предварительной обработки сигналов. Было рассмотрено три варианта фильтрации: фильтр нижних частот с частотой среза 5 Гц (вариант 1), полосовой фильтр с частотным диапазоном 1–3 Гц (вариант 2) и полосовой фильтр с более

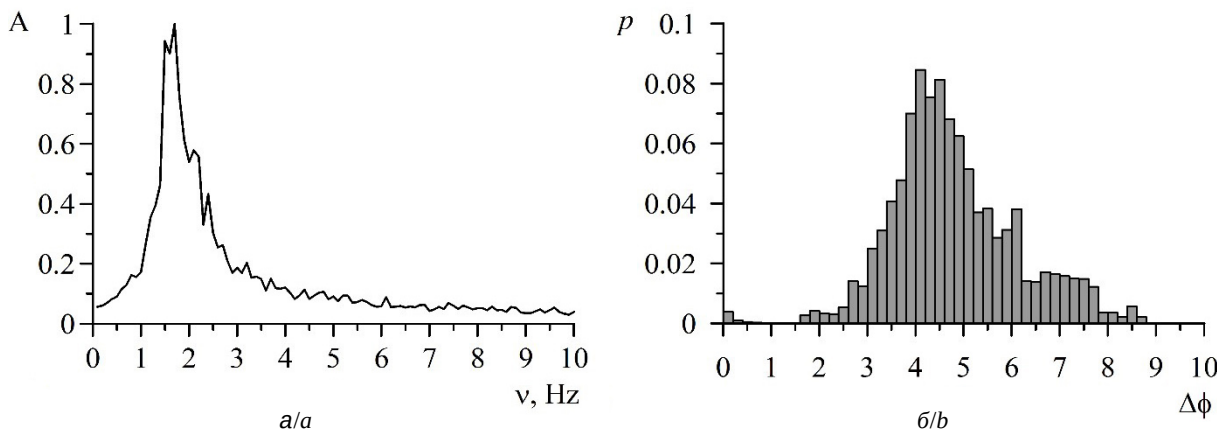


Рис. 2. Периодограмма (а) и гистограмма (б) приращений фаз на интервале 280 точек отсчета сигнала  $y_1$  модели (6) при  $\delta_1 = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_1}} = 0.2$

Fig. 2. Periodogram (a) and histogram (b) of phase increments at an interval of 280 reference points of the signal  $y_1$  of the model (6) when  $\delta_1 = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_1}} = 0.2$

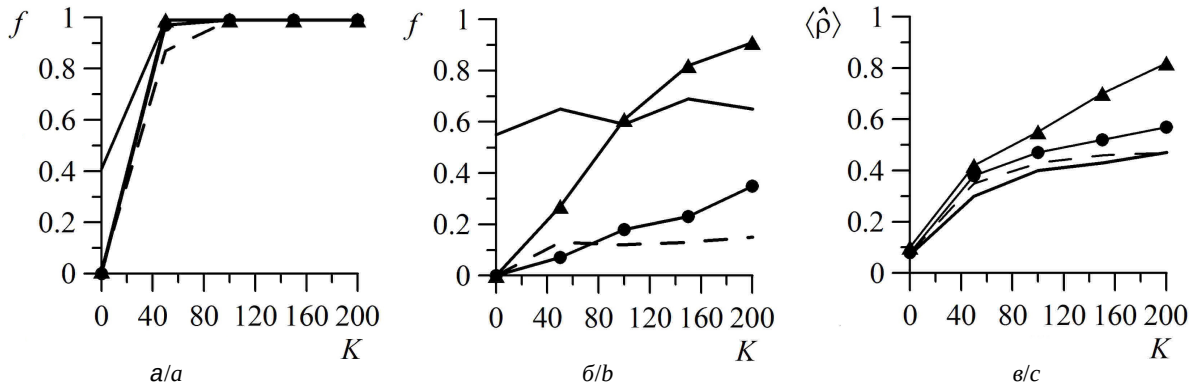


Рис. 3. Зависимость частоты положительных выводов о наличии и направлении связи и усредненного по ансамблю коэффициента фазовой когерентности от коэффициента связи  $K$  в модели (6) при  $\delta_k = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_k}} = 0.2$ : а – частота положительных выводов для  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  (здесь  $f$  – доля **правильных** выводов о направлении связи при  $K \neq 0$ ); б – частота положительных выводов для  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  (здесь  $f$  – доля **ложных** выводов о направлении связи); в – среднее по ансамблю значение коэффициента фазовой когерентности. Сплошная линия – сигналы не фильтровались, пунктирная линия – сигналы фильтровались по варианту 1, сплошная линия с кружками – по варианту 2, сплошная линия с треугольниками – по варианту 3

Fig. 3. Dependence of the frequency of positive conclusions about the presence and direction of coupling and the ensemble-averaged mean phase coherence on the coupling coefficient  $K$  in the model (6) at  $\delta_k = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_k}} = 0.2$ : a – the frequency of positive conclusions for  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  (here  $f$  is the probability of correct conclusions about the direction of coupling at  $K \neq 0$ ); b – the frequency of positive conclusions for  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  (here  $f$  is the probability of false conclusions about the direction of coupling); c – the ensemble average value of the mean phase coherence. Solid line – signals were not filtered, dotted line – signals were pre-filtered using the filtering method 1, solid line with circles – using the filtering method 2, solid line with triangles – using the filtering method 3

узким частотным диапазоном от 1.5 до 2.5 Гц (вариант 3). На рис. 3 приведены результаты оценки доли положительный выводов для всех трех способов фильтрации сигналов. Оказалось, что наименьший уровень ошибок при сохранении чувствительности метода к выявлению связи достигается при исполь-

зовании **фильтра нижних частот с частотой среза 5 Гц** (рис. 3, пунктирная линия).

На эффективность метода также может влиять и значение параметра метода,  $\tau$  – временной интервал, на котором рассчитывается приращение фазы в модели (2). На рис. 4. представлены зависимости

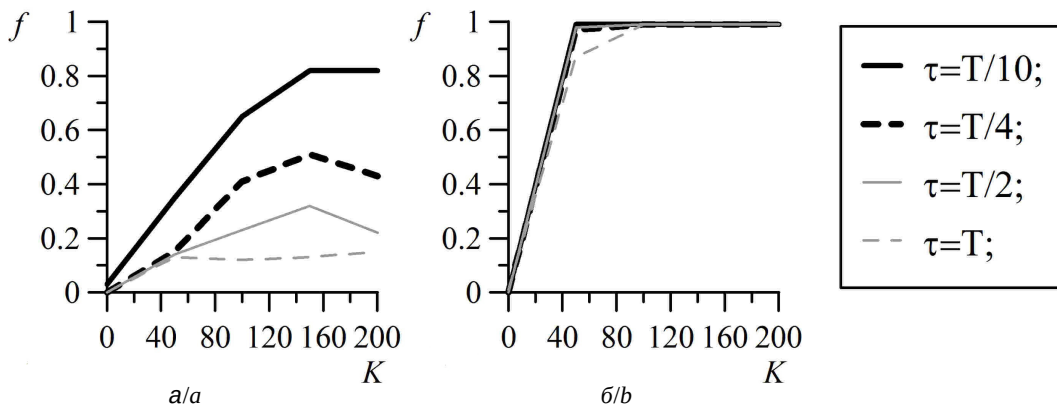


Рис. 4. Частоты положительных выводов о наличии и направлении связи в зависимости от параметра метода  $\tau$  для модели (6) при  $\delta_k = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_k}} = 0.2$ : а – частота положительных выводов для  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  (здесь  $f$  – доля **ложных** выводов о направлении связи); б – частота положительных выводов для  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  (здесь  $f$  – доля **правильных** выводов о направлении связи при  $K \neq 0$ ,  $T = 280$  отсчетов (примерно соответствует одному характерному периоду колебаний))

Fig. 4. The dependences of frequencies of positive conclusions about the presence and direction of coupling on the method parameter  $\tau$  for the model (6) at  $\delta_k = 3$ ,  $\sqrt{D_{\xi_k}} = 0.2$ : a – the frequency of positive conclusions for  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  (here  $f$  is the probability of false conclusions about the direction of coupling); b – the frequency of positive conclusions for  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  (here  $f$  is the probability of correct conclusions about the direction of coupling at  $K \neq 0$ ,  $T = 280$  counts (approximately corresponds to a single characteristic oscillation period))



величины  $f$  от коэффициента связи  $K$  при разных значениях параметра метода  $\tau$ .

Наименьший уровень ошибок при сохранении чувствительности метода достигается при  $\tau$ , равном одному характерному периоду.

### 5. Анализ сигналов ЭЭГ во время эпилептического приступа

В качестве иллюстрации ниже приводятся результаты применения адаптированного в данной работе метода для оценки связи между реальными сигналами ЭЭГ зарегистрированными во время эпилептического приступа у пациентов, находящихся в состоянии комы. Приводятся результаты анализа данных ЭЭГ от двух пациентов. Для каждого из них имелось по 8 отведений ЭЭГ во время приступа эпилепсии. Для каждой пары отведений (всего получалось 56 пар отведений) с использованием подобранного значения параметра метода  $\tau$  и способа предварительной фильтрации сигналов были получены оценки индексов связи  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  и  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  вместе с 95%-ными доверительными интервалами. Положительный вывод о наличии связи делался, если оценки  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  и  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  вместе с доверительным интервалом превышали нулевое значение. Для каждой пары отведений получались оценки двух индексов связи  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  и  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$ . Если сразу оба индекса значительно отличаются от нуля, то делается вывод о наличии двунаправленного или взаимного

воздействия отведений ЭЭГ друг на друга. Если же только один индекс  $\hat{\gamma}_{j \rightarrow k}$  оказывался значимо больше нуля, то делался вывод о том, что связь есть, но она однонаправленная (одно «ведущее» отведение воздействует на другое, «ведомое»).

Рис. 5 иллюстрирует полученные результаты. На нем схематично изображено расположение каждого электрода, а стрелками показаны обнаруженные связи между соответствующими отведениями. Стрелка в одну сторону показывает выявленное однонаправленное воздействие, стрелка в обе стороны – двунаправленное. Для упрощения восприятия выявленная однонаправленная связь показана стрелками серого цвета, а двунаправленная связь – черного.

Для обоих пациентов во время эпилептического приступа наименьшее количество связей наблюдается для отведения FP2. Здесь не идет речь о воспроизводимости или физиологической интерпретация данного результата, поскольку требуется применение адаптированного нами метода к сигналам ЭЭГ от многих других пациентов, что является предметом дальнейших исследований. Приведенный авторами статьи анализ реальных сигналов имеет иллюстративный характер и является примером применения рассмотренного в работе метода выявления связанности между осцилляторами на основе моделирования фазовой динамики.

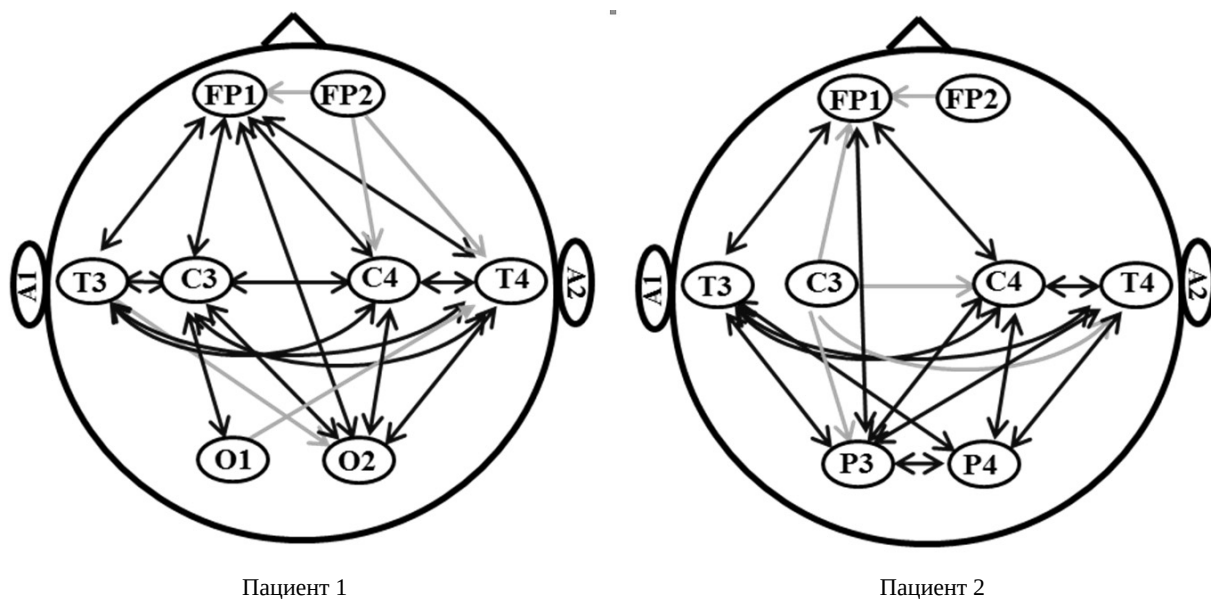


Рис. 5. Результаты оценки индексов связанности  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  и  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  для отведений ЭЭГ двух пациентов во время эпилептического приступа

Fig. 5. Estimation results of the estimation of coupling indices  $\hat{\gamma}_{2 \rightarrow 1}$  and  $\hat{\gamma}_{1 \rightarrow 2}$  for EEG leads of two patients during an epileptic seizure





## Заключение

В данной работе впервые метод, основанный на моделировании фазовой динамики (МФД), применен для оценки связей между отведениями ЭЭГ во время эпилептического приступа у пациентов, находящихся в состоянии комы. Анализ связей между отведениями ЭЭГ важен для изучения особенностей и механизма возникновения и протекания эпилептического приступа у людей с пониженным (угнетенным) уровнем сознания. Использование метода МФД позволяет получить не только оценку наличия связи, но и ее направления, что крайне важно для изучения характера связей между отведениями ЭЭГ.

В рамках данной работы проведено исследование применимости метода МФД для анализа сложных сигналов ЭЭГ во время эпилептического приступа у больных с угнетенным сознанием. Исследование применимости метода реализовано на простой модели, воспроизводящей свойства сигналов ЭЭГ. На тестовой модели показано, что эффективность метода МФД значительно повышается при использовании в качестве предобработки сигналов фильтра нижних частот – в данном случае удастся достичь наименьшего уровня ошибок при высокой чувствительности метода к выявлению наличия и направления связи. Также показано, что для данных подобранной тестовой системы параметр метода – следует брать равным характерному периоду. Стоит отметить, что подобранная тестовая модель не может выступать в качестве универсальной модели ЭЭГ во время эпилептического приступа у людей, находящихся в состоянии комы, но она позволила провести важный этап в изучении связанности групп нейронов у выбранной категории больных.

В качестве примера с помощью адаптированного метода проведен анализ реальных сигналов ЭЭГ у двух пациентов. Для получения медицинских результатов необходима дальнейшая обработка сигналов от большего количества пациентов.

## Список литературы

1. Безручко Б. П., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Смирнов Д. А., Тасс П. А. Моделирование и диагностика взаимодействия нелинейных колебательных систем по хаотическим временным рядам (приложение в нейрофизиологии) // Успехи физических наук. 2008. Т. 178. С. 323–329. <https://www.doi.org/10.3367/UFNr.0178.200803h.0323>
2. Lehnertz K., Bialonski S., Horstmann M., Krug D., Rothkegel A., Staniek M., Wagner T. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks // Journal of Neuroscience Methods. 2009. Vol. 183. P. 42–48. <https://www.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.05.015>
3. Nini A., Feingold A., Slovín H., Bergman H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism // J. Neurophysiol. 1995. Vol. 74. P. 1800–1805. <https://www.doi.org/10.1152/jn.1995.74.4.1800>
4. Сысоева М. В., Сысоев И. В. Математическое моделирование динамики энцефалограммы во время эпилептического припадка // Письма в ЖТФ. 2012. Т. 38, вып. 3. С. 103–110. <https://www.doi.org/10.21883/PJTF.2018.04.45640.17086>
5. Sysoeva M. V., Luttjohann A., Luijtelar G. van, Sysoev I. V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // Neuroscience. 2016. Vol. 314. P. 75–89. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044>
6. Sysoeva M. V., Kuznetsova G. D., Sysoev I. V. The modeling of rat EEG signals in absence epilepsy in the analysis of brain connectivity // Biophysics. 2016. Vol. 61, № 4. P. 661–669. <https://www.doi.org/10.1134/S0006350916040230>
7. Грищенко А. А., ван Рейн К. М., Сысоев И. В. Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности между внутричерепными отведениями ЭЭГ коры головного мозга крыс-моделей абсанской эпилепсии // Математическая биология и биоинформатика. 2017. Т. 12, № 2. С. 317–326. <https://www.doi.org/10.17537/2017.12.317>
8. Basti A., Pizzella V., Chella F., Marzetti L. Disclosing brain functional connectivity from electrophysiological signals with phase slope based metrics // Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics. 2017. Vol. 11. P. 50–62. <https://www.doi.org/10.24874/jsscm.2017.11.02.05>
9. Navrotskaya E. V., Alipov V. V., Ishbulatov Yu. M., Bezruchko B. P., Zeulina E. E., Kuligin A. V., Sadchikov D. V. Estimating the influence of spinal block and ataractanalgesia on the coupling between the rhythms of autonomic control of heart rate and vascular tone during gynecological operation // Russian Open Medical Journal. 2019. Vol. 8, № 3. Article number e0305. <https://www.doi.org/10.15275/rusomj.2019.0305>
10. Hinrichs H., Noesselt T., Heinze H.-J. Directed information flow – a model free measure to analyze causal interactions in event related EEG-MEG-experiments // Human Brain Mapping. 2008. Vol. 29. P. 193–206. <https://www.doi.org/10.1002/hbm.20382>
11. Quiñero R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P. On the performance of different synchronization measures in real data : A case study on electroencephalographic signals // Physical Review E. 2000. Vol. 65. Article number 041903. <https://www.doi.org/10.1103/PhysRevE.65.041903>
12. Kreuz T., Andrzejak R., Mormann F., Kraskov A., Stögbauer Harald, Elger C., Lehnertz K., Grassberger P. Measure profile surrogates : A method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithms // Physical Review E. 2004. Vol. 69. Article number



061915. <https://www.doi.org/10.1103/PHYSREVE.69.061915>
13. Mormann F., Kreuz T., Rieke C., Andrzejak R., Kraskov A., David P., Elger C., Lehnertz K. On the predictability of epileptic seizures // *Clinical Neurophysiology*. 2005. Vol. 116. P. 569–587. <https://www.doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.025>
  14. Brea J., Russell D. F., Neiman A. B. Measuring direction in the coupling of biological oscillators : A case study for electroreceptors of paddlefish // *Chaos*. 2006. Vol. 16. Article number 026111. <https://www.doi.org/10.1063/1.2201466>
  15. Baccala L., Sameshima K., Ballester G., Valle A., Timo-Iaria C. Studying the Interaction Between Brain Structures via Directed Coherence and Granger Causality // *Applied Signal Processing*. 1998. Vol. 5. P. 40–48. <https://www.doi.org/10.1007/s005290050005>
  16. Rosenblum M. G., Pikovsky A. S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E*. 2001. Vol. 64. Article number 045202. <https://www.doi.org/10.1103/PhysRevE.64.045202>
  17. Smirnov D., Bezruchko B. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 68. Article number 046209. <https://www.doi.org/10.1103/PhysRevE.68.046209>
  18. Смирнов Д. А., Бодров М. Б., Безручко Б. П. Оценка связанности между осцилляторами по временным рядам путем моделирования фазовой динамики : пределы применимости метода // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. 2004. Т. 12, № 6. С. 79–92.
  19. Сидак Е. В., Смирнов Д. А., Безручко Б. П. Оценка запаздывающей связи между осцилляторами по наблюдаемой фазовой динамике // *Известия вузов. Радиофизика*. 2015. Т. 58, № 7. С. 587–599.
  20. Сидак Е. В., Смирнов Д. А., Осипов Г. В., Безручко Б. П. Влияние нелинейной амплитудной динамики на оценку времени запаздывания связи между осцилляторами // *Письма в ЖТФ*. 2016. Т. 42, вып. 6. С. 20–26.
  21. Хорев В. С., Киселев А. Р., Шварц В. А., Лапшева Е. Е., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Гриднев В. И., Караваев А. С. Исследование запаздывания в связи между контурами регуляции сердечно-сосудистой системы у здорового человека методом моделирования фазовой динамики // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия : Физика*. 2016. Т. 16, вып. 4. С. 227–237. <https://www.doi.org/10.18500/1817-3020-2016-16-4-227-237>
  22. Baboukani S., Azemi G., Boashash B., Colditz P., Omidvarnia A. A novel multivariate phase synchrony measure : Application to multichannel newborn EEG analysis // *Digital Signal Processing*. 2018. Vol. 84. Article number 57380071. <https://www.doi.org/10.1016/j.dsp.2018.08.019>
  23. Stankovski T., Pereira T., McClintock P., Stefanovska A. Coupling functions : Dynamical interaction mechanisms in the physical, biological and social sciences // *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2019. Vol. 377. Article number 20190039. <https://www.doi.org/10.1098/rsta.2019.0039>
  24. Musizza B., Stefanovska A., McClintock P., Palus M., Petrovic J., Ribaric S., Bajrovic F. Interactions between cardiac, respiratory and EEG- $\delta$  oscillations in rats during anaesthesia // *J. Physiol.* 2007. Vol. 580. P. 315–326. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126748>
  25. Gruszecka A., Nuckowska M., Waskow M., Kot J., Winkowski P., Guminski W., Frydrychowski A., Wtorek J., Bujnowski A., Lass P., Stankovski T., Gruszecki M. Coupling between Blood Pressure and Subarachnoid Space Width Oscillations during Slow Breathing // *Entropy*. 2021. Vol. 23. Article number 113. <https://www.doi.org/10.3390/e23010113>
  26. Kamali S., Gharibzadeh S., Jafari S. A new look to coma from the viewpoint of nonlinear dynamics // *Nonlinear Dyn.* 2018. Vol. 92. P. 2119–2131. <https://www.doi.org/10.1007/s11071-018-4184-3>

## References

1. Bezruchko B. P., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Smirnov D. A., Tass P. A. Modeling nonlinear oscillatory systems and diagnostics of coupling between them using chaotic time series analysis : Applications in neurophysiology. *Phys. Usp.*, 2008, vol. 51, pp. 304–310. <https://www.doi.org/10.1070/PU2008v051n03ABEH00649>
2. Lehnertz K., Bialonski S., Horstmann M., Krug D., Rothkegel A., Staniek M., Wagner T. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks. *Journal of Neuroscience Methods*, 2009, vol. 183, pp. 42–48. <https://www.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.05.015>
3. Nini A., Feingold A., Slovlin H., Bergman H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.*, 1995, vol. 74, pp. 1800–1805. <https://www.doi.org/10.1152/jn.1995.74.4.1800>
4. Sysoeva M. V., Sysoev I. V. Mathematical modeling of encephalogram dynamics during epileptic seizure. *Technical Physics Letters*, 2012, vol. 38, no. 2, pp. 151–154. <https://www.doi.org/10.1134/S1063785012020137>
5. Sysoeva M. V., Luttjohann A., Luijtelaar G. van, Sysoev I. V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience*, 2016, vol. 314, pp. 75–89. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044>
6. Sysoeva M. V., Kuznetsova G. D., Sysoev I. V. The modeling of rat EEG signals in absence epilepsy in the analysis of brain connectivity. *Biophysics*, 2016, vol. 61, no. 4, pp. 661–669. <https://www.doi.org/10.1134/S0006350916040230>
7. Grishchenko A. A., van Rijn C. M., Sysoev I. V. Comparative analysis of methods for estimation of undirected coupling from time series of intracranial EEGs of cortex of rats-genetic models of absence epilepsy. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika* [Mathematical Biology and Bioinformatics], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 317–326. <https://www.doi.org/10.17537/2017.12.317>
8. Basti A., Pizzella V., Chella F., Marzetti L. Disclosing brain functional connectivity from electrophysiological



- signals with phase slope based metrics. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics*, 2017, vol. 11, pp. 50–62. <https://www.doi.org/10.24874/jsscm.2017.11.02.05>
9. Navrotskaya E. V., Alipov V. V., Ishbulatov Yu. M., Bezruchko B. P., Zeulina E. E., Kuligin A. V., Sadchikov D. V. Estimating the influence of spinal block and ataractanalgesia on the coupling between the rhythms of autonomic control of heart rate and vascular tone during gynecological operation. *Russian Open Medical Journal*, 2019, vol. 8, no. 3, article number e0305. <https://www.doi.org/10.15275/rusomj.2019.0305>
  10. Hinrichs H., Noesselt T., Heinze H.-J. Directed information flow – a model free measure to analyze causal interactions in event related EEG-MEG-experiments. *Human Brain Mapping*, 2008, vol. 29, pp. 193–206. <https://www.doi.org/10.1002/hbm.20382>
  11. Quiñero R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P. On the performance of different synchronization measures in real data : A case study on electroencephalographic signals. *Physical Review E*, 2000, vol. 65, article number 041903. <https://www.doi.org/10.1103/PhysRevE.65.041903>
  12. Kreuz T., Andrzejak R., Mormann F., Kraskov A., Stögbauer Harald, Elger C., Lehnertz K., Grassberger P. Measure profile surrogates : A method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithms. *Physical Review E*, 2004, vol. 69, article number 061915. <https://www.doi.org/10.1103/PHYSREVE.69.061915>
  13. Mormann F., Kreuz T., Rieke C., Andrzejak R., Kraskov A., David P., Elger C., Lehnertz K. On the predictability of epileptic seizures. *Clinical Neurophysiology*, 2005, vol. 116, pp. 569–587. <https://www.doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.025>
  14. Brea J., Russell D. F., Neiman A. B. Measuring direction in the coupling of biological oscillators : A case study for electroreceptors of paddlefish. *Chaos*, 2006, vol. 16, article number 026111. <https://www.doi.org/10.1063/1.2201466>
  15. Baccala L., Sameshima K., Ballester G., Valle A., Timótiaria C. Studying the Interaction Between Brain Structures via Directed Coherence and Granger Causality. *Applied Signal Processing*, 1998, vol. 5, pp. 40–48. <https://www.doi.org/10.1007/s005290050005>
  16. Rosenblum M. G., Pikovsky A. S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators. *Phys. Rev. E*, 2001, vol. 64, pp. 045202. <https://www.doi.org/10.1103/PhysRevE.64.045202>
  17. Smirnov D., Bezruchko B. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series. *Phys. Rev. E*, 2003, vol. 68, article number 046209. <https://www.doi.org/10.1103/PhysRevE.68.046209>
  18. Smirnov D. A., Bodrov M. B., Bezruchko B. P. Estimation of Coupling Between Oscillators From Time Series Via Phase Dynamics Modeling : Limits Of Method’s Applicability. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2004, vol. 12, no. 6, pp. 79–92 (in Russian).
  19. Sidak E. V., Smirnov D. A., Bezruchko B. P. Estimation Of Characteristics Of Delayed Coupling Between Stochastic Oscillators From The Observed Phase Dynamics. *Radiophysics and Quantum Electronics*, 2015, vol. 58, no. 7, pp. 529–540. <https://www.doi.org/10.1007/s11141-015-9626-x>
  20. Sidak E. V., Smirnov D. A., Osipov G. V., Bezruchko B. P. Influence of nonlinear amplitude dynamics on estimated delay time of coupling between self-oscillatory systems. *Technical Physics Letters*, 2016, vol. 42, pp. 287–290. <https://www.doi.org/10.1134/S1063785016030317>
  21. Khorev V. S., Kiselev A. R., Shvartz V. A., Lapshева E. E., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Karavaev A. S. Investigation of Delay Time in Interaction between the Regulatory Circuits in the Cardiovascular System of Healthy Humans Using Modeling of Phase Dynamics. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2016, vol. 16, iss. 4, pp. 227–237. (in Russian). <https://www.doi.org/10.18500/1817-3020-2016-16-4-227-237>
  22. Baboukani S., Azemi G., Boashash B., Colditz P., Omidvarnia A. A novel multivariate phase synchrony measure : Application to multichannel newborn EEG analysis. *Digital Signal Processing*, 2018, vol. 84, article number 57380071. <https://www.doi.org/10.1016/j.dsp.2018.08.019>
  23. Stankovski T., Pereira T., McClintock P., Stefanovska A. Coupling functions : Dynamical interaction mechanisms in the physical, biological and social sciences. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2019, vol. 377, article number 20190039. <https://www.doi.org/10.1098/rsta.2019.0039>
  24. Musizza B., Stefanovska A., McClintock P., Palus M., Petrovic J., Ribaric S., Bajrovic F. Interactions between cardiac, respiratory and EEG- $\delta$  oscillations in rats during anaesthesia. *J. Physiol.*, 2007, vol. 580, pp. 315–326. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126748>
  25. Gruszecka A., Nuckowska M., Waskow M., Kot J., Winkowski P., Guminski W., Frydrychowski A., Wtorek J., Bujnowski A., Lass P., Stankovski T., Gruszecki M. Coupling between Blood Pressure and Subarachnoid Space Width Oscillations during Slow Breathing. *Entropy*, 2021, vol. 23, article number 113. <https://www.doi.org/10.3390/e23010113>
  26. Kamali S., Gharibzadeh S., Jafari S. A new look to coma from the viewpoint of nonlinear dynamics. *Nonlinear Dyn.*, 2018, vol. 92, pp. 2119–2131. <https://www.doi.org/10.1007/s11071-018-4184-3>

Поступила в редакцию 01.10.2021; одобрена после рецензирования 30.11.2021; принята к публикации 02.12.2021  
The article was submitted 01.10.2021; approved after reviewing 30.11.2021; accepted for publication 02.12.2021