



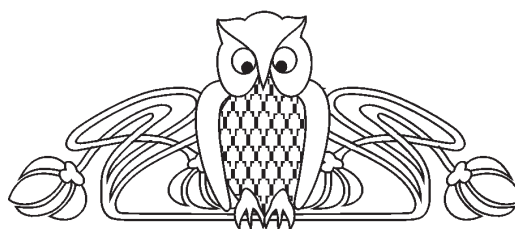
5. Colarusso P., Zhang K.-Q., Guo B., Bernath P.F. The infrared spectra of uracil, thymine, and adenine in the gas phase. *Chemical Physics Letters*, 1997, vol. 269, pp. 39–48. DOI: 10.1016/S0009-2614(97)00245-5.
6. Ten G. N., Nechaev V. V., Pankratov A. N., Berezin V. I., Baranov V. I. Effect of hydrogen bonding on the structure and vibrational spectra of complementary pairs of nucleic acid bases. II. adenine-thymine. *Journal of Structural Chemistry*, 2010, vol. 51, no. 5, pp. 854–861.
7. Bokarev A. N., Plastun I. L. Polarizing properties of molecules ensembles - new approaches to calculations. *Proceedings of SPIE*, 2016, vol. 9917, pp. 99172C. DOI: 10.1117/12.2229801.
8. Belenkov E. A., Ivanovskaya V. V., Ivanovsky A. L. *Nanoalmaz i rodstvennye uglernodnye nanomaterialy. Komp'uternoe materialovedenie* [Nanodiamonds and related carbon nanomaterials. Computer materials science]. Ekaterinburg, UrO RAS, 2008. 169 p. (in Russian).
9. Bagrii E. I. *Adamantany: Poluchenie, svoistva, primeneniye* [Adamantanes: synthesis, properties and application], Moscow, Science, 1989. 264 p. (in Russian).
10. Filik J., Harvey J. N., Allan N. L., May P. W., Dahl J. E. P., Shenggao L., Carlson R. M. K. Raman spectroscopy of diamondoids. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2006, vol. 64, pp. 681–692.
11. Baidakova M. V., Kukushkina Y. A., Sitnikova A. A., Yagovkina M. A., Kirilenko D. A., Sokolov V. V., Shestakov M. S., Vul' A. Y., Zousman B., Levinson O. Structure of nanodiamonds prepared by laser synthesis. *Physics of the Solid State*, 2013, vol. 55, no. 8, pp. 1747–1753.
12. Kohn W. The electronic structure of matter: wave functions and density functionals. *Physics-Uspekhi (Advances in Physical Sciences)*, 2002, vol. 172, no. 3, pp. 336–348.
13. Pople J. Quantum chemical models. *Physics-Uspekhi (Advances in Physical Sciences)*, 2002, vol. 172, no. 3, pp. 349–356.
14. Frisch M. J., Trucks G. W., Cheeseman J. R., Scalmani G., Caricato M., Hratchian H. P., Li X., Barone V., Bloino J., Zheng G., Vreven T., Montgomery J. A., Petersson Jr. G. A., Scuseria G. E., Schlegel H. B., Nakatsuji H., Izmaylov A. F., Martin R. L., Sonnenberg J. L., Peralta J. E., Heyd J. J., Brothers E., Ogliaro F., Bearpark M., Robb M. A., Mennucci B., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Rendell A., Gomperts R., Zakrzewski V. G., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H. *Gaussian 09, Revision A.02*. Wallingford CT, Gaussian Inc., 2009. 989 p.
15. Dolenko T. A., Burikov S. A., Laptinskiy K. A., Sarmanova O. E. Improvement of the fidelity of molecular DNA computations: control of DNA duplex melting using raman spectroscopy. *Laser Physics*, 2016, vol. 26, no. 2, 25206.

Please cite this article in press as:

Bokarev A. N., Plastun I. L., Agandeeva K. E. Influence of the Hydrogen Bond on the IR-spectrum and Structure of Molecular Complex of Diamond Nanoparticles and DNA Bases. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2016, vol. 16, iss. 4, pp. 218–227. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-4-218-227.

УДК 577.31

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАПАЗДЫВАНИЯ В СВЯЗИ МЕЖДУ КОНТУРАМИ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФАЗОВОЙ ДИНАМИКИ



**В. С. Хорев¹, А. Р. Киселев², В. А. Шварц³,
Е. Е. Лапшева⁴, В. И. Пономаренко⁵, М. Д. Прохоров⁶,
В. И. Гриднев⁷, А. С. Караваев⁸**

¹Хорев Владимир Сергеевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, khorevvs@gmail.com

²Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических

информационных технологий научно-исследовательского института кардиологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского; ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, antonkis@list.ru

³Шварц Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, vashvarts@bakulev.ru



⁴Лапшева Елена Евгеньевна, старший преподаватель кафедры информатики и программирования, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, lapsheva@yandex.ru

⁵Пономаренко Владимир Иванович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике, Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН, ponomarenkovi@gmail.com

⁶Прохоров Михаил Дмитриевич, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией моделирования в нелинейной динамике, Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН, mdprokhorov@yandex.ru

⁷Гриднев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; руководитель отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий научно-исследовательского института кардиологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, gridnev@cardio-it.ru

⁸Караваев Анатолий Сергеевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; старший научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике, Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН, karavaevas@gmail.com

Метод диагностики связанности колебательных систем, основанный на построении прогностических моделей динамики мгновенных фаз, использован для диагностики временных задержек в связях между контурами регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов, демонстрирующих у здоровых людей колебания с характерными периодами около 10 секунд. В ходе анализа двухчасовых экспериментальных записей здоровых испытуемых выявлено наличие значимого двунаправленного взаимодействия с временным запаздыванием порядка единиц секунд в связях между исследуемыми системами.

Ключевые слова: фазовая динамика, диагностика связанности, временное запаздывание, регуляторная система, сердечно-сосудистая система, вегетативная регуляция.

DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-4-227-237

Введение

Регуляция сердечно-сосудистой системы (ССС) человека отделами вегетативной нервной системы играет важнейшую роль в обеспечении функционирования организма в различных условиях его работы [1]. При этом состоянию здоровья соответствует баланс активности раз-

личных регуляторных контуров, выстраиваемый в результате их сложного взаимодействия. Нарушения вегетативной регуляции, в том числе под действием внешних факторов, ассоциированы с развитием различных патологических состояний, например, вегетососудистой дистонии и артериальной гипертонии [2]. Как было показано ранее в наших работах [3, 4], особенности взаимодействия между регуляторными контурами являются чувствительными маркерами при поражении различных органов и систем организма, и количественный анализ свойств таких связей и результатов их действия весьма перспективен для развития диагностических методов [5–7]. Кроме того, такие исследования важны для получения фундаментальных знаний об устройстве ССС, которые необходимы для понимания механизмов ее работы в норме и патологии в различных режимах функционирования организма. Наконец, изучение особенностей взаимодействия регуляторных систем необходимо для построения математических моделей ССС, что открывает широкие перспективы для решения фундаментальных задач физиологии и прикладных медицинских задач [8–11].

До недавнего времени принципиальные ограничения на использование инвазивных (требующих внедрения в организм) измерений при работе с живыми системами делали исследования особенностей взаимодействия контуров регуляции ССС практически невозможными. Однако развитие вычислительной техники и нелинейно-динамических методов анализа и обработки сигналов сложных систем открыло возможности для исследования сложной коллективной динамики регуляторных систем и изучения особенностей построения связей между ними.

В данной работе перспективный метод диагностики связанности колебательных систем, основанный на построении прогностических моделей динамики мгновенных фаз, использовался для диагностики временных задержек в связях между контурами регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов, демонстрирующих колебания с характерными периодами около 10 секунд. Впервые подобный анализ был осуществлен при анализе длительных записей здоровых субъектов, содержащих более 700 характерных периодов колебаний, что позволило улучшить статистические свойства оценок рассчитываемых индексов и сделать новые выводы о характере взаимодействия исследуемых систем.



1. Объект исследования

В работе изучаются особенности взаимодействия контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений (КРЧСС) и тонуса артериальных сосудов (КРТАС), регулирующего среднее артериальное давление. Известно, что оба рассматриваемых регуляторных контура име-

ют близкие частоты колебаний, составляющие порядка 0.1 Гц [12]. Согласно известным модельным представлениям об устройстве систем регуляции ССС и результатам их экспериментальных исследований изучаемые контуры могут рассматриваться как две взаимодействующие автоколебательные системы [8, 13–17] (рис. 1).

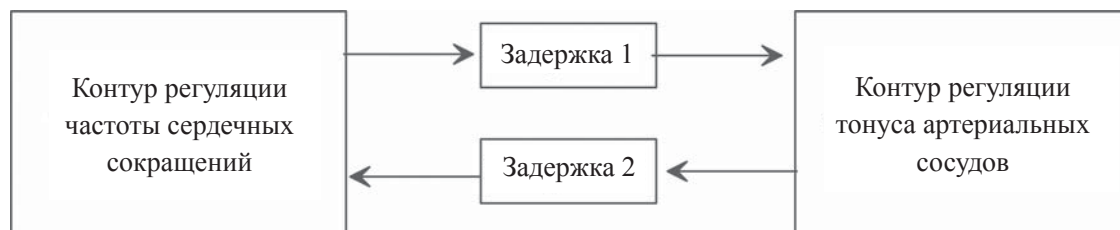


Рис. 1. Структурная схема объекта исследования. Изучается характер связи между двумя контурами регуляции деятельности ССС, имеющих собственные частоты колебаний около 0.1 Гц

Однако характер связи между этими системами, в частности ее сила, преимущественное направление, наличие в связи существенных временных задержек остаются открытым вопросом и являются предметом данного исследования.

В работе анализировались 8 записей субъектов (25–30 лет) без признаков сердечно-сосудистой патологии. Испытуемым одновременно регистрировались каналы электрокардиограммы (ЭКГ) во II стандартном отведении по Эйнтховену и пальцевая фотоплетизмограмма (ФПГ – сигнал кровенаполнения сосудов) отраженного света (ИК-диапазон, длина волны около 960 нм) (рис. 2). ФПГ регистрировалась

с дистальной фаланги среднего пальца левой руки. Регистрация сигналов осуществлялась в лежачем положении тела в течение 2 часов. Регистрация ЭКГ, ФПГ и дыхания осуществлялась при помощи многоканального электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» модель 10 (НПКФ «Медиком-МТД», Россия) с комплектом стандартных датчиков. Регистрация сигналов производилась с частотой 250 Гц при разрядности квантования 14 бит.

После записи из ЭКГ выделялся сигнал кардиоинтервалограммы (КИГ – последовательность интервалов между R-пиками ЭКГ), которая

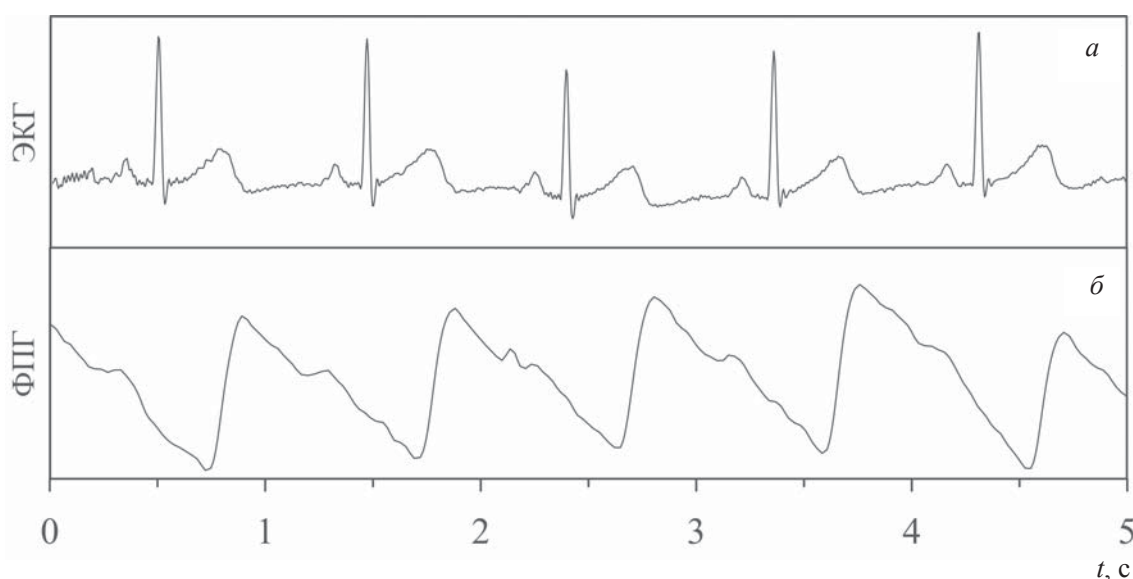


Рис. 2. Участки зарегистрированных временных рядов: а – ЭКГ, б – ФПГ



с помощью сплайн-интерполяции приводилась к эквидистантному виду с частотой дискретизации 5 выборок в секунду [18].

Для выделения из зарегистрированных временных рядов сигналов КРЧСС и КРТАС эквидистантная КИГ и ФПГ фильтровались полосовым фильтром в полосе 0.05–0.15 Гц. В результате фильтрации были выделены составляющие этих сигналов, имеющие частоты около 0.1 Гц и связанные с активностью двух исследуемых регуляторных контуров [16].

2. Метод оценки уровня взаимодействия между системами

Для анализа связанности исследуемых контуров регуляции использовался метод, основанный на моделировании фазовой динамики, который отличается хорошей чувствительностью в условиях слабой связи [17–20].

Суть метода заключается в попытке предсказания будущих значений мгновенной фазы одной системы, используя текущие значения мгновенной фазы второй системы. Если использование информации о фазе второй системы помогает предсказать динамику фазы первой системы (уменьшает ошибку прогноза), то делается вывод о воздействии второй системы на первую.

$$\begin{aligned} F_1(\varphi_1, \varphi_2, \mathbf{a}_1) &= \alpha_0^{(1)} + \sum_{m,n} \left(\alpha_{m,n}^{(1)} \cos(m\varphi_1 - n\varphi_2) + \beta_{m,n}^{(1)} \sin(m\varphi_1 - n\varphi_2) \right), \\ F_2(\varphi_2, \varphi_1, \mathbf{a}_2) &= \alpha_0^{(2)} + \sum_{m,n} \left(\alpha_{m,n}^{(2)} \cos(m\varphi_2 - n\varphi_1) + \beta_{m,n}^{(2)} \sin(m\varphi_2 - n\varphi_1) \right), \end{aligned} \quad (4)$$

где $\mathbf{a}_k \equiv (\alpha_0^{(k)}, \{\alpha_{m,n}^{(k)}\}, \{\beta_{m,n}^{(k)}\})$ – векторы коэффициентов, $k = 1, 2$. Диапазон суммирования, т.е. набор значений индексов m и n , определяющих, какие слагаемые присутствуют в многочлене, может быть свой для каждого осциллятора [24]. Оценки силы воздействия $G_{1,2}(\Delta)$, где Δ – временной сдвиг между колебаниями систем, рассчитываются из (1), (2) следующим образом:

$$G_{1,2} = \frac{1}{2\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial F(\varphi_{1,2}(t), \varphi_{2,1}(t - \Delta), \mathbf{a}_{1,2})}{\partial \varphi_{1,2}} \right)^2 d\varphi_1 d\varphi_2. \quad (5)$$

В работе использовались следующие параметры метода: $n = m = 1$, поскольку сигналы фильтровались в одной полосе частот, $\tau = 1$ для минимизации смещения, характерного для более высоких значений [25].

Оценка коэффициентов $G_{1,2}(\Delta)$ сопровождалась расчетом доверительного интервала

На первом этапе анализа из анализируемых сигналов $x_{1,2}(t)$ выделяются временные реализации их мгновенных фаз. В данной работе мы используем для этого широко распространенный подход, основанный на преобразовании Гильберта [21, 22]:

$$\varphi_{1,2}(t) = \arctg \frac{x_{1,2}^*(t)}{x_{1,2}(t)}, \quad (1)$$

где $x_{1,2}^*(t)$ – преобразования Гильберта исходных сигналов $x_{1,2}(t)$, представляющее собой идеальный широкополосный фазовращатель на $-\pi/2$ [23]:

$$x^*(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x(\tau)}{\pi(t-\tau)} d\tau. \quad (2)$$

По временным рядам мгновенных фаз сигналов исследуемых систем строились предсказательные модели вида

$$\begin{aligned} \Delta\varphi_1(t) &= F_1(\varphi_1(t), \varphi_2(t) + \varepsilon_1(t)), \\ \Delta\varphi_2(t) &= F_2(\varphi_2(t), \varphi_1(t) + \varepsilon_2(t)), \end{aligned} \quad (3)$$

где $\Delta\varphi_k(t) = \varphi_k(t + \tau) - \varphi_k(t)$, $k = 1, 2$ – приращения мгновенных фаз сигналов на τ (интервале прогнозирования), $\varepsilon_k(t)$ – шумы с нулевым средним, F_k – тригонометрические многочлены вида

с помощью аналитической формулы, предложенной в работе [26]. В предположении слабой связи, когда разности между наблюдаемыми значениями и значениями, предсказанными моделью, представляют собой независимые гауссовские случайные процессы, между исследуемыми системами формула дает 95%-ный доверительный интервал, применимый даже для случая коротких и зашумленных временных реализаций.

Превышение нуля значением $G_{1,2}(\Delta)$ со своим доверительным интервалом, рассчитанным для каждого значения запаздывания Δ в связи, интерпретируется как наличие статистически значимого воздействия.

Появление в $G_{1,2}(\Delta)$ локальных максимумов для некоторых значений Δ указывает на наличие задержки Δ при распространении сигналов между системами [25].



3. Результаты обработки ЭКГ и ФПГ здоровых людей

Сигналы здоровых субъектов длительно-стью по 120 минут анализировались в скользящих окнах длиной 20 минут (около 120 характерных периодов колебаний исследуемых систем) со смещением окна 10 минут. В каждом окне рассчитывались значения индексов

$G_{1,2}(\Delta)$. Значение Δ перебиралось в диапазоне 0–10 с. Результаты анализа связанности в таких окнах для испытуемого № 8 представлены на рис. 3. Здесь и далее нижний индекс 1 соответствует направлению воздействия КРЧСС на КРТАС, а нижний индекс 2 – направлению воздействия КРТАС на КРЧСС.

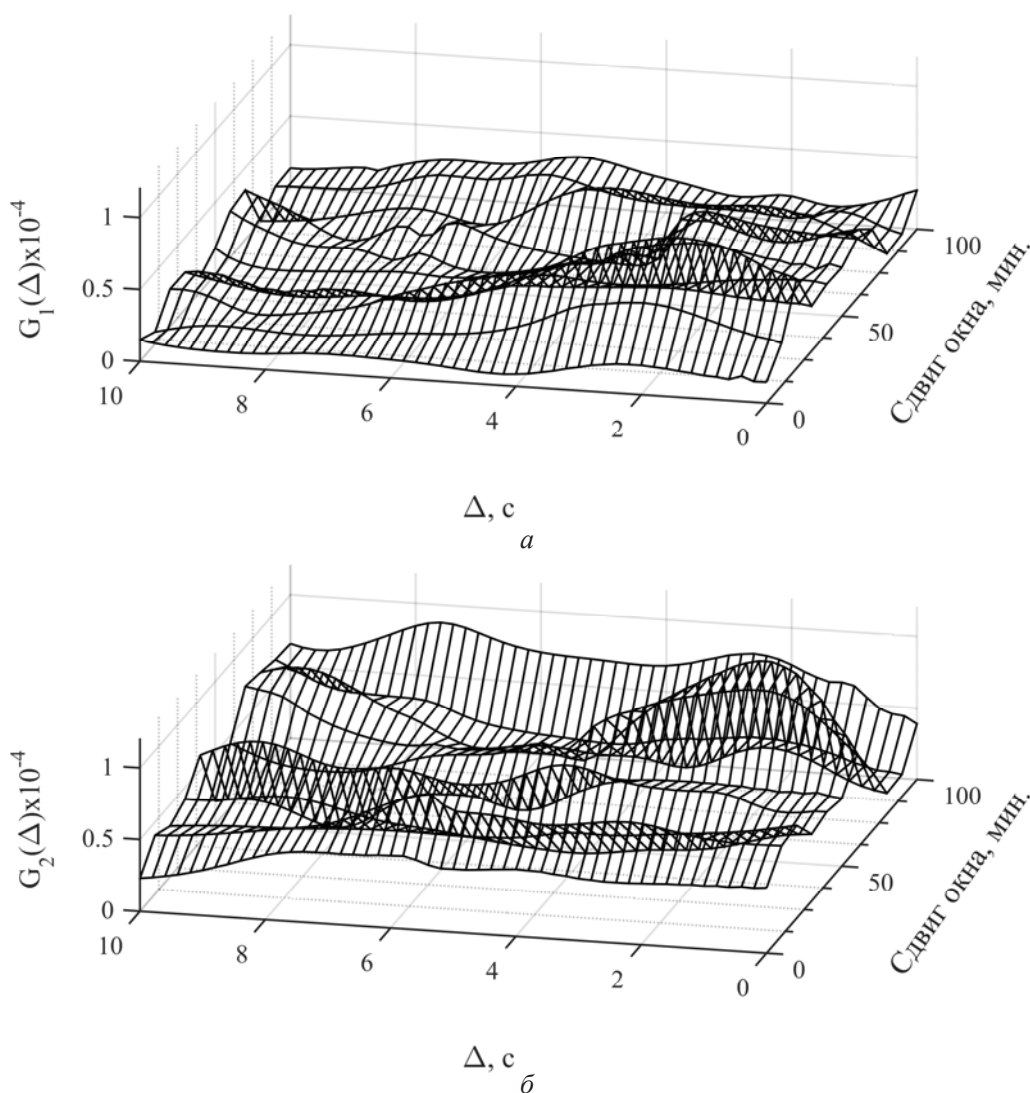


Рис. 3. Результаты анализа связанности в двадцатиминутных окнах с 50%-ным перекрытием для испытуемого № 8: $a - G_1(\Delta, t_i)$, $b - G_2(\Delta, t_i)$. t_i – сдвиг окна

Рассчитанные зависимости $G_{1,2}(\Delta)$ статистически значимо превышают 0 и, как правило, демонстрируют по несколько локальных максимумов, которые могут быть связаны как с задержками в связи, так и с флуктуациями, обусловленными влиянием шумов, артефактов и помех различной природы. Для уменьшения влияния таких флуктуаций результаты анализа

данных в окнах усреднялись по каждому из испытуемых. На рис. 4 представлены результаты усреднения рассчитанных в окнах зависимостей $G_{1,2}(\Delta)$ для испытуемого № 8.

Абсолютные значения коэффициентов $G_{1,2}$, характеризующих степень воздействия исследуемых систем друг на друга в смысле анализа динамики фаз, оказываются близки друг к

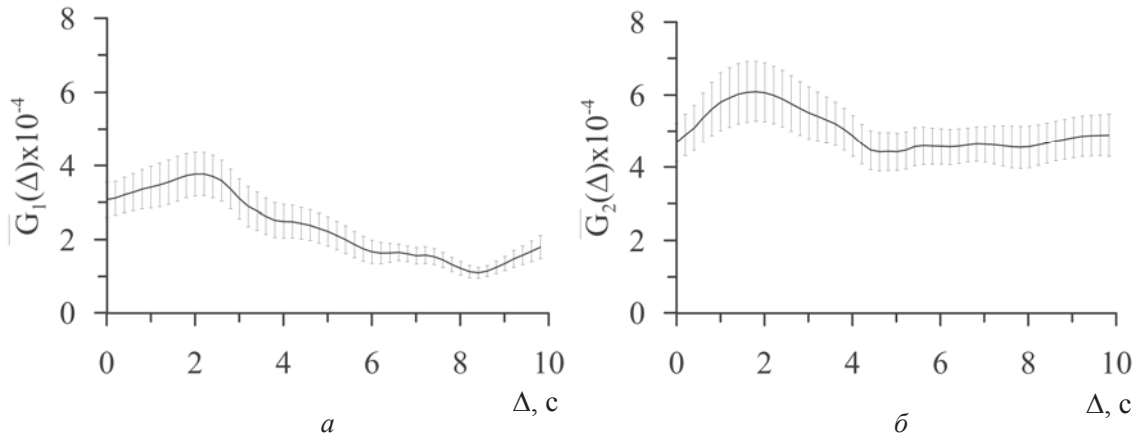


Рис. 4. Усреднённые по 11 окнам зависимости $\bar{G}_{1,2}(\Delta)$ испытуемого № 8 с отложенными ошибками оценки среднего: $a - \bar{G}_1(\Delta)$, $b - \bar{G}_2(\Delta)$

другу, что может свидетельствовать о наличии симметричной двунаправленной связи между исследуемыми системами.

Усредненные зависимости $\bar{G}_{1,2}(\Delta)$ демонстрируют для всех испытуемых 1-2 локальных максимума на лагах (временах запаздывания) порядка единиц секунд. Для анализа таких задержек лаги, соответствующие положениям двух локальных максимумов, были усреднены

по окнам для каждого испытуемого. Для такого усреднения выбирались лаги локальных максимумов $G_{1,2}(\Delta)$, соответствующие максимальным значениям индексов $G_{1,2}(\Delta)$. Рассматривались значения Δ , не превышающие 5 секунд (половины характерного периода колебаний). Результаты расчёта, произведённого с помощью вышеописанной методики, представлены на рис. 5.

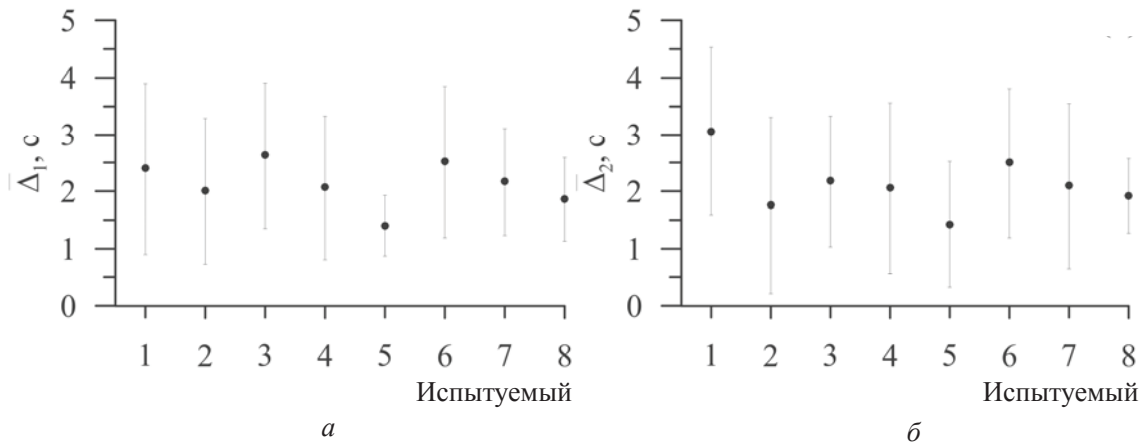


Рис. 5. Средние лаги, соответствующие положениям локальных максимумов зависимостей $G_{1,2}(\Delta)$: $a - \bar{\Delta}_1$, $b - \bar{\Delta}_2$. Для каждой точки отложено стандартное отклонение

Средние значения лагов при анализе воздействия КРЧСС на КРТАС составляют 2.13 ± 0.14 с, для воздействия КРТАС на КРЧСС – 2.12 ± 0.17 с (представлены средние значения и стандартные ошибки). Из рисунка видно, что средние значения для различных испытуемых расположены плотной группой, причём значения средних лагов одного пациента для различных направлений воздействия близки между собой.

4. Обсуждение полученных результатов

Методы диагностики связанности, основанные на анализе фазовой динамики, отличаются высокой чувствительностью при анализе слабых связей, однако требуют для анализа достаточно длинных временных реализаций. Анализ коротких (менее 100 характерных периодов) временных реализаций приводит к сильной флуктуации оценок силы и запаздывания в связи и смещению



ям таких оценок [27]. Поэтому интерпретация результатов анализа сигналов сложных живых систем требует особенной аккуратности, так как для таких систем характерно изменение их параметров во времени, сигналы зашумлены и, как правило, подвержены артефактам. Кроме того, получение экспериментальных реализаций достаточной длины часто затруднительно или невозможно по техническим и этическим причинам.

В ходе проведенного в данной работе исследования были проанализированы длительные записи здоровых субъектов (более 700 характерных периодов колебаний для каждого субъекта против 60 в работах [28–30]). Это позволило значительно уменьшить флуктуации оценок величины рассчитываемых индексов $G_{1,2}(\Delta)$ по сравнению с ранними работами. Полученные оценки абсолютных значений $G_{1,2}(\Delta)$ и величин запаздывания в связи в обе стороны оказались близкими друг к другу, что свидетельствует в пользу наличия двунаправленной связи с временным запаздыванием.

Полученные результаты представляют фундаментальный интерес, давая важную информацию об особенностях организации взаимодействия между контурами регуляции деятельности ССС. Эти результаты могут использоваться, в частности, для совершенствования математических моделей ССС, развиваемых в работах [31, 32]. Полученные времена запаздывания в связи (порядка 2 секунд) соотносятся по порядку величины с характерными для изучаемых регуляторных контуров временами задержек, оцененных в экспериментальной работе [33] и используемых при моделировании ССС [32] (порядка 2–3 секунд).

В данной работе сделаны шаги в направлении развития и совершенствования методики диагностики по неинвазивным записям характеристик связи изучаемых регуляторных контуров. Развитие данного направления исследований в перспективе может привести к разработке диагностической методики, позволяющей выявить изменения в особенностях взаимодействия регуляторных систем, обусловленных патологическими факторами.

Заключение

В работе в ходе анализа двухчасовых записей здоровых субъектов было проведено исследование связанности контуров регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных

сосудов, имеющих собственные частоты около 0.1 Гц. Анализ проводился с помощью метода моделирования фазовой динамики.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии между исследуемыми системами двунаправленной связи, имеющей временное запаздывание около 2 секунд. Такие особенности организации взаимодействия между исследуемыми системами выявлены впервые.

Работа В. С. Хорева, А. С. Караваева, В. И. Пономаренко выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-02-03061), работа А. Р. Киселева, В. А. Шварца выполнена при поддержке гранта Президента РФ (№ МК-5361.2016.7).

Список литературы

1. Гайтон А. К., Холл Д. Э. Медицинская физиология. М. : Логосфера, 2008. 1296 с.
2. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. М. : МИА, 1998. 752 с.
3. Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment // The European Physical Journal Special Topics. 2013. Vol. 222. P. 2687–2696. DOI: 10.1140/epjst/e2013-02048-1.
4. Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // CHAOS. 2009. Vol. 19. P. 033112. DOI:10.1063/1.3187794.
5. Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. С., Посненкова О. М., Шварц В. А., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П. Коррекция вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией на основе комбинированной терапии ателололом и амлодипином // Рос. кардиол. журн. 2012. № 6. С. 66–71.
6. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2012. Vol. 17, № 3. P. 204–213. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2012.00514.x.
7. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients basing on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations



- in heart rate and peripheral microcirculation // *J. Cardiovasc. Med.* 2012. Vol. 13, № 8. P. 491–498.
8. *Karavaev A. S., Ishbulatov J. M., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Kiselev A. R.* Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // *J. Amer. Soc. Hypertens.* 2016. Vol. 10, iss. 3. P. 235–243. DOI: 10.1016/j.jash.2015.12.014.
 9. *Julien C.* The enigma of Mayer waves : Facts and models // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 70. P. 12–21. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.008.
 10. *Keener J., Sneyd J.* *Mathematical Physiology II : Systems Physiology.* Springer, 2009. 580 p.
 11. *Cohen M. A., Taylor J. A.* Short-term cardiovascular oscillations in man : measuring and modelling the physiologies (Topical Review) // *J. Physiol.* 2002. Vol. 542.3. P. 669–683.
 12. *Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A., Passino C., Johnston J. A., Sleight P.* Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? // *Clin. Sci.* 1994. Vol. 87. P. 649–654.
 13. *Cooley R. L., Montano N., Cogliati C., van de Borne P., Richenbacher W., Oren R., Somers V. K.* Evidence for a Central Origin of the Low-Frequency Oscillation in RR-Interval Variability // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 556–561.
 14. *Ringwood J. V., Malpas S. C.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *Amer. J. Physiol.-Regul., Integr. Comp. Physiol.* 2001. Vol. 280. P. 1105.
 15. *Ишбулатов Ю. М., Караваев А. С., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П.* Модель системы автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с контуром барорефлекторного контроля среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика.* 2015. Т. 15, вып. 2. С. 32–38.
 16. *Milek M.* Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation.* 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
 17. *Караваев А. С., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Боровкова Е. И., Прохоров М. Д., Посненкова О. М., Пономаренко В. И., Безручко Б. П., Шварц В. А.* Фазовый и частотный захват 0.1 Гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // *Физиология человека.* 2013. Т. 39, № 4. С. 93–104.
 18. *Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Я., Кукушкин Ю. А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д. А., Семенов А. В., Федоров В. Ф., Флейшман А. Н., Медведев М. М.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестн. аритмологии.* 2001. Т. 24. С. 65–87.
 19. *Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю.* Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. М. : Техносфера. 2003. 496 с.
 20. *Schreiber T., Schmitz A.* Surrogate time series // *Physica D.* 2000. Vol. 142. P. 346–382.
 21. *Kiselev A. R., Karavaev A. S., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Ishbulatov Y. M., Posnenkova O. M., Bezruchko B. P.* Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability // *Russian Open Medical Journal.* 2016. Vol. 5, iss. 1. e0101. DOI:10.15275/rusomj.2016.0101.
 22. *Киселев А. Р., Караваев А. С., Гриднев В. И., Прохоров М. Д., Пономаренко В. И., Боровкова Е. И., Посненкова О. М., Шварц В. А., Безручко Б. П.* Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме // *Кардио-ИТ.* 2016. Т. 3, вып. 1. С. 1–5. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0101.
 23. *Айфичер Э. С., Джервис Б. У.* Цифровая обработка сигналов. М. : Вильямс, 2008. 992 с.
 24. *Rosenblum M. G., Pikovsky A. S.* Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E.* 2001. Vol. 64. P. 045202.
 25. *Смирнов Д. А., Карнеев И. А., Безручко Б. П.* Выявление связи между осцилляторами по коротким временным рядам : условие применимости метода моделирования фазовой динамики // *Письма в ЖТФ.* 2007. Т. 33, вып. 4. С. 19–26.
 26. *Smirnov D. A., Sidak E. V., Bezruchko B. P.* A Method for Revealing Coupling between Oscillators with Analytical Assessment of Statistical Significance // *Tech. Phys. Lett.* 2013. Vol. 39, № 7. P. 601–605. DOI:10.1134/S1063785013070110.
 27. *Смирнов Д. А.* Диагностика слабой связанности между автоколебательными системами по коротким временным рядам: метод и приложения // *Радиотехника и электроника.* 2006. Т. 51, № 5. С. 1–11.
 28. *Smirnov D. A., Sidak E. V., Bezruchko B. P.* Detection of coupling between oscillators with analytic tests for significance // *Eur. Phys. J. Special Topics.* 2013. Vol. 222. P. 2441–2451.
 29. *Киселев А. Р., Хорев В. С., Гриднев В. И., Прохоров М. Д., Караваев А. С., Посненкова О. М., Пономаренко В. И., Безручко Б. П., Шварц В. А.* Взаимодействие 0.1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла // *Физиология человека.* 2012. Т. 38, № 3. С. 92–99.
 30. *Хорев В. С., Кульминский Д. Д., Миронов С. А.* Оценка запаздывания и связи между 0,1 Гц ритмами регуляции в сердечно-сосудистой системе // *Бюл. мед. интернет-конференций.* 2014. Т. 4, № 7. С. 958–961.
 31. *Karavaev A. S., Ishbulatov J. M., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Kise-*



- lev A. R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // *J. Amer. Soc. Hypertension*. 2016. Vol. 10, iss. 3. P. 235–243. DOI:10.1016/j.jash.2015.12.014.
32. Kotani K., Struzik Z. R., Takamasu K., Stanley H. E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease // *Phys. Rev. E*. 2005. Vol. 72. P. 041904.
33. Ringwood J. V., Malpas S. C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001. Vol. 280, № 4. P. R1105–R1115. DOI: 10.1152/ajpregu.00489.2001.

Образец для цитирования:

Хорев В. С., Киселев А. Р., Шварц В. А., Ланшьева Е. Е., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Гриднев В. И., Караваяев А. С. Исследование запаздывания в связи между контурами регуляции сердечно-сосудистой системы у здорового человека методом моделирования фазовой динамики // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика*. 2016. Т. 16, вып. 4. С. 227–237. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-4-227-237.

Investigation of Delay Time in Interaction between the Regulatory Circuits in the Cardiovascular System of Healthy Humans Using Modeling of Phase Dynamics

V. S. Khorev¹, A. R. Kiselev², V. A. Shvartz³, E. E. Lapsheva⁴, V. I. Ponomarenko⁵, M. D. Prokhorov⁶, V. I. Gridnev⁷, A. S. Karavaev⁸

¹Vladimir S. Khorev, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, khorevvs@gmail.com

²Anton R. Kiselev, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 141, Chernyshevskogo str., Saratov, 410028, Russia, antonkis@list.ru

³Vladimir A. Shvartz, A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 8, Leninsky prospekt, Moscow, 117931, Russia, vashvarts@bakulev.ru

⁴Elena E. Lapsheva, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, lapsheva@yandex.ru

⁵Vladimir I. Ponomarenko, Saratov Branch of Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of RAS, 38, Zelenaja str., Saratov, 410019, Russia, ponomarenkovi@gmail.com

⁶Mikhail D. Prokhorov, Saratov Branch of Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of RAS, 38, Zelenaja str., Saratov, 410019, Russia, mdprokhorov@yandex.ru

⁷Vladimir I. Gridnev, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 141, Chernyshevskogo str., Saratov, 410028, Russia, gridnev@cardio-it.ru

⁸Anatoly S. Karavaev, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, karavaevas@gmail.com

Background and Objectives: Low-frequency oscillations with a basic frequency of about 0.1 Hz are observed in the human heart rate and peripheral microcirculation. It is found out that these processes are self-oscillatory and interact between themselves. However, the details and characteristics of this interaction including the direction of coupling and delays in coupling functions are not well studied yet. Thus, the estimation of delay times in the coupling between the low-frequency rhythms of cardiovascular system is an important task for revealing the physiological mechanisms of the cardiovascular regulation. **Materials and Methods:** The method

of coupling detection based on constructing the models of instantaneous phase dynamics is applied for the estimation of delay time in the interaction between the cardiovascular regulatory systems from their experimental time series. The signals of electrocardiogram and photoplethysmogram were recorded using the device EEGA-21/26 Entsefalan-131-03 (Medikom-MTD, Russia) with a set of standard sensors. The signals were recorded with a frequency of 250 Hz and a resolution of 12 bit. **Results:** The estimated value of delay time in the interaction between the systems of regulation of cardiovascular low-frequency oscillations is 2.13 ± 0.14 s for the direction «heart – peripheral microcirculation» and 2.12 ± 0.17 s for the direction «peripheral microcirculation – heart». **Conclusion:** The analysis of two-hour experimental time series of healthy subjects revealed that the regulatory systems of low-frequency oscillations in heart rate and peripheral microcirculation demonstrate bidirectional interaction with delay times of about several seconds.

Key words: phase dynamics, coupling detection, time delay, regulatory circuits, cardiovascular system, cardiovascular regulation.

References

- Guyton A. C., Hall J. E. *Medicinskaja fiziologija* [Textbook of medical physiology]. Moscow, Logosfera, 2008. 1296 p. (in Russian).
- Vegetativnye rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie* [Autonomic dysfunction: clinical features, treatment, diagnosis]. Ed. A. M. Wein. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2000. 752 p. (in Russian).
- Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment. *The European Physical Journal Special Topics*, 2013, vol. 222, pp. 2687–2696. DOI: 10.1140/epjst/e2013-02048-1.
- Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *CHAOS*, 2009, vol. 19, pp. 033112. DOI:10.1063/1.3187794.
- Kiselev A. R., Gridnev V. I., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Shvartz V. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Karavaev A. S., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *CHAOS*, 2009, vol. 19, pp. 033112. DOI:10.1063/1.3187794.



- rov M. D., Bezruchko B. P. Combination therapy with atenolol and amlodipine and correction of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*, 2012, no. 6, pp. 66–71 (in Russian). DOI: 10.1111/j.1542-474X.2012.00514.x.
6. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2012, vol. 17, no. 3, pp. 204–213.
 7. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients basing on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations in heart rate and peripheral microcirculation. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 491–498.
 8. Karavaev A. S., Ishbulatov J. M., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Kiselev A. R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2016, vol. 10, iss. 3, pp. 235–243. DOI: 10.1016/j.jash.2015.12.014.
 9. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research*, 2006, vol. 70, pp. 12–21. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.008.
 10. Keener J., Sneyd J. *Mathematical Physiology II: Systems Physiology*. New York, Springer, 2009. 580 p.
 11. Cohen M. A., Taylor J. A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies (Topical Review). *Journal of Physiology*, 2002, vol. 542, pt. 3, pp. 669–683.
 12. Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A., Passino C., Johnston J. A., Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clinical Science*, 1994, vol. 87, pp. 649–654.
 13. Cooley R. L., Montano N., Cogliati C., van de Borne P., Richenbacher W., Oren R., Somers V. K. Evidence for a Central Origin of the Low-Frequency Oscillation in RR-Interval Variability. *Circulation*, 1998, vol. 98, pp. 556–561.
 14. Ringwood J. V., Malpas S. C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2001, vol. 280, pp. 1105.
 15. Ishbulatov Y. M., Karavaev A. S., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Bezruchko B. P. Model of Cardiovascular System Autonomic Regulation with a Circuit of Baroreflexory Control of Mean Arterial Pressure in the Form of Delayed-Feedback Oscillator. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2015, vol. 15, iss. 2, pp. 32–38.
 16. Milek M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*, 1996, vol. 93, pp. 1043–1065.
 17. Karavaev A. S., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Borovkova E. I., Prokhorov M. D., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Phase and frequency locking of 0.1-Hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. *Human Physiology*, 2013, vol. 39, no. 4, pp. 416–25. DOI: 10.1134/S0362119713010040.
 18. Baevskiy R. M., Ivanov G. G., Chireykin L. V., Gavrilushkin A. P., Dovgalevskiy P. Ya., Kukushkin Yu. A., Mironova T. F., Prilutskiy D. A., Semenov Yu. N., Fedorov V. F., Fleyshman A. N., Medvedev M. M. Analysis of heart rate variability by use of different electrocardiographic systems. *Viesnik aritmologii [Arrhythmology Digest]*, 2001, vol. 24, pp. 65–86 (in Russian).
 19. Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. *Synchronization. A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2001. 496 p.
 20. Schreiber T., Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D*, 2000, vol. 142, pp. 346–382.
 21. Kiselev A. R., Karavaev A. S., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Ishbulatov Y. M., Posnenkova O. M., Bezruchko B. P. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability. *Russian Open Medical Journal*, 2016, vol. 5, iss. 1, e0101. DOI: 10.15275/rusomj.2016.0101.
 22. Kiselev A. R., Karavaev A. S., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Posnenkova O. M., Bezruchko B. P. Method of assessment of synchronization between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmogram. *Cardio-IT*, 2016, vol. 3, iss. 1, pp. 1–5. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0101 (in Russian).
 23. Ifeachor E. C., Jervis B. W. *Digital Signal Processing: A Practical Approach*. Harlow, Pearson Education, 2002. 992 p.
 24. Rosenblum M. G., Pikovsky A. S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators. *Phys. Rev. E*, 2001, vol. 64, pp. 045202.
 25. Smirnov D. A., Karpeev I. A., Bezruchko B. P. Detection of coupling between oscillators from their short time series: Condition of applicability of the method of phase dynamics modeling. *Technical Physics Letters*, 2007, vol. 33, no. 2, pp. 147–150.
 26. Smirnov D. A., Sidak E. V., Bezruchko B. P. A Method for Revealing Coupling between Oscillators with Analytical Assessment of Statistical Significance. *Technical Physics Letters*, 2013, vol. 39, no. 7, pp. 601–605. DOI: 10.1134/S1063785013070110.



27. Smirnov D. A. Characterization of Weak Coupling between Self-Oscillation Systems from Short Time Series: Technique and Applications. *Journal of Communications Technology and Electronics*, 2006, vol. 51, no. 5, pp. 534–544 (in Russian).
28. Smirnov D. A., Sidak E. V., Bezruchko B. P. Detection of coupling between oscillators with analytic tests for significance. *The European Physical Journal Special Topics*, 2013, vol. 222, pp. 2441–2451.
29. Kiselev A. R., Khorev V. S., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Human Physiology*, 2012, vol. 38, no. 3, pp. 303–309. DOI: 10.1134/S0362119712020107.
30. Khorev V. S., Kulminsky D. D., Mironov S. A. Estimation of delay and interaction between 0.1 Hz regulatory rhythms in cardiovascular system. *Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2014, vol. 4, no. 7, pp. 958–961 (in Russian).
31. Karavaev A. S., Ishbulatov J. M., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Kiselev A. R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2016, vol. 10, iss. 3, pp. 235–243. DOI:10.1016/j.jash.2015.12.014.
32. Kotani K., Struzik Z. R., Takamasu K., Stanley H. E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease. *Physical Review E*, 2005, vol. 72, pp. 041904.
33. Ringwood J. V., Malpas S. C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2001, vol. 280, no. 4, R. 1105–1115. DOI: 10.1152/ajpregu.00489.2001.

Please cite this article in press as:

Khorev V. S., Kiselev A. R., Shvartz V. A., Lapsheva 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. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2016, vol. 16, iss. 4, pp. 227–237. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-4-227-237.
