

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии
наименование кафедры

**Исследование фазовой синхронизации сигналов сердечно-сосудистой
системы по длительным записям здоровых лиц**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента 2 курса 206 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»
код и наименование направления

факультета нано- и биомедицинских технологий

наименование факультета

Сказкиной Викторией Викторовны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель
доцент, к.ф.-м.н
должность, уч. степень, уч. звание


подпись, дата

А.С. Караваев
инициалы, фамилия

13.06.18

Зав. кафедрой:
д.ф.-м.н., доцент
должность, уч. степень, уч. звание


подпись, дата

Е.П. Селезнев
инициалы, фамилия

Саратов 2018 г.

Введение. Исследование динамики систем вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) привлекает значительный интерес, имеющий фундаментальный и прикладной характер. Известно значительное число работ, демонстрирующих фундаментальное значение исследования особенностей индивидуальной и коллективной динамики контуров вегетативной регуляции кровообращения с точки зрения биофизики и физиологии, и практическую важность анализа временных рядов, отражающих динамику контуров регуляции ССС для решения прикладных задач медицины.

Несмотря на важность и актуальность проблемы, в силу сложности исследуемых объектов, недостатка априорной информации об их организации, необходимости разработки и использования специализированных методов анализа сигналов, долгое время особенности взаимодействия различных контуров регуляции, в отличие от уровня их индивидуальной активности, в ходе анализа экспериментальных данных не исследовались. Ранее нами было показано, что контур симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и контур барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов, регулирующий среднее артериальное давление, могут синхронизоваться друг с другом по фазе, демонстрируя интервалы синхронизации, чередующиеся с интервалами несинхронного поведения [CHAOS. 2009]. Такое поведение было воспроизведено в предложенной нами модели сердечно-сосудистой системы. Был предложен интегральный численный индекс – суммарный процент фазовой синхронизации, характеризующий степень синхронизации изучаемых контуров регуляции. В ходе анализа более 1000 экспериментальных записей было показано, что этот индекс имеет большое значение для решения задач медицинской диагностики различных патологий, прогноза выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда, выбора

препаратов для терапии патологий сердца и сосудов. Однако в силу технических, организационных и этических ограничений, большинство исследований проводилось при анализе 10 минутных записей сигналов сердечно-сосудистой системы и вопрос о влиянии на свойства оценки степени синхронизованности исследуемых регуляторных контуров длины реализации не рассматривался. Кроме того, отсутствуют данные о статистических свойствах последовательностей длительностей интервалов синхронизации и свойствах суммарного процента фазовой синхронизации. Интересен вопрос о динамике предложенного индекса синхронизации на больших временах в сотни характерных периодов колебаний. Известные исследования выполнены на малой статистике и ориентированы преимущественно на рассмотрение особенностей взаимодействия исследуемых контуров регуляции с точки зрения физиологии и биофизики.

Поэтому целью данной работы является исследование статистических свойств последовательности интервалов синхронизации контуров регуляции кровообращения, а также предложенного ранее количественного индекса – суммарного процента фазовой синхронизации при анализе двухчасовых записей здоровых испытуемых.

Работа направлена на решение фундаментальной задачи развития имеющихся представлений об особенностях индивидуальной и коллективной динамики контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и контура барорефлекторной регуляции среднего артериального давления, а также преследует прикладной интерес выбора параметров предложенного ранее метода диагностики синхронизованности исследуемых контуров регуляции.

Основное содержание работы. В экспериментальных исследованиях приняли участие 50 условно здоровых добровольца в возрасте от 19 до 21 года. Была проведена одновременная регистрация сигнала электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (сигнал кровенаполнения сосудов пальца, регистрируемый оптическим датчиком

инфракрасного диапазона с активной подсветкой в отраженном свете) сосудов (ФПГ). Длительность каждой записи составляла 120 минут.

Для исследования variability сердечного ритма из сигнала ЭКГ была выделена последовательность длительностей временных интервалов между сердечными сокращениями. Так как сердечный ритм нерегулярен, то эта последовательность неэквидистантна по времени, что неудобно для обработки и анализа. В соответствии с методическими рекомендациями [Circulation. 1996], из этой неэквидистантной последовательности сгенерирован эквидистантный ряд кардиоинтервалограммы посредством интерполяции последовательности кубическими β -сплайнами с передискретизацией до частоты 5 Гц.

Вторым этапом предварительной обработки экспериментальных данных являлась фильтрация сигналов кардиоинтервалограммы и фотоплетизмограммы в полосе частот от 0.06 до 0.14 Гц для выделения активности контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений и барорефлекторной регуляции среднего артериального давления (имеющих собственные частоты колебаний около 0.1 Гц) соответственно.

Для исследования фазовой синхронизации из выделенных таким образом сигналам исследуемых контуров регуляции с помощью преобразования Гильберта выделялись сигналы мгновенных фаз и рассчитывалась относительная фаза (разность мгновенных фаз колебаний).

Диагностика участков фазовой синхронизации осуществлялась с помощью предложенного ранее метода, основанного на кусочно-линейной аппроксимации разности мгновенных фаз в скользящих окнах с оценкой углового коэффициента наклона аппроксимирующей прямой [CHAOS. 2009]. На основе этого метода был предложен интегральный индекс - суммарный процент фазовой синхронизации – S , который представляет собой суммарную длительность всех выявленных участков фазовой синхронизации

порядка 1:1, нормированную на общую длительность анализируемого участка сигналов и выраженную в процентах.

Значение индекса S рассчитывалось в окнах по участкам экспериментальных временных реализаций различной длительности. Далее изучались статистические и корреляционные свойства полученных последовательностей значений S .

Анализ фазовой синхронизации контуров регуляции кровообращения длительных экспериментальных записей, включающих сотни характерных периодов колебаний, включал несколько этапов.

На первом этапе с помощью разработанной ранее методики, были определены участки фазовой синхронизации исследуемых контуров регуляции во всех экспериментальных записях и была проанализирована последовательность их длин – $D(t)$. Можно отметить наличие достаточно протяженных непрерывных участков фазовой синхронизации, максимальная длительностью для данного испытуемого составила 155 с (более 10 характерных периодов колебаний).

Визуальный анализ зависимостей $D(t)$ демонстрирует нерегулярный характер последовательности длин синхронных участков, чередующихся с интервалами несинхронной динамики. Анализ корреляционных свойств $D(t)$ показывает, что автокорреляционная функция быстро спадает, что типично для случайного процесса. Первый ноль усредненной по ансамблю автокорреляционной функции при лаге 200 с.

Анализ функции плотности распределения вероятностей последовательности длительностей интервалов синхронизации позволил определить статистические свойства изучаемой последовательности. Функция плотности распределения демонстрирует характерную обратную степенную зависимость, где наблюдение длительных интервалов синхронизации менее вероятно, чем коротких.

По результатам статистического анализа экспериментальной выборки последовательности $D(t)$ были оценены ее вероятностные свойства: медиана

распределения – первый квартиль - 14.2 с, медиана 23.8 с, третий квартиль - 28.6 с.

В ходе оценки статистических свойств индекса S при анализе распределения последовательности значений индекса, оцененных по экспериментальной выборке в неперекрывающихся окнах длительностью 600 секунд показано, что значения S распределены по нормальному закону.

Одной из актуальных проблем анализа данных, особенно, сигналов систем биологической природы, является выбор длительности экспериментальных записей. Технические и этические причины вынуждают исследователей ограничивать длительность экспериментальных записей. Это приводит к увеличению флуктуации оценок показателей, рассчитываемых по экспериментальным данным. В ходе работы решалась задача исследования зависимости флуктуаций оценок S от длины анализируемого участка временного ряда - l . Для каждого испытуемого строились зависимости $S(l)$. Для построения таких зависимостей начальная точка окна фиксировалась, а его длительность l нарастала от 10 с до 7200 с. Было показано, что с ростом l флуктуации оценки величины S уменьшаются, значение стабилизируется вблизи некоторого среднего уровня. Такой характер $S(l)$ типичен для сигналов всех испытуемых.

Также была рассчитана зависимость стандартного отклонения оценки S при оценке индекса в неперекрывающихся окнах, длительность которых составляла l . При визуальном анализе видно, что некоторые зависимости $S(l)$ немного уменьшаются для больших значений l . Такой характер является достаточно типичным для зависимостей $S(l)$, построенных по сигналам различных испытуемых. Было проведено исследование, направленное на выявление изменений статистических свойств рассчитанных величин в течение записи, которое может привести к появлению тренда величины S . Для анализа поведения S на больших временах значения суммарного процента фазовой синхронизации оценивались в неперекрывающихся окнах, длиной 1000 секунд, причем из последовательности значений для каждого

испытуемого вычиталось его медианное значение и далее анализировались приращения ΔS относительно индивидуальных медианных значений. Было показано, что значения S у испытуемых в среднем незначительно снижаются ко второму часу эксперимента, не демонстрируя значимого тренда, а затем возвращаются к исходному уровню.

Полученные результаты указывают, что последовательность длительностей участков фазовой синхронизации демонстрируют признаки слабо коррелированного случайного процесса. Это не подтверждает сделанные в работе [Анналы Аритмологии. 2017] на небольшой статистике выводы о наличии в зависимости S от времени выраженных медленных периодических компонент, хотя автокорреляционные функции отдельных субъектов демонстрируют признаки наличия периодических составляющих.

Как правило, экспериментальные исследования синхронизованности контуров регуляции кровообращения проводятся при анализе десятиминутных записей. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что такой выбор является разумным компромиссом между минимизацией времени обследования и получением достоверной оценки степени синхронизованности исследуемых объектов с уровнем флуктуации оценки индекса в пределах 10%.

Результаты свидетельствуют, что, по всей видимости, степень синхронизации исследуемых контуров регуляции является персонализированной характеристикой, величина которой слабо меняется у здоровых субъектов, находящихся в неизменных физических условиях. Незначимое небольшое уменьшение величины S , наблюдающееся на втором часе эксперимента, может свидетельствовать о признаках развития иммобилизационного стресса, а затем привыкании к иммобилизации, что подтверждает результаты, полученные в работе [The Open Cardiovascular Medicine Journal. 2016].

Заключение. В ходе проведенных исследований фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения, имеющих собственные

частоты колебаний около 0.1 Гц, по двухчасовым записям здоровых испытуемых было показано, что среднее значение предложенного ранее индекса S - суммарного процента фазовой синхронизации является персонализированной оценкой степени синхронизации. Исследованы корреляционные и статистические свойства индекса S . Полученные результаты свидетельствуют, что предложенный индекс S целесообразно использовать для анализа синхронизованности исследуемых контуров регуляции кровообращения при анализе экспериментальных временных реализаций длительностью 10 минут и более.

По результатам работы были опубликованы опубликовано 12 статей в научных журналах (2 WoS, 3 SCOPUS, 3 ВАК, 9 РИНЦ), получено несколько свидетельств об официальной регистрации программного обеспечения, результаты исследований неоднократно представлялись на Всероссийских и международных конференциях [1-12].

Основные публикации по тематике работы

1. Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminskiy D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from earlobe and fingers // *Physiological Measurement*. 2016. V. 37. P. 580–595.
2. Боровкова Е.И., Сказкина В.В., Киселев А.Р., Миронов С.А., Шварц В.А., Попов И.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Бокерия О.Л., Карavaев А.С. Ультранизкочастотная динамика подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и сосудистого тонуса у здоровых лиц // *Анналы Аритмологии*. 2017. Т. 14. № 2. С. 114–120.
3. Боровкова Е.И., Сказкина В.В., Кульминский Д.Д., Чуб Р.О., Бутенко А.А., Селезнев Е.П. Статистический анализ разностей фаз 0.1 Гц систем вегетативной регуляции по двухчасовой записи // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2015. Т. 5. В. 11. С. 1421-1425.

4. Караваев А.С., Рунова А.Е., Сказкина В.В., Киселев А.Р. Наблюдение ритмов, характеризующих процессы вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в электрической активности головного мозга здоровых лиц // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015. Т. 5. В. 11. С. 1433-1435.
5. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Бутенко А.А. Анализ синхронизованности 0.1 Гц ритмов вегетативной регуляции подсистем по многочасовым записям // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015. Т. 5. В. 11. С. 1436-1438.
6. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Шварц В.А. Оценка периода медленных колебаний суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения здоровых испытуемых в покое // Кардио-ИТ. 2017. Т.4. №1. e0103.
7. Сказкина В.В., Ишбулатов Ю.М., Киселев А.Р. Исследование корреляции между ритмами с характерными частотами около 0.1 Гц, выделенными из сигналов электрокардиограмм и фотоплетизмограмм // Кардио-ИТ. 2017. Т.4. №1. e0203.
8. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Бутенко А.А., Галушко Т.А., Шварц В.А. Медленная динамика степени синхронизованности контуров вегетативной регуляции ритма сердечно-сосудистой системы // Информационно-управляющие системы. 2017. № 6. С. 123-131.
9. Сказкина В.В., Киселев А.Р., Боровкова Е.И., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С. Оценка синхронизованности контуров вегетативной регуляции кровообращения по длительным временным рядам // Нелинейная динамика. 2018. Т.14. №1. С. 3–12.
10. Skazkina V.V., Borovkova E.I., Galushko T.A., Khorev V. S., Kiselev A. R. Low-frequency dynamics of autonomic regulation of circulatory system in healthy subjects // Proc. SPIE 10717, Saratov Fall Meeting 2017: Laser

Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV. 1071723.

11. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Шварц В.А. Анализ фазовой синхронизации и спектральных составляющих регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью двухчасовых записей // Сборник научных статей “Нано- и биомедицинские технологии. Проблемы и перспективы”. Саратов. СГУ. 2016. С. 91–95.
12. Сказкина В.В., Безручко Б.П. Оценка синхронизованности ритмов вегетативной регуляции сердца и сосудов по длительным временным рядам // Сборник научных статей “Нано- и биомедицинские технологии. Управление качеством. Проблемы и перспективы”. Саратов. СГУ. 2018. с. 153-157.