

Владимир Иванович
Пономаренко —

канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотр.
Саратовского отделения Ин-та
радиотехники и электроники РАН
(СО ИРЭ РАН).

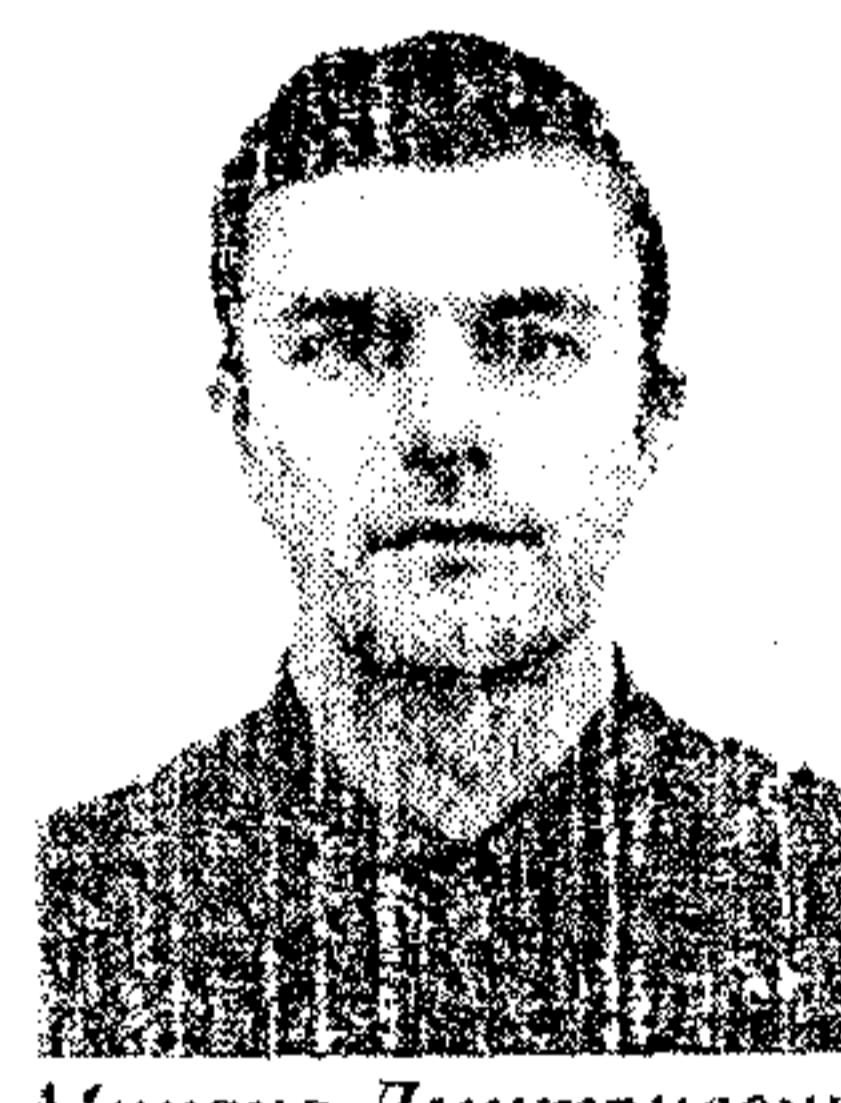
Научные интересы:
статистическая радиофизика,
анализ временных рядов, нелинейная
динамика и ее приложения
в биологии и медицине



Владимир Иванович
Гриденев —

канд. мед. наук, ст. научн. сотр.
НИИ кардиологии (г. Саратов).

Научные интересы:
разработка методов исследования
вегетативной регуляции
кровообращения



Михаил Дмитриевич
Прохоров —

канд. физ.-мат. наук,
ст. научн. сотр. СО ИРЭ РАН.

Научные интересы:
анализ временных рядов, реконструкция
динамических систем
по экспериментальным данным,
нелинейная динамика и ее приложения
в биологии и медицине

УДК 537.86:577.3+517

Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием

В.И. Пономаренко, В.И. Гриденев, М.Д. Прохоров,
А.Б. Беспятов, М.Б. Бодров, А.С. Караваев

Исследована синхронизация между основными ритмическими процессами, определяющими динамику сердечно-сосудистой системы человека. Показано, что основной сердечный ритм и ритм регуляции сосудистого тонуса могут быть синхронизованы с дыханием. Рассмотрено влияние режима дыхания и величины вариабельности сердечного ритма на качество синхронизации.

Synchronization between main rhythmic processes governing the cardiovascular dynamics in humans is investigated. It is shown that the main heart rhythm and the rhythm of blood pressure regulation can be synchronized with respiration. The influence of the regime of breathing and the magnitude of heart rate variability on the degree of synchronization is considered.

Введение

Для живых организмов характерно существование различных сложных ритмических процессов, многие из которых взаимодействуют между собой [1,2]. Ярким примером такого взаимодействия между различными физиологическими ритмами – функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС) человека. Наиболее значимыми колебательными процессами, определяющими ее динамику, являются основной сердечный ритм с частотой f_h около 1 Гц, генерируемый кардиологическим водителем ритма, дыхание, имеющее обычно частоту f_r порядка 0.25 Гц, и процесс регуляции сосудистого тонуса (кровяного давления) и сердечного ритма, связанный с изменениями симпатической нервной активности и активности барорефлекса и имеющий у людей собственную частоту f_v вблизи 0,1 Гц [3].

Наиболее давнюю историю имеет исследование взаимосвязи ритмов сердцебиения и дыхания. В результате взаимодействия частота сердечного ритма возрастает при вдохе и уменьшается при выдохе, т.е. имеет место частотная модуляция сердечного ритма, известная как респираторная синусная аритмия (PCA) [4]. Механизм возникновения PCA связывают с изменением активности барорецепторов вследствие вызванных дыханием флюктуаций кровяного давления [5] и центральной связью между дыханием и сердцебиением [6]. Сравнительно недавно было обнаружено, что основной сердечный ритм и ритм дыхания могут быть синхронизованы между собой [7–14]. При этом фазовая синхронизация дыхательного и сердечного ритмов и



модуляция сердечного ритма дыханием выступают в качестве конкурирующих аспектов кардиореспираторного взаимодействия. Было показано, что степень кардиореспираторной синхронизации обратно пропорциональна величине РСА [7,10,11].

Исследованию третьего из перечисленных выше основных ритмов ССС – ритма регуляции сосудистого тонуса, отвечающего за автоколебания кровяного давления (волны Мэйера) и медленную частотную модуляцию сердечного ритма (мэйеровская синусная аритмия (МСА)), уделено большое внимание [3,15–18]. Однако возможность синхронизации этого ритма с ритмом дыхания требует дополнительных исследований.

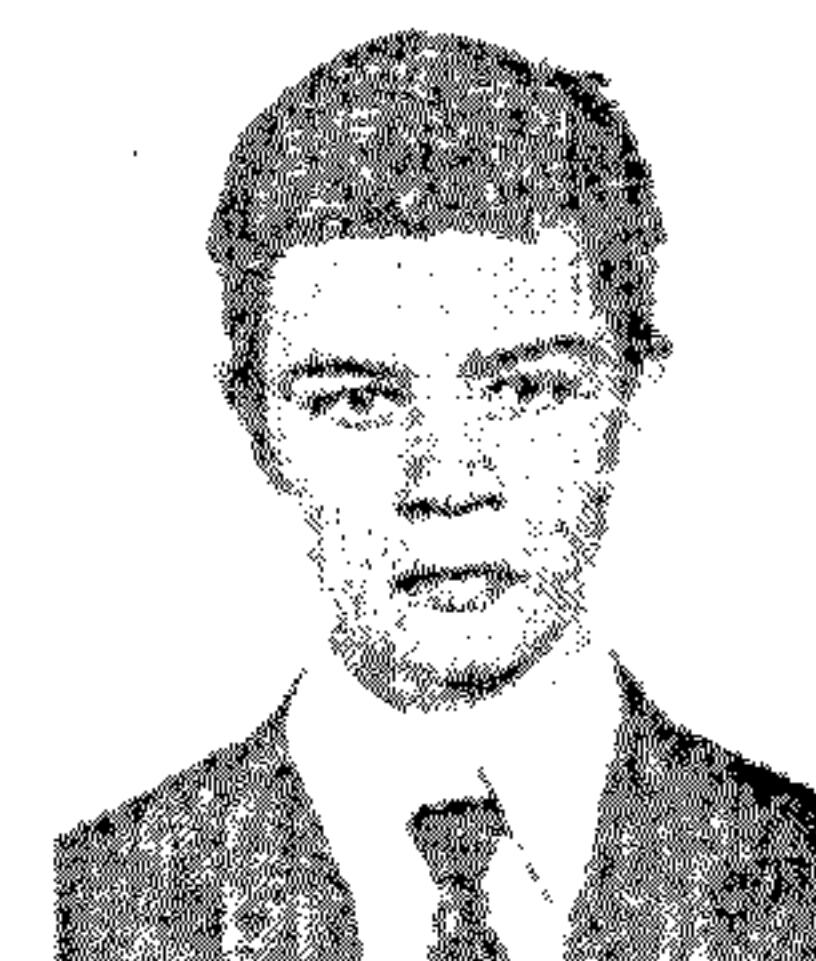
В данной работе при различных режимах дыхания (произвольном, с постоянной частотой и с линейно изменяющейся частотой) подробно исследовано явление синхронизации между дыханием и ритмом с частотой 0,1 Гц и между дыханием и сердцебиением. Нами рассмотрено влияние интенсивности респираторных и низкочастотных флюктуаций сердечного ритма (РСА и МСА, соответственно) на качество синхронизации между основными ритмами.

Получение данных и методы их обработки

Было исследовано 7 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 34 лет, добровольно участвовавших в эксперименте. Все они имели средний уровень физической активности. Электрокардиограммы (ЭКГ) и дыхание записывались одновременно, когда испытуемый спокойно сидел на стуле. Все сигналы снимались с частотой 250 Гц при 16-разрядном разрешении, а затем обрабатывались на компьютере.

С каждым испытуемым проводилось четыре серии экспериментов при различных режимах дыхания. В первом эксперименте испытуемый дышал произвольно, а в трех остальных дыхание совершилось по заданному ритму. Темп дыхания задавался импульсным звуковым сигналом с длительностью 0,5 с. В момент появления звукового сигнала испытуемый делал вдох. Никаких других требований на характер дыхания мы не накладывали. Испытуемый сам выбирал такую продолжительность вдоха и выдоха и глубину дыхания, какие ему было удобно. Частота следования задающих дыхательный ритм звуковых импульсов в двух случаях была постоянной – 0,25 и 0,1 Гц, а в третьем случае линейно менялась от 0,05 до 0,3 Гц. Длительность экспериментов с произвольным дыханием и дыханием с постоянной частотой составляла 10 мин., длительность записей с линейно нарастающей частотой дыхания составляла 30 мин. Перед началом записи каждого эксперимента с заданным ритмом испытуемому давалось 3...5 мин. на привыкание к требуемому ритму дыхания. С одним из испытуемых была проведена серия дополнительных экспериментов, в ходе которых ЭКГ и дыхание записывались в положениях лежа, сидя и стоя при произвольном дыхании. Все три записи имели продолжительность по 10 мин.

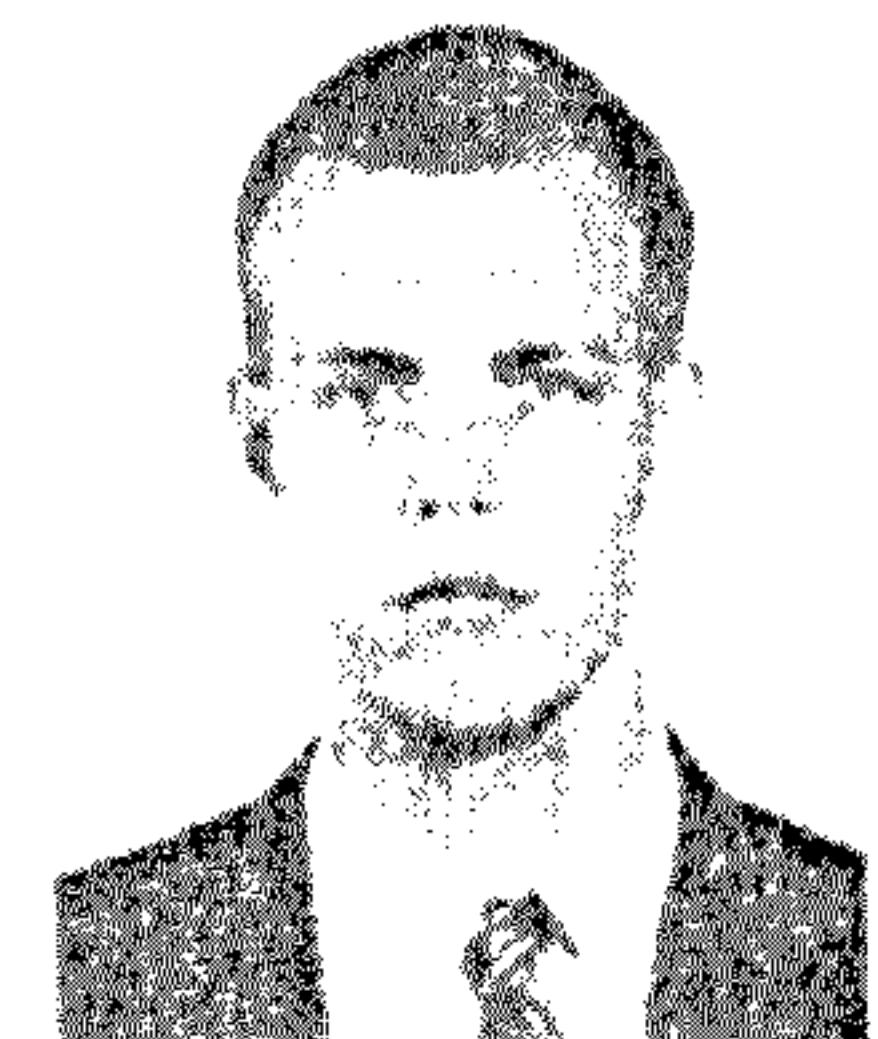
На рис. 1 приведены фрагменты типичных сигналов ЭКГ и дыхания. Из известных способов введения фазы для непериодических



**Александр Борисович
Беснятов—**

аспирант каф. электроники
и волновых процессов
Саратовского гос. ун-та (СГУ).

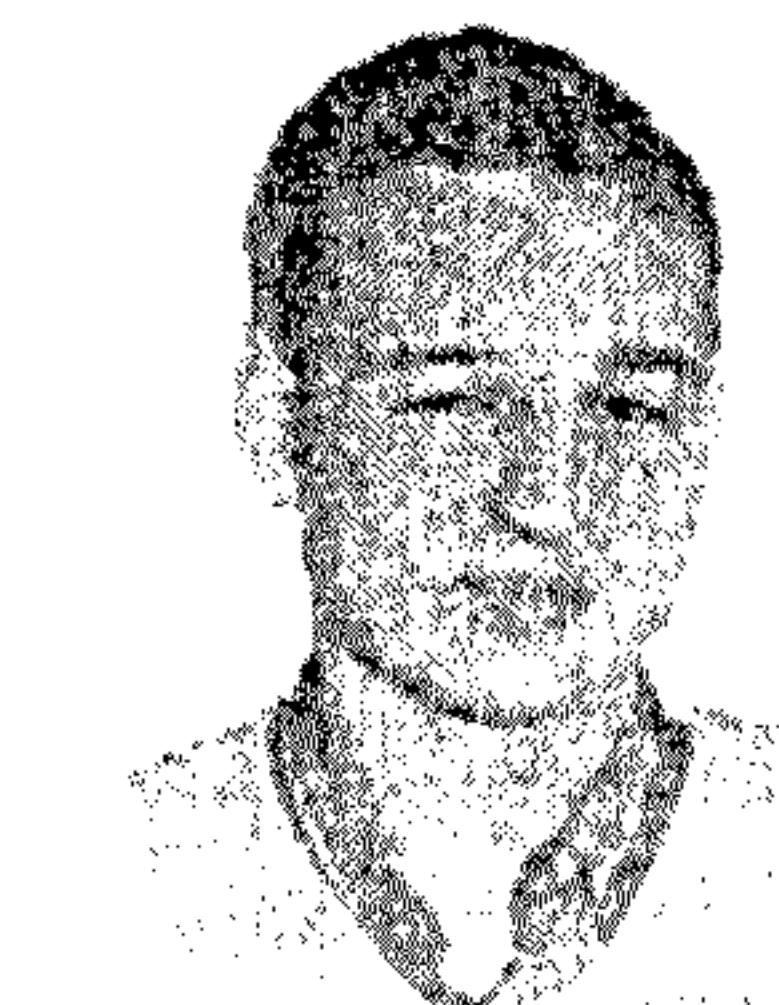
Научные интересы:
нелинейная динамика и ее приложения
в биологии и медицине



**Максим Борисович
Бодров—**

аспирант каф. электроники
и волновых процессов СГУ.

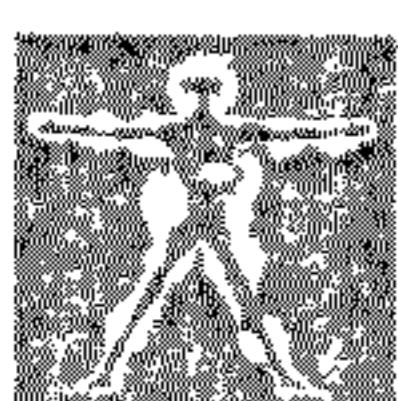
Научные интересы:
анализ временных рядов,
нелинейная динамика и ее приложения
в биологии и медицине



**Анатолий Сергеевич
Караваев—**

аспирант каф. электроники
и волновых процессов СГУ.

Научные интересы:
нелинейная динамика



колебаний [19] мы использовали для вычисления фазы ЭКГ сигнала следующую часто применяемую процедуру: полагали, что в моменты времени t_k , соответствующие появлению R -пика (наиболее высокого и узкого пика в ЭКГ, связанного с выбросом крови сердечной мышцей), фаза сигнала увеличивается на 2π . Тогда мы можем считать, что в моменты t_k фаза сигнала ЭКГ $\phi_h(t_k) = 2\pi k$, где $k=0,1,2,\dots$. Такое предположение уместно, так как интервал времени между двумя последовательными R -пиками соответствует одному полному циклу осцилляторного процесса и, следовательно, увеличение фазы за это время составляет 2π . Внутри интервала между R -пиками мгновенная фаза определяется как

$$\phi_h(t) = 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k} + 2\pi k, t_k \leq t \leq t_{k+1}. \quad (1)$$

При таком способе введения фаза представляет собой монотонно возрастающую кусочно-линейную функцию времени и ее вычисление не требует условия стационарности данных. Для вычисления фазы сигнала дыхания ϕ_r мы использовали преобразование Гильберта [19], предварительно устранив низкочастотный тренд и высокочастотный шум.

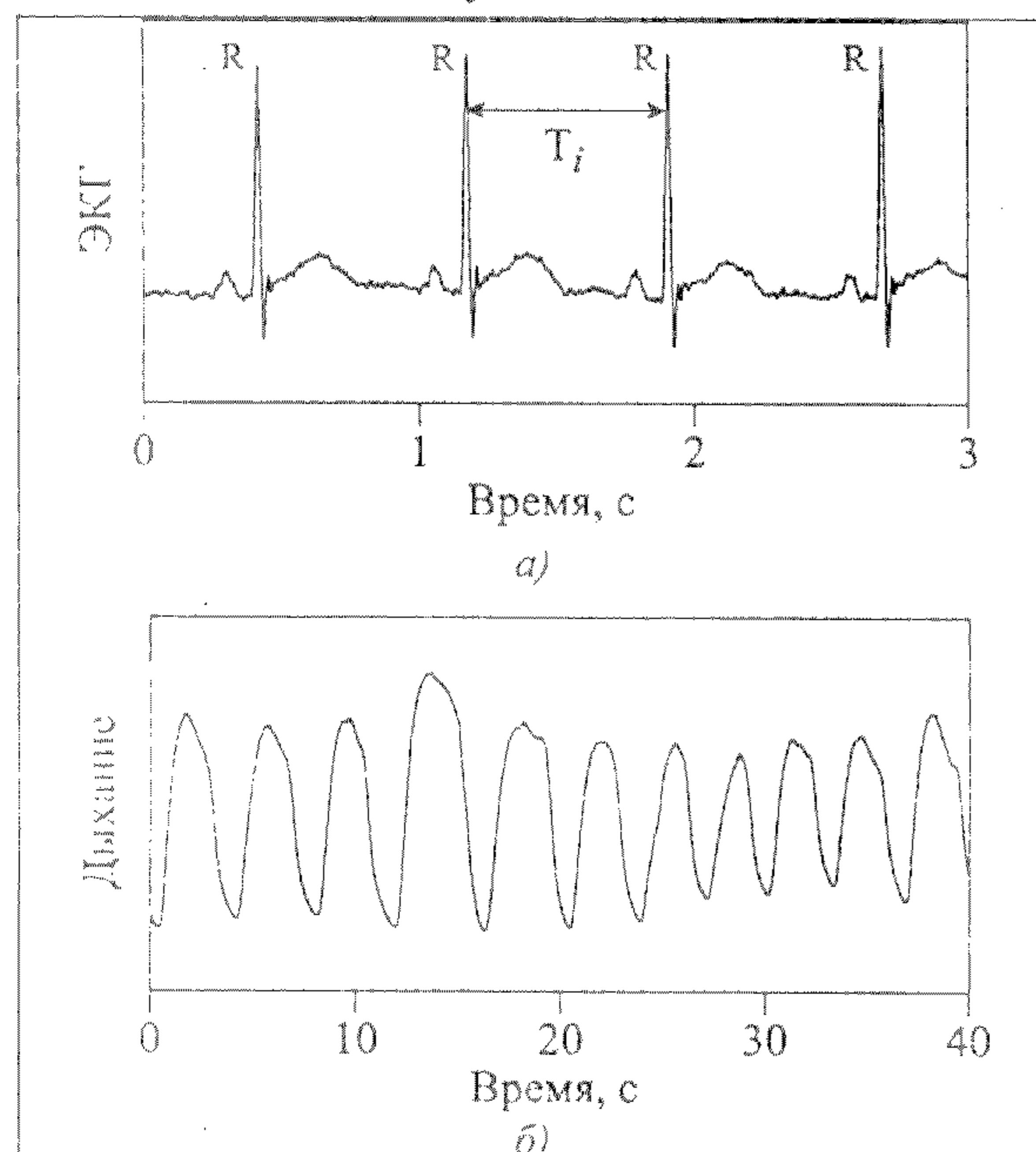


Рис. 1. Характерные фрагменты ЭКГ (а) и сигнала дыхания (б) при произвольном дыхании испытуемого. Оба сигнала приведены в произвольных единицах

Информацию о вариабельности сердечного ритма мы получали, выделяя из ЭКГ последовательность R - R -интервалов, т.е. строя ряд временных интервалов T_i между двумя последовательными R -пиками. Заметим, что используемая нами частота съема ЭКГ, равная 250 Гц, является, согласно [20], достаточной для точного определения положения R -пика. На рис. 2, а изображена полученная из ЭКГ последовательность R - R -интервалов (таксограмма). Для того чтобы получить из такого неэквидистантного по времени ряда эквидистантный, будем откладывать по оси абсцисс вместо порядкового номера R - R -интервала

время появления R -пиков: $t_k = \sum_{i=1}^k T_i$. Проведя

линейную интерполяцию полученной зависимо-

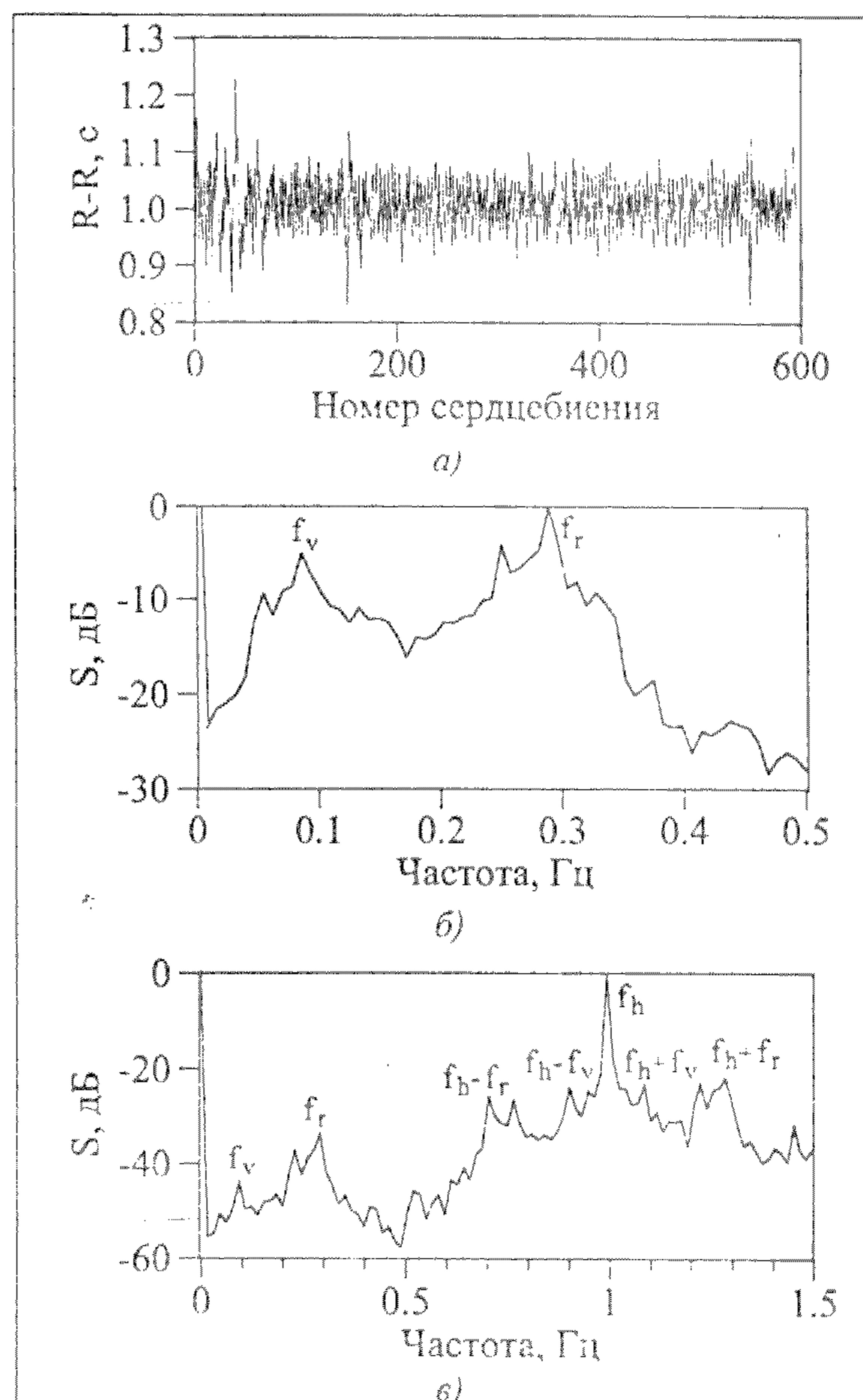


Рис. 2. Характерный вид последовательности R - R -интервалов (а) и ее фурье-спектры мощности (б) и (в), полученные разными способами (см. текст). f_h – частота основного сердечного ритма, f_r – частота дыхания, f_v – частота процесса регуляции сосудистого тонуса и сердечного ритма

сти и выбирая из нее точки через равные промежутки времени, получаем эквидистантный временной ряд, к которому можно применить стандартную процедуру преобразования Фурье и построить спектр.

Спектральный анализ рядов *R-R*-интервалов позволяет выявить различные временные масштабы вариабельности (изменчивости) сердечного ритма. В общем случае в фурье-спектре ряда *R-R*-интервалов (рис. 2,б) хорошо различимы характерные пики на частотах f_r и f_v , обусловленные соответственно респираторными и низкочастотными флюктуациями сердечного ритма. Помимо высокочастотной (ВЧ), 0,15...0,4 Гц, и низкочастотной (НЧ), 0,04...0,15 Гц, областей спектра мощности, к которым относятся пики f_r и f_v , соответственно, принято выделять также очень низкочастотную область (<0,04 Гц), а при достаточно длинных записях и сверхнизкочастотную область [20]. Физиологические процессы, ответственные за спектральные составляющие фурье-спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) в области <0,04 Гц, до сих пор точно не установлены [20]. В нашей работе мы рассматривали только ВЧ- и НЧ-области спектра ВСР. Отметим, что при способе построения фурье-спектра *R-R*-интервалов, использованном в [13], при котором исходная (неэквидистантная) последовательность *R-R*-интервалов представляется в виде суммы δ пиков, расположенных в моменты времени, соответствующие появлению *R*-пиков в ЭКГ, спектр *R-R*-интервалов имеет качественно такой же вид, как и спектр ЭКГ, т.е. в нем появляются пики, соответствующие основной частоте сердечного ритма f_h и комбинационные частоты $f_h \pm f_r$ и $f_h \pm f_v$ (рис. 2,в).

Для выделения ритма регуляции сосудистого тонуса с частотой f_v мы проводили фильтрацию последовательности *R-R*-интервалов, устраивая высокочастотные колебания (>0,15 Гц), связанные преимущественно с дыханием, т.е. РСА, и очень низкочастотные колебания (<0,05 Гц). После осуществления такой полосовой фильтрации мы вычисляли фазу ϕ_v процесса регуляции сосудистого тонуса, используя преобразование Гильберта, и оценивали амплитуду МСА, как средний размах колебаний полученного сигнала.

Для оценки амплитуды РСА мы использовали метод, описанный в [10], исключив предварительно с помощью фильтрации вклад в ВСР НЧ-составляющих с частотой менее 0,15 Гц. В соответствии с методикой [10] мы вычисляли амплитуду РСА для каждого цикла дыхания, как разность между самым длинным и самым коротким за время этого цикла *R-R*-интервалами в фильтрованной последовательности. Если *R-R*-интервал принадлежал двум соседним циклам дыхания, полагалось, что он относится к тому циклу, который содержит более 50% интервала. Затем вычислялось среднее амплитуд распределения РСА по всем циклам дыхания.

Наличие синхронизации между двумя сигналами мы определяли, вычисляя разность фаз

$$\varphi_{n,m}^{12} = n\phi_1 - m\phi_2, \quad (2)$$

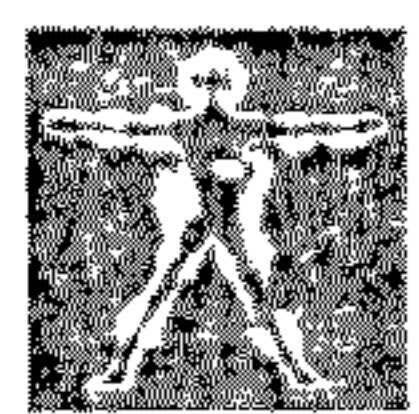
где ϕ_1 и ϕ_2 – фазы первого и второго сигналов; n и m – целые числа, а $\varphi_{n,m}^{12}$ – обобщенная разность фаз, или относительная фаза [21].

При выполнении условия $|\varphi_{n,m}^{12} - C| < \text{const}$, где C – некоторая константа, имеет место фазовая синхронизация порядка $n:m$. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором $\varphi_{n,m}^{12}$ колебается около некоторого постоянного значения. В системах с шумом на существование фазовой синхронизации в статистическом смысле указывает наличие выраженного максимума в распределении циклической относительной фазы [21]

$$\Psi_{n,m}^{12} = \varphi_{n,m}^{12} \bmod 2\pi. \quad (3)$$

Другой часто используемый метод определения синхронизации между сигналами основан на анализе отношения их мгновенных частот f_1/f_2 . Мгновенные частоты вычисляли по методике, использованной в [10]. Метод состоит в построении локальной полиномиальной аппроксимации мгновенной фазы $\phi(t)$ на интервалах, существенно больших характерного периода колебаний. Производная аппроксимирующей полиномиальной функции дает оценку частоты колебаний. В области частотной синхронизации





отношение частот f_1/f_2 зашумленных сигналов остается приблизительно постоянным. График отношения мгновенных частот хорошо дополняет исследование относительных фаз, так как его построение не требует задания подходящих значений n и m . Более того приблизительно постоянное значение отношения частот может быть использовано для оценки этих индексов.

Существование синхронизации между сигналами может быть наглядно продемонстрировано с помощью так называемых синхограмм [10]. Для построения синхограммы находили значения фазы ϕ_2 более медленного сигнала в моменты времени t_j , при которых циклическая фаза более быстрого сигнала принимала определенное значение θ , $\phi_1(t_j) \bmod 2\pi = \theta$, и строили зависимость

$$\psi_m^{12}(t_j) = \frac{1}{2\pi} (\phi_2(t_j) \bmod 2\pi m), \quad (4)$$

где m – число циклов колебаний более низкочастотного сигнала.

В случае синхронизации $n:m$ фаза $\psi_m^{12}(t_j)$ принимает лишь n различных значений за m последовательных циклов медленного сигнала, и на синхограмме наблюдается n горизонтальных линий.

Синхронизация между сигналами может быть количественно охарактеризована с помощью различных мер [21–23]. При анализе относительных фаз $\phi_{n,m}^{12}$ мы вычисляли индекс фазовой синхронизации

$$\gamma_{n,m}^{12} = \left| \left\langle \exp(i\phi_{n,m}^{12}(t)) \right\rangle_t \right| = \sqrt{\left\langle \cos \phi_{n,m}^{12}(t) \right\rangle_t^2 + \left\langle \sin \phi_{n,m}^{12}(t) \right\rangle_t^2}, \quad (5)$$

где скобки означают усреднение по времени [23]. По определению $\gamma_{n,m}^{12} = 0$, если фазы совсем не синхронизованы и $\gamma_{n,m}^{12} = 1$ в случае полной синхронизации.

Результаты

Случай произвольного дыхания. В табл. 1 приведены экспериментальные данные для слу-

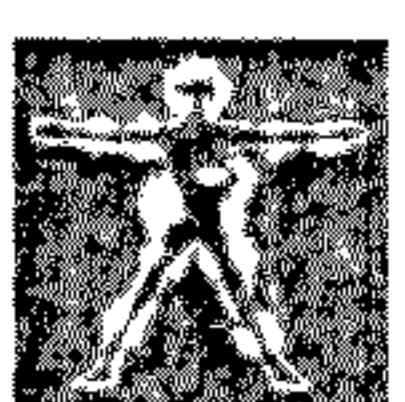
чая произвольного дыхания. Существование фазовой синхронизации между основным сердечным ритмом здорового человека и его произвольным дыханием продемонстрировано несколькими группами исследователей [10–12]. В наших экспериментах мы также наблюдали синхронизацию между этими двумя ритмами продолжительностью более 30 с у каждого из 7 испытуемых. Наибольшая длительность интервалов синхронизации в течение 10-минутной записи достигала 2 мин. У большинства испытуемых за время эксперимента можно было наблюдать по несколько различных порядков синхронизации $n:m$.

Таблица 1. Экспериментальные данные для случая произвольного дыхания.

| Код | Сердцебиение | | Дыхание | | Ритм регуляции сосудистого тонуса | | PCA | | MCA | |
|-----|--------------|------------|---------|------------|-----------------------------------|------------|-----------|----------------|-----------|----------------|
| | T_h | σ_h | T_r | σ_r | T_v | σ_v | A_{PCA} | σ_{PCA} | A_{MCA} | σ_{MCA} |
| A | 0,68 | 0,02 | 2,96 | 0,26 | 10,64 | 2,54 | 0,02 | 0,01 | 0,02 | 0,01 |
| B | 0,61 | 0,03 | 3,17 | 0,37 | 9,33 | 1,89 | 0,04 | 0,01 | 0,03 | 0,02 |
| C | 0,81 | 0,05 | 2,96 | 0,45 | 10,31 | 2,80 | 0,05 | 0,02 | 0,06 | 0,03 |
| D | 0,74 | 0,04 | 3,12 | 0,37 | 9,85 | 1,56 | 0,06 | 0,02 | 0,07 | 0,03 |
| E | 0,88 | 0,07 | 3,70 | 0,70 | 9,80 | 2,35 | 0,08 | 0,04 | 0,06 | 0,04 |
| F | 0,90 | 0,06 | 4,02 | 0,47 | 9,35 | 1,46 | 0,09 | 0,03 | 0,08 | 0,05 |
| G | 0,74 | 0,19 | 3,83 | 0,77 | 9,19 | 2,11 | 0,25 | 0,19 | 0,21 | 0,11 |

Примечания: Испытуемые, обозначенные буквами, расположены в порядке увеличения амплитуды респираторной синусной аритмии A_{PCA} . T_h , T_r и T_v – средние значения периодов, соответственно, сердцебиения, дыхания и ритма регуляции сосудистого тонуса; σ_h , σ_r и σ_v – средние квадратические отклонения соответствующих периодов. Амплитуды PCA и MCA характеризуются средними значениями A_{PCA} и A_{MCA} и средними квадратическими отклонениями σ_{PCA} и σ_{MCA} . Все величины указаны в секундах.

На рис. 3,а приведена нормированная на 2π обобщенная разность фаз $\phi_{1,4}^{hr}$ между сигналами ЭКГ и дыхания, вычисленная по формуле (2), в которой $\phi_1 = \phi_h$ – фаза сигнала ЭКГ, $\phi_2 = \phi_r$ – фаза сигнала дыхания, $n=1$, $m=4$. На графике имеется горизонтальный участок длительностью около 80 с (интервал 380...460 с), указывающий на существование фазовой синхронизации 1:4 между основным сердечным ритмом и дыханием. Рис. 3,б иллюстрирует отношение мгновенных частот сердцебиения и дыхания. В интервале 400–440 с отношение частот остается практи-



чески постоянным $f_h/f_r = 4$, т.е. наблюдается частотная синхронизация.

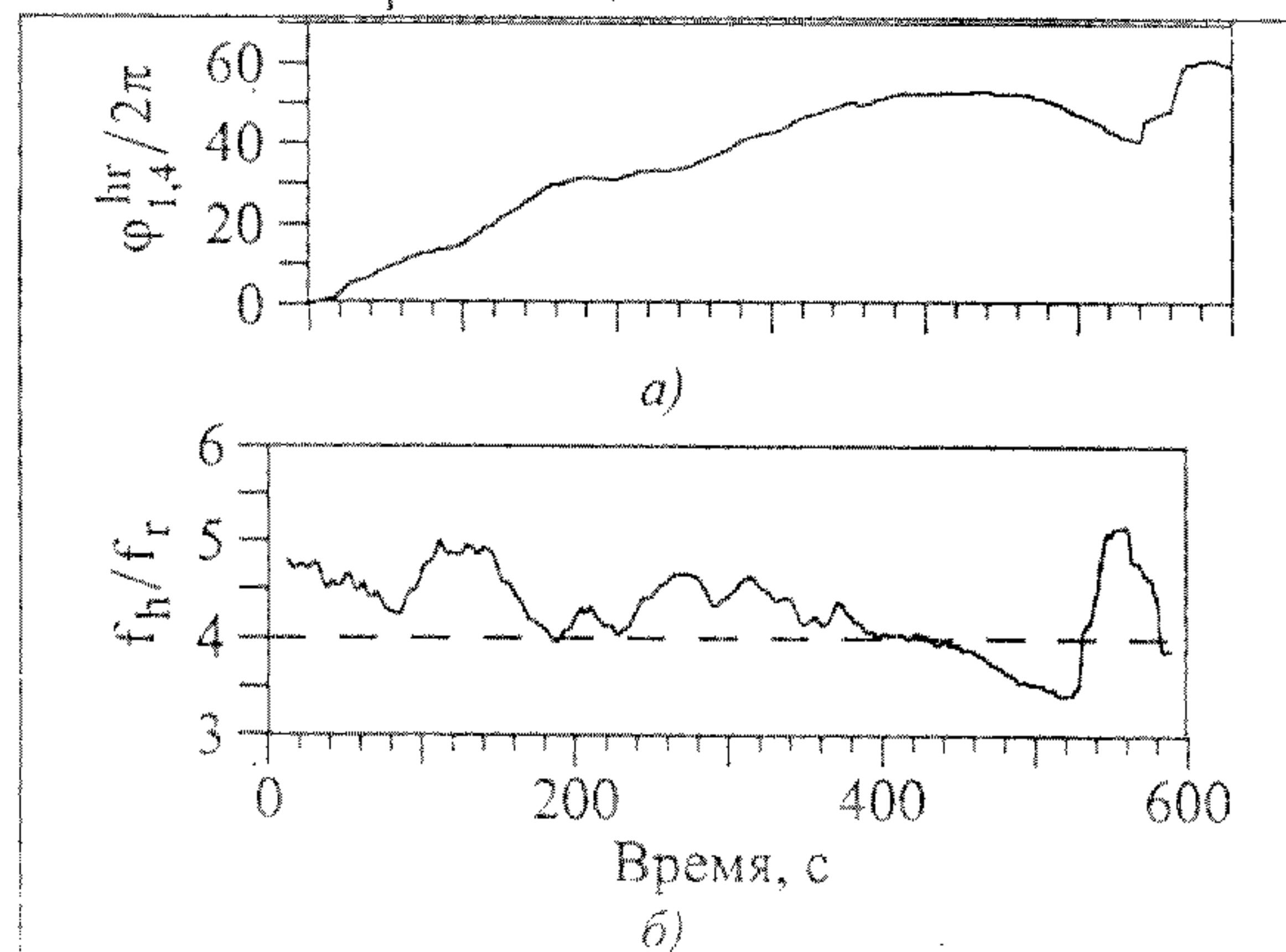


Рис. 3. Обобщенная разность фаз $\phi_{1,4}^{hr}$ (а) и отношение мгновенных частот (б) сигналов ЭКГ и произвольного дыхания испытуемого Д, демонстрирующие синхронизацию 1:4, при которой на один период дыхания приходится 4 удара сердца

Нами не обнаружено отмечавшегося в [7,11] ухудшения кардиореспираторной синхронизации с увеличением ВСР. Возможно, полученные нами результаты связаны с недостаточно большим числом испытуемых для выявления статистических закономерностей.

Для исследования фазовой синхронизации между ритмом с частотой примерно 0,1 Гц и дыханием рассмотрим разность фаз $\phi_{n,m}^{vt}$, полученную с помощью уравнения (2), где $\phi_1 = \phi_v$ – фаза ритма регуляции сосудистого тонуса, вычисленная после соответствующей фильтрации последовательности R-R-интервалов, а $\phi_2 = \phi_r$. Анализ обобщенной разности фаз $\phi_{n,m}^{vt}$ и отношения мгновенных частот f_v/f_r указывает на существование областей синхронизации различного порядка (табл. 2).

Рис. 4 иллюстрирует примеры синхронизации 2:1 (на 2 цикла дыхания приходится один цикл ритма регуляции сосудистого тонуса) и 5:2. На рис. 4,а и б имеются участки (интервалы 100...180 с и 180...240 с), на которых нормированные на 2π относительные фазы $\phi_{2,1}^{vt}$ и $\phi_{5,2}^{vt}$, соответственно, почти не изменяются, указывая на наличие фазовой синхронизации соответствующего порядка. Положение этих горизонтальных участков хорошо согласуется с положением

областей на рис. 4,в, на которых отношение частот f_v/f_r близко к постоянному, что указывает на наличие также частотной синхронизации.

Таблица 2. Результаты исследования синхронизации между ритмом с периодом T_v и спонтанным дыханием.

| Код | Порядок и длительность синхронизации |
|-----|--------------------------------------------------------------|
| A | 3:1 (55 с), 4:1 (170 с), 5:1 (50 с), 7:2 (100 с), 9:2 (50 с) |
| B | 3:1 (120 с), 5:2 (50 с), 7:2 (90 с) |
| C | 3:1 (70 с), 4:1 (125 с), 7:2 (50 с) |
| D | 3:1 (130 с), 5:2 (60 с) |
| E | 2:1 (90 с), 3:1 (180 с), 4:1 (60 с), 5:2 (130 с) |
| F | 2:1 (160 с), 5:2 (60 с), 7:3 (50 с) |
| G | 2:1 (145 с), 3:1 (80 с), 5:2 (70 с) |

Примечание: испытуемые, обозначенные буквами, расположены в порядке увеличения амплитуды РСА. Указаны режимы синхронизации продолжительностью не менее 50 с. При наличии нескольких интервалов синхронизации одного порядка указана длительность наибольшего интервала.

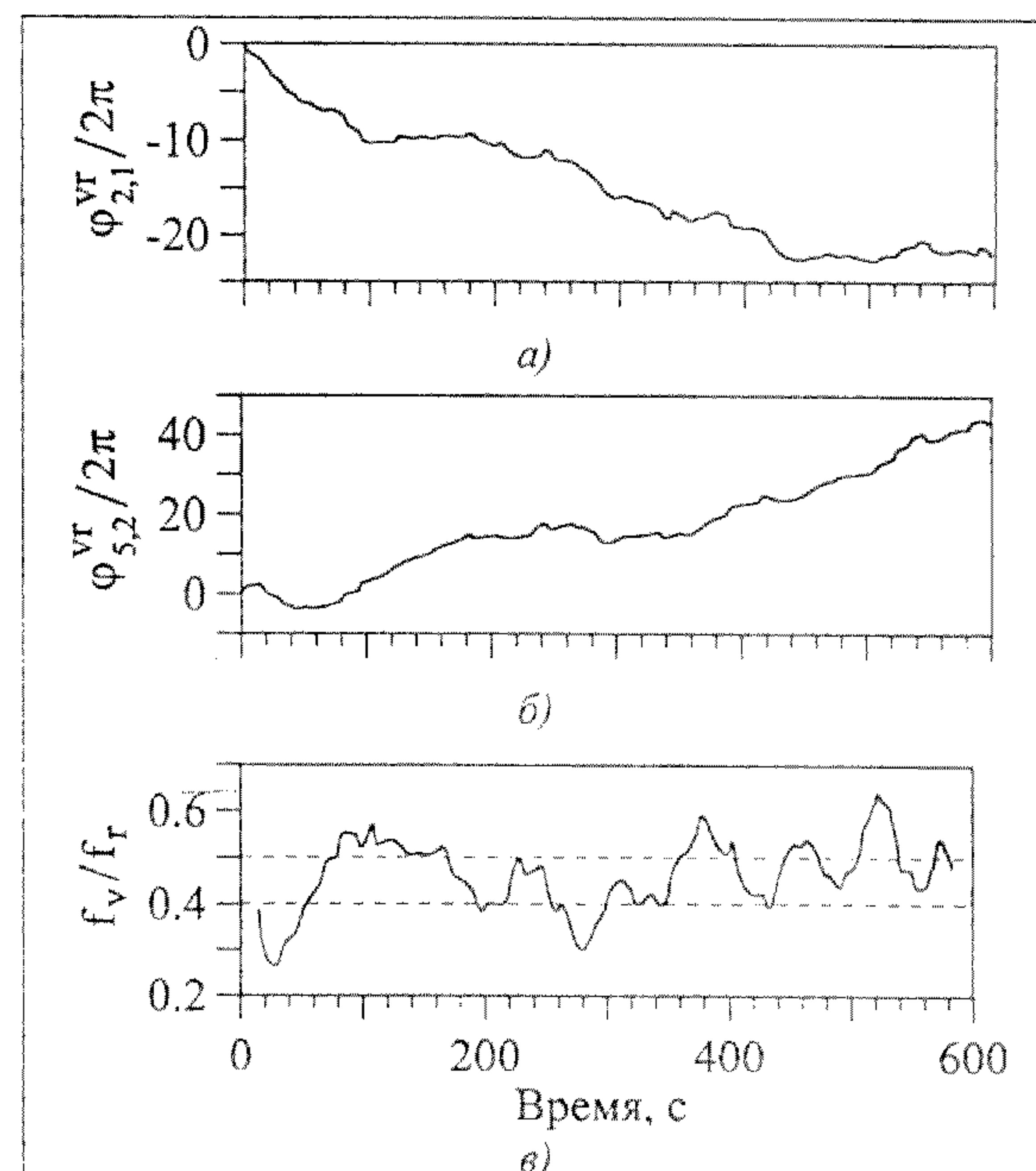


Рис. 4. Обобщенные разности фаз $\phi_{2,1}^{vt}$ (а) и $\phi_{5,2}^{vt}$ (б) и отношение мгновенных частот (в) сигнала с характерной частотой $f_v \approx 0,1$ Гц и сигнала произвольного дыхания со средней частотой $f_r \approx 0,25$ Гц для испытуемого Ф.

На рис. 5 приведена синхограмма, построенная для того же эксперимента, что и рис. 4. Существование двух горизонтальных линий на графике $\psi_1^{vt}(t_j)$ в интервале 135...180 с подтверждает явление захвата фаз 2:1. Заметим, что распределение циклической относительной фазы



$\Psi_{2,1}^{vt}$ имеет в этом интервале ярко выраженный максимум, что также указывает на наличие фазовой синхронизации. Существование фазовой синхронизации подтверждается и высокими значениями индекса фазовой синхронизации $\gamma_{2,1}^{vt}$ в указанном временном интервале, рис. 6.

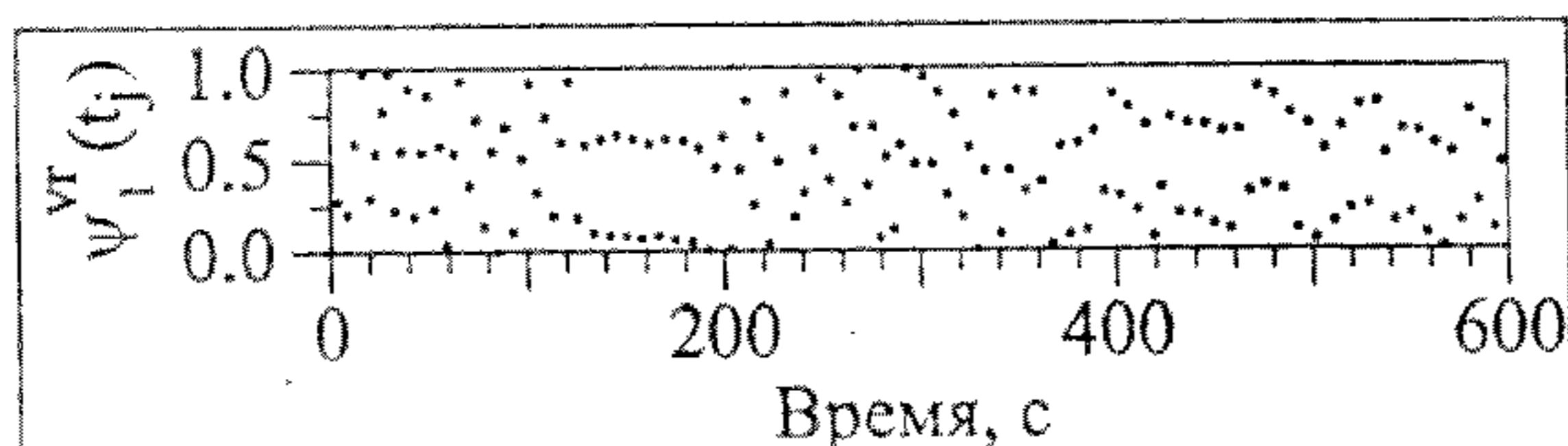


Рис. 5. Синхограмма испытуемого Φ при произвольном дыхании, демонстрирующая синхронизацию 2:1.



Рис. 6. Зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{2,1}^{vt}$ от времени для испытуемого Φ при произвольном дыхании.

В интервале 440...600 с относительная фаза $\varphi_{2,1}^{vt}$ (рис. 4, а) и отношение мгновенных частот f_v/f_r (рис. 4, б) изменяются в более широких пределах, чем на интервале 100...180 с, однако эти флюктуации происходят около постоянного значения (в среднем отношение $f_v/f_r \approx 0,5$). График $\psi_1^{vt}(t_j)$ (см. рис. 5) имеет в этом интервале двухслойную структуру, но линии в слоях не являются горизонтальными. Тем не менее присутствие на графике двух линий указывает на то, что в среднем один цикл процесса регуляции сосудистого тонуса совершается за два цикла дыхания. Таким образом, в интервале 440...600 с наблюдается захват частот.

Так же как и в случае кардиореспираторной синхронизации при исследовании синхронизации между ритмом с частотой f_v и дыханием нами не обнаружено связи между качеством синхронизации и амплитудами PCA и MCA (см. табл. 1 и 2). С целью выявления влияния интенсивности PCA и MCA на качество синхронизации между основ-

ными ритмами ССС нами была проведена серия дополнительных экспериментов, в ходе которых ЭКГ и дыхание испытуемого Δ записывались в положениях лежа, сидя и стоя при произвольном дыхании. При изменении положения тела интенсивности PCA и MCA существенно меняются [20]. В наших экспериментах амплитуда PCA принимала значения 0,10 с – 0,07 с – 0,05 с, а амплитуда MCA 0,03 с – 0,06 с – 0,08 с в положениях лежа, сидя и стоя, соответственно. Однако длительность участков синхронизации между основными ритмами ССС и количество наблюдавшихся порядков синхронизации было приблизительно одинаковым во всех трех случаях при различных положениях испытуемого.

Случай дыхания с постоянной частотой. При дыхании испытуемых с постоянной частотой 0,25 Гц были получены результаты, качественно совпадающие с результатами для случая произвольного дыхания. Однако длительность участков с захватом фаз и индекс фазовой синхронизации были выше, а горизонтальные участки на графиках относительных фаз были ровнее, чем при произвольном дыхании. По-видимому, это связано с существенным (в 3–5 раз) уменьшением вариабельности дыхания при переходе от произвольного дыхания к дыханию с постоянной частотой.

Рассмотренный нами случай дыхания с постоянной частотой, равной 0,1 Гц, имеет свои особенности. В спектре мощности R-R-интервалов у всех испытуемых наблюдался лишь один основной пик на частоте дыхания. Различить при этом вклад в ВСР отдельно PCA и MCA не представляется возможным. Амплитуда ВСР в этом случае была в 4–5 раз выше, чем амплитуды PCA и MCA при частотах дыхания, далеких от 0,1 Гц. Таким образом, сигнал дыхания, выступающий в качестве внешнего воздействия на процесс с собственной частотой f_v и имеющий частоту, близкую к f_v , приводит к резонансному увеличению амплитуды ВСР на этой частоте.

При дыхании с постоянным периодом 10 с во всей 10-минутной записи наблюдается фазовая и частотная синхронизация 1:1 между ВСР и дыханием (рис. 7). Оба ряда (R-R-интервалы и дыхание) были отфильтрованы полосовым фильтром с одной и той же частотой пропуска-



ния 0,05...0,15 Гц. Индекс фазовой синхронизации $\gamma_{1,1}^{\text{vr}}$ во всем интервале имеет высокие значения, близкие к 1. Фазовая синхронизация основного сердечного ритма с ритмом дыхания также имеет место.

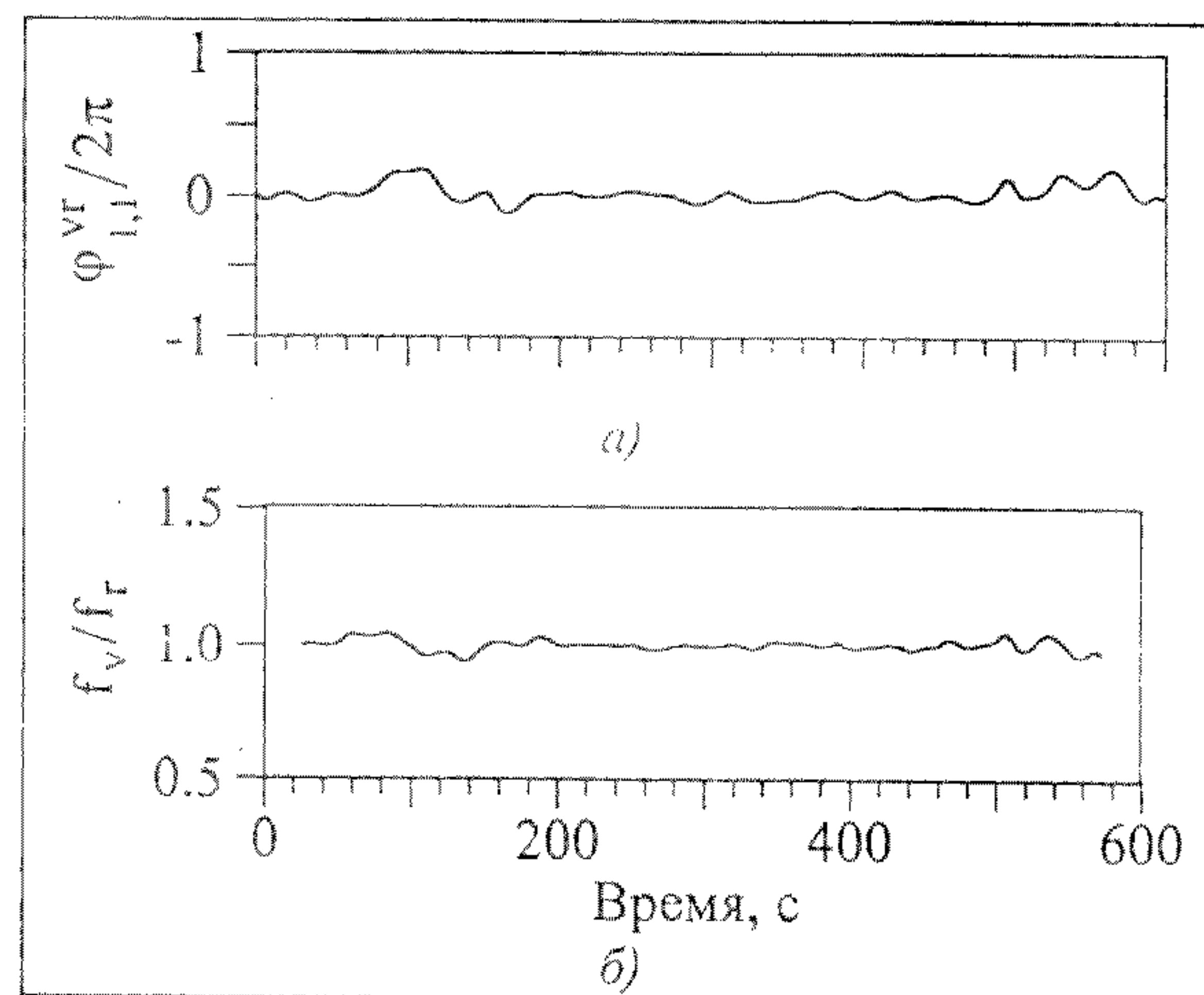


Рис. 7. Обобщенная разность фаз $\phi_{1,1}^{\text{vr}}$ (а) и отношение мгновенных частот (б) ВСР и дыхания испытуемого Д при дыхании с постоянной частотой 0,1 Гц.

Случай дыхания с линейно изменяющейся частотой. Подробный анализ кардиореспираторной синхронизации при частотах дыхания от 3 до 30 вдохов в минуту приведен в [14]. Однако в течение каждого трехминутного измерения частота дыхания испытуемых оставалась постоянной и увеличивалась на один вдох в минуту при следующем измерении. В нашем эксперименте измерения проводились непрерывно в течение 30 мин при частоте дыхания, линейно увеличивающейся от 0,05 до 0,3 Гц. Использование режима дыхания с линейно изменяющейся частотой позволяет, с одной стороны, существенно сократить общую продолжительность эксперимента по исследованию зависимости режимов синхронизации от частоты дыхания, а с другой стороны, дает возможность точнее определить границы областей синхронизации, поскольку в ходе непрерывного эксперимента шаг изменения частоты и вариабельность собственных параметров ССС человека меньше, чем при проведении серии отдельных испытаний с различными частотами дыхания.

Для каждого испытуемого мы наблюдали синхронизацию различных порядков между ос-

новным сердечным ритмом и дыханием. Например, для испытуемого Ф мы наблюдали кардиореспираторную синхронизацию порядков $1:m$, $m=5,6,\dots,12$, на интервалах длительностью не менее 5 циклов дыхания. Заметим, что при низких частотах дыхания порядки синхронизации выше, чем при высоких частотах. Полученные нами результаты хорошо согласуются с результатами, описанными в [14]. Они свидетельствуют, что система, задающая основной сердечный ритм человека, может рассматриваться как генератор в физическом смысле, а дыхание выступать в качестве внешнего воздействия на систему.

На рис. 8 приведен пример синхронизации 1:6. Горизонтальный участок в интервале 1100...1300 с ($f_r \approx 0,20\dots0,23$ Гц) на графике относительной фазы $\phi_{1,6}^{\text{hr}}$ указывает на фазовую синхронизацию. Индекс фазовой синхронизации $\gamma_{1,6}^{\text{hr}}$ максимален в этой области и относительно мал вне ее.

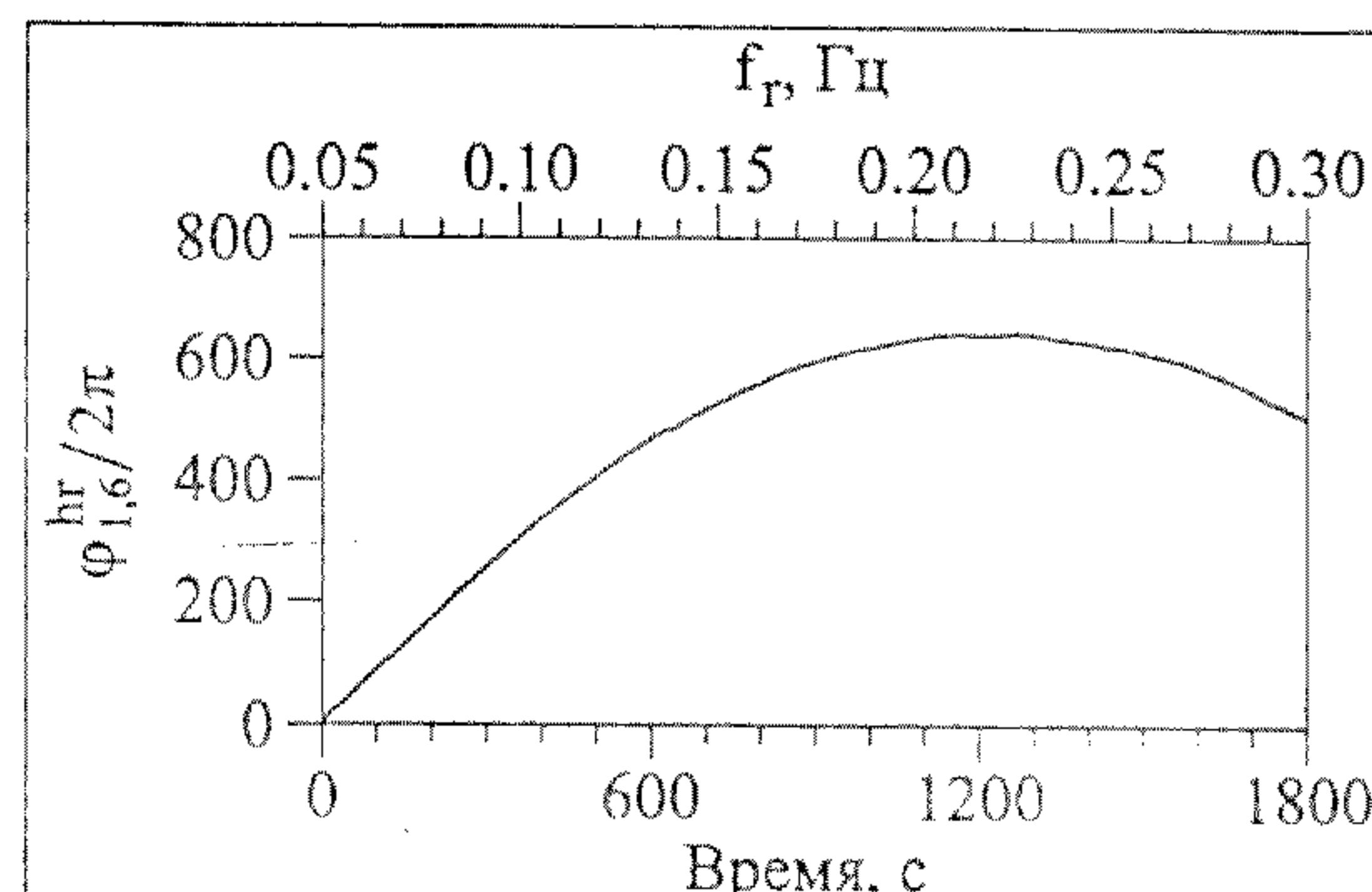


Рис. 8. Обобщенная разность фаз $\phi_{1,6}^{\text{hr}}$ сигналов ЭКГ и дыхания испытуемого Д при линейно изменяющейся частоте дыхания f_r .

Рассмотрим более подробно явление синхронизации между ритмом с собственной частотой примерно 0,1 Гц и дыханием. Как и в предыдущем случае, сигнал дыхания можно рассматривать как внешнее воздействие, но действующее теперь на систему, задающую автоколебания с частотой f_v . В спектрах мощности последовательности R-R-интервалов, построенных по небольшим трехминутным фрагментам 30-минутной записи, мы наблюдали при значениях f_r , далеких от 0,1 Гц, два основных пика: на частоте f_v и на средней частоте дыхания в трехминут-



ном интервале. При частотах дыхания в окрестности 0,1 Гц в спектре мощности *R-R*-интервалов наблюдается лишь один основной пик на средней частоте дыхания. Таким образом, при частотах внешнего воздействия (сигнала дыхания), близких к собственной частоте системы регуляции сосудистого тонуса, наблюдается захват частоты колебаний этой системы частотой дыхания.

На рис. 9 изображен график, на котором показана типичная зависимость частоты процесса регуляции сосудистого тонуса от частоты дыхания. Частота f_r соответствует положению основного пика в спектре мощности сигнала дыхания, а частота f_v – положению соответствующего пика в спектре мощности *R-R*-интервалов. При этом спектры мощности дыхания и *R-R*-интервалов вычислялись в скользящем окне длительностью 3 мин. Из графика хорошо видно, что в интервале 0,07...0,14 Гц наблюдается захват частот 1:1. На графике имеются также области, в которых экспериментальные точки располагаются вдоль пунктирных линий, на которых отношение частот постоянно. Это указывает на существование частотной синхронизации 2:1 в интервале $\approx 0,16...0,21$ Гц и 5:2 в интервале $\approx 0,22...0,24$ Гц.

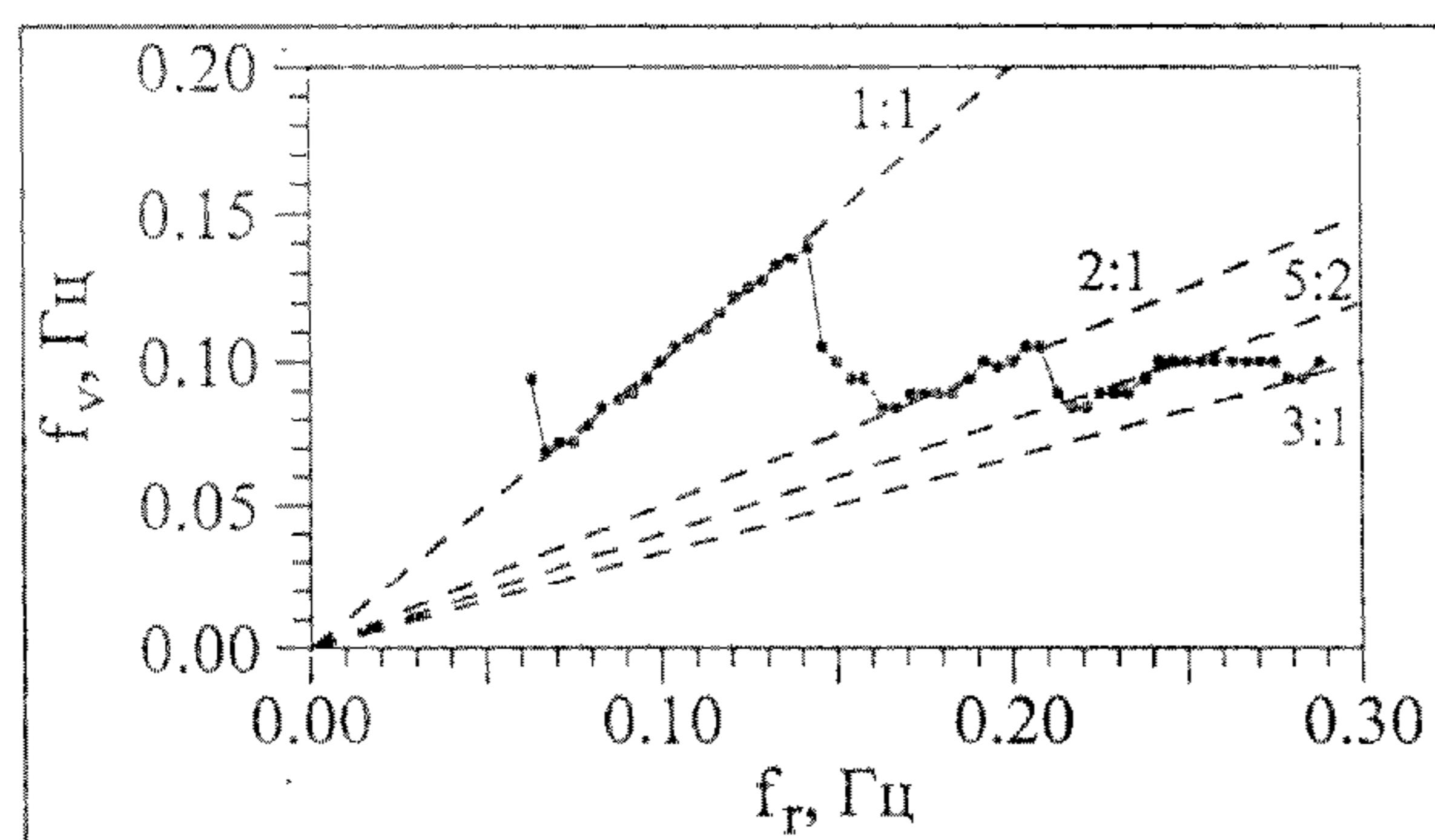


Рис. 9. Зависимость частоты f_v ритма регуляции сосудистого тонуса от частоты дыхания f_r для испытуемого *D*. Пунктиром показаны линии, на которых отношение частот, указанное рядом с линией, является постоянным.

Фазовая синхронизация 1:1 отчетливо видна на рис. 10,а. Относительная разность фаз $\phi_{1,1}^{vt}$ остается практически постоянной в интервале 200...650 с (0,08...0,14 Гц), соответствующем области фазовой синхронизации . Индекс фазо-

вой синхронизации $\gamma_{1,1}^{vt}$ (рис. 10,б) близок к 1 в том же интервале и имеет низкие значения вне его. На графике отношения мгновенных частот f_v/f_r (рис. 10,в) видны области частотной синхронизации, внутри которых отношение f_v/f_r колеблется около постоянного уровня. Интервал захвата частот 1:1 наиболее протяженный. Синхrogramма (рис. 10,г) также указывает на существование синхронизации 1:1 при частотах дыхания 0,08...0,13 Гц и синхронизации 2:1 при частотах дыхания 0,21...0,22 Гц. При этом на графике наблюдаются области с однослойной и двухслойной структурами соответственно.

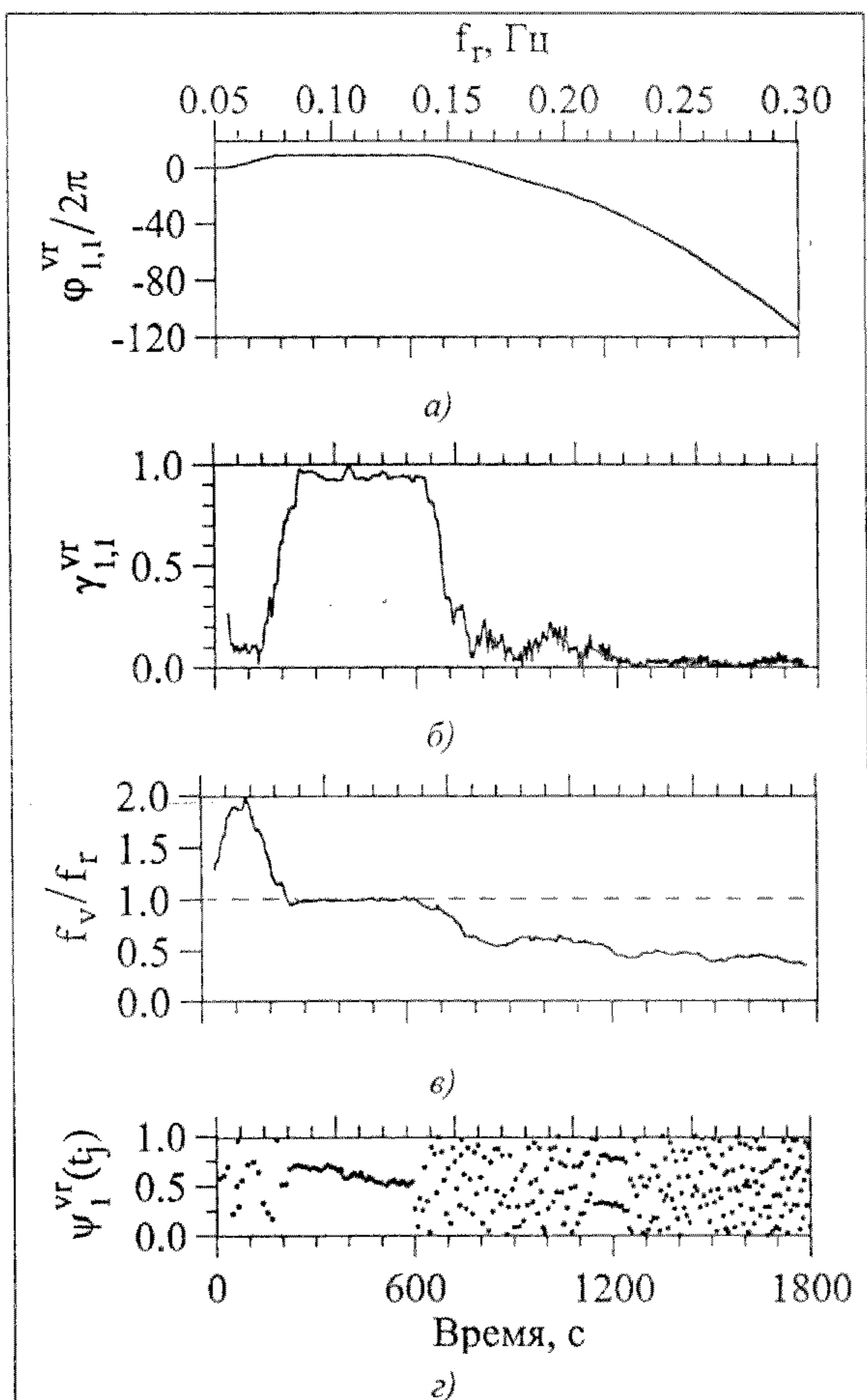


Рис. 10. Обобщенная разность фаз $\phi_{1,1}^{vt}$ (а), индекс фазовой синхронизации $\gamma_{1,1}^{vt}$ (б) и отношение мгновенных частот (в) процесса регуляции сосудистого тонуса и дыхания для испытуемого *Б* при линейно изменяющейся частоте дыхания f_r (г) синхrogramма, демонстрирующая синхронизацию 1:1 (одна полоса) и 2:1 (две полосы)



Обсуждение

Хорошо известно, что взаимодействие между нелинейными колебательными системами, в том числе и биологической природы, может привести к их синхронизации [1,24,25]. Исследования сигналов ЭКГ, дыхания, ВСР, кровяного давления и потоков крови человека свидетельствуют, что различные ритмические процессы, обусловливающие функционирование ССС, взаимодействуют между собой [26]. Проведенные нами исследования показывают, что взаимодействие основных ритмов ССС человека приводит к их синхронизации. В пользу того, что наблюдаемые нами явления действительно связаны с процессом подстройки ритмов взаимодействующих систем, говорит то, что существуют интервалы, на которых отношение мгновенных частот принципиально нестационарных сигналов остается постоянным, в то время как сами частоты меняются, а также то, что у большинства испытуемых мы наблюдали по несколько различных порядков синхронизации $n:m$ в пределах одного измерения.

Для математического описания процесса регуляции сосудистого тонуса и сердечного ритма с частотой примерно 0,1 Гц в работах [27,28] были предложены модели в виде дифференциальных уравнений с запаздывающей обратной связью. Например, модель с запаздыванием, предложенная в [28], может быть записана в следующем виде:

$$\varepsilon \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t-\tau)), \quad (6)$$

где x характеризует среднее артериальное давление; τ – общее время задержки, являющееся суммой аfferентного и эfferентного запаздывания; ε – инерционность, присущая вакулярной динамике, а f – функция с сигмоидальной нелинейностью

$$f(x) = \frac{c}{\left(1 + a \exp\left[-b(x - x^*)\right]\right)} - \frac{c}{\left(1 + a \exp\left[b(x - x^*)\right]\right)}, \quad (7)$$

где параметры a , b , c , и x^* определяют вид нелинейной характеристики [28].

Такая модель демонстрирует устойчивые незатухающие колебания в широком диапазоне изменения управляющих параметров, вариация которых отражает изменение физиологических условий.

Добавляя в модель (6) гармоническое внешнее воздействие или воздействие с линейно изменяющейся частотой, мы обнаружили, что она демонстрирует явления захвата частот и фаз, качественно подобные описанным выше для реальных сигналов. В случае периодического внешнего воздействия в присутствие шума система (6) принимает вид

$$\varepsilon \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t-\tau)) + A \sin(\nu t) + \xi, \quad (8)$$

где A и ν – соответственно амплитуда и частота внешней силы; ξ – гауссовский белый шум.

Параметры уравнения (8) $\tau = 3.6$ с, $\varepsilon = 2$ с, $a = 1$, $b = 2$, $x^* = 0.5$ были выбраны нами в соответствии с рекомендациями, данными в [28], что обеспечивало при $A=0$ частоту собственных колебаний в системе вблизи 0,1 Гц. В случае линейно изменяющейся частотой внешней силы мы изменяли частоту $f_d = \nu / 2\pi$ от 0,05 до 0,3 Гц при $A=1$ и ξ , имеющем нулевое среднее и среднеквадратическое отклонение, составляющее 10 % от среднеквадратического отклонения ряда без шума. На рис. 11,а представлена обобщенная разность фаз $\phi_{1,1} = \phi_{osc} - \nu t$, где ϕ_{osc} – фаза осциллятора (8). При частотах внешнего воздействия 0,07...0,12 Гц имеет место синхронизация 1:1. При этом относительная разность фаз $\phi_{1,1}$ остается практически постоянной, а синхограмма (рис. 11,б) демонстрирует однослоиную структуру. Линия в этом слое не является горизонтальной, а имеет наклон, что хорошо согласуется с результатами теоретических исследований зависимости фазы колебаний от расстройки частоты при синхронизации автогенератора на основном тоне внешним гармоническим воздействием [29]. При частотах внешнего воздействия вблизи 0,2 и 0,3 Гц на графике имеются участки, состоящие из двух и трех линий, соответственно, что указывает на то, что в среднем один цикл колебаний автогенератора совершается, соответственно за два и за три цикла внешнего воздействия.



вия. Качественный вид рис. 11 и рис. 10,*a,e* совпадает, подтверждая общность полученных результатов. Отсутствие синхронизации 3:1 на рис. 10,*g* может объясняться недостаточно высокой для ее достижения частотой дыхания.

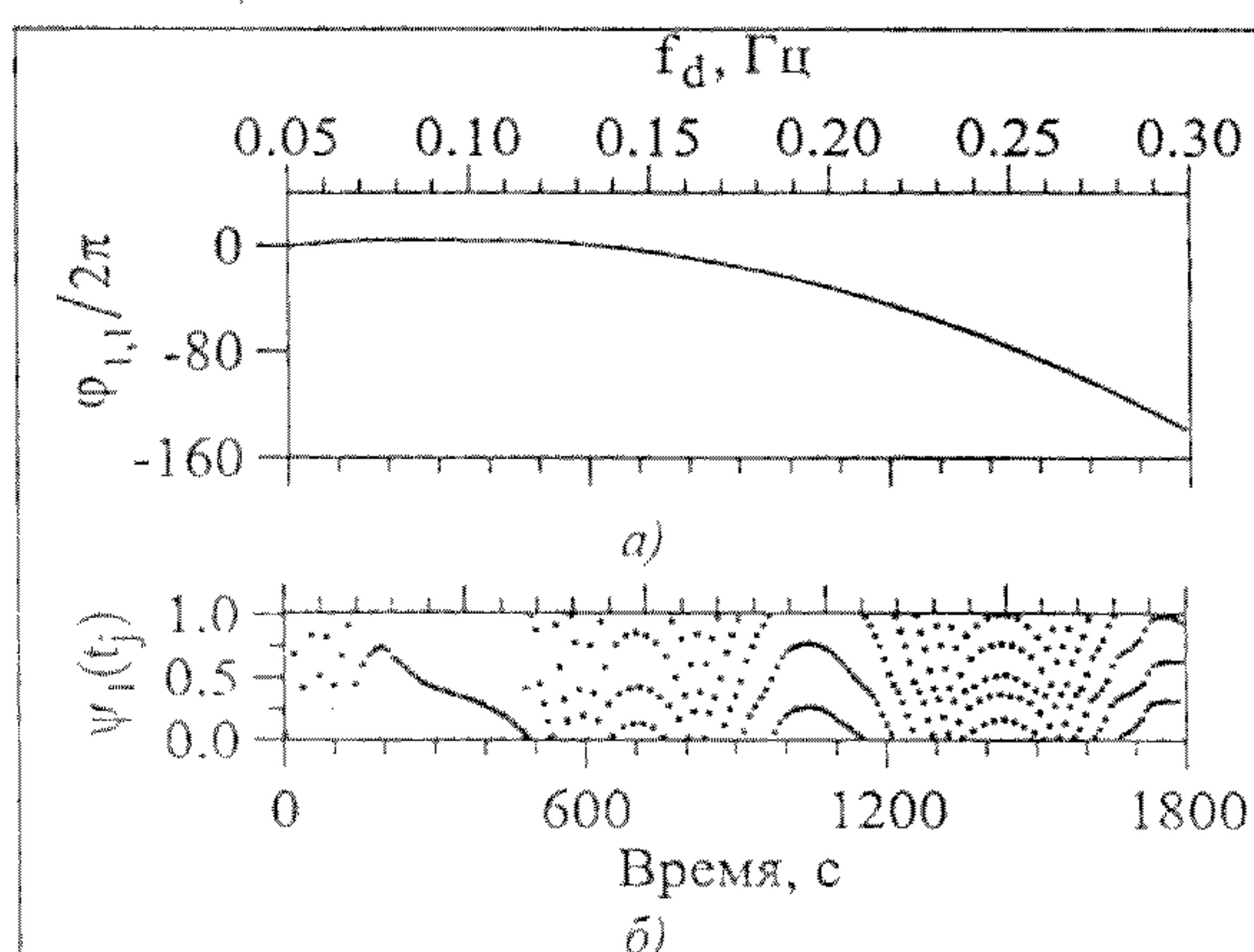


Рис. 11. *a)* Обобщенная разность фаз ϕ_{11} колебаний системы с запаздыванием (8) и внешнего воздействия с линейно изменяющейся частотой f_d ; *б)* синхограмма, демонстрирующая синхронизацию 1:1 (одна полоса), 2:1 (две полосы) и 3:1 (три полосы)

Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что система, генерирующая в ССС человека ритм с частотой порядка 0,1 Гц, так же как и система, задающая основной сердечный ритм, может быть рассмотрена, как автогенератор под внешним воздействием при наличии шума.

Заключение

В результате анализа сигналов, полученных неинвазивными методами, было показано, что дыхание человека может быть синхронизовано с основным сердечным ритмом и ритмом регуляции сосудистого тонуса. Мы наблюдали синхронизацию ритма дыхания с двумя остальными ритмами у каждого из испытуемых при различных режимах дыхания. Показано, что фазы ритмов могут быть захвачены с различными соотношениями $n:m$, причем испытуемые демонстрировали по несколько различных порядков синхронизации. В экспериментах с заданной частотой дыхания (постоянной или линейно меняющейся) синхронизация между основными процессами, определяющими динамику ССС, была выше, чем в случае произвольного дыхания. Зависимости качества синхронизации от интенсивности РСА и МСА нами не обнаружено. Изучение взаимосвязи между этими явлениями требует дополнительных исследований. Представляется перспективным сравнение особенностей синхронизации между основными ритмами ССС у здоровых и больных людей и исследование возможности использования полученных результатов для диагностики состояния человека.

Выражаем признательность Б.П. Безручко за плодотворные обсуждения. Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 03-02-17593, CRDF, грант № REC-006, и INTAS, грант 03-55-920.

Литература

- Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу: Ритмы жизни. – М.: Мир, 1991.
- Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. – Nature, 2001, v.410, p.277–284.
- Malpas S. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. – Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2002, v.282, H6–H20.
- Dornhorst A.C., Howart P., Leathart G.L. Respiratory variations in blood pressure. – Circulation, 1952, v.6, p.553–558.
- Keyl C., Dambacher M., Schneider A. et al. Cardiocirculatory coupling during sinusoidal baroreceptor stimulation and fixed-frequency breathing. – Clinical Science, 2000, v.99, p.113–124.
- Taylor J.A., Eckberg D.L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. – Circulation, 1996, v.93, p.1527–1532.
- Schäfer C., Rosenblum M.G., Kurths J., Abel H.-H. Heartbeat synchronized with ventilation. – Nature, 1998, v.392, p.239–240.
- Rosenblum M.G., Kurths J., Pikovsky A. et al. Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction. – IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 1998, v.17, p.46–53.
- Seidel H., Herzel H. Analyzing entrainment of heartbeat and respiration with surrogates. – IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 1998, v.17, p.54–57.
- Schäfer C., Rosenblum M.G., Abel H.-H., Kurths J. Synchronization in the human cardiorespiratory system. – Phys. Rev. E, 1999, v.60, p.857–870.
- Bračič-Lotrič M., Stefanovska A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. – Physica A, 2000, v.283, p.451–461.
- Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V.E. Phase synchronization between several interacting



- processes from univariate data. – *Phys. Rev. Lett.*, 2001, v.86, p.1749–1752.
13. *Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V.E.* Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. – *Phys. Rev. E*, 2002, v.65, 036212.
 14. *Rzecinski S., Janson N.B., Balanov A.G., McClintock P.V.E.* Regions of cardiorespiratory synchronization in humans under paced respiration. – *Phys. Rev. E*, 2002, v.66, 051909.
 15. *Hyndman B.W., Kitney R.I., Sayers B.M.* Spontaneous rhythms in physiological control systems. – *Nature*, 1971, v.233, p.339–341.
 16. *DeBoer R., Karemker J., Strackee J.* Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat mode. – *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1987, v.253, H680–H689.
 17. *Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A. et al.* Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? – *Clinical Science*, 1994, v.87, p.649–654.
 18. *Cevese A., Gulli G., Polati E. et al.* Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. – *J. Physiol. (London)*, 2001, v.531, p.235–244.
 19. *Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J.* Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. – *Physica D*, 1997, v.104, p.219–238.
 20. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physio-logical interpretation, and clinical use. – *Circulation*, 1996, v.93, p.1043–1065.
 21. *Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al.* Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. – *Phys. Rev. Lett.*, 1998, v.81, p.3291–3294.
 22. *Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C.E.* Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. – *Physica D*, 2000, v.144, p.358–369.
 23. *Quiroga R.Q., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P.* Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. – *Phys. Rev. E*, 2002, V.65, 041903.
 24. *Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J.* Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Science. – Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
 25. *Mosekilde E., Maistrenko Yu., Postnov D.* Chaotic Synchronization, Applications to Living Systems. – Series A, v.42. World Scientific, Singapore, 2002.
 26. *Stefanovska A., Bračić M.* Physics of the human cardiovascular system. – *Contemp. Phys.*, 1999, v.40, p.31–55.
 27. *Burgess D.E., Hundley J.C., Li S.G. et al.* First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats. – *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 1997, v.273, R1878–R1884.
 28. *Ringwood J.V., Malpas S.C.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. – *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 2001, v.280, R1105–R1115.
 29. *Ланда П.С.* Автоколебания в системах с конечным числом степеней свободы. – Наука, Москва, 1980.

Поступила 9 апреля 2004 г.