

УДК 53.087

Авторское мнение

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ СИНХРОНИЗОВАННОСТИ РИТМОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ АНАЛИЗА СИГНАЛОВ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Е. И. Боровкова — ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ассистент; **Ю. М. Ишбулатов** — Саратовский филиал ФГБУН «ИРЭ им. В. А. Котельникова» РАН, старший лаборант; **С. А. Миронов** — ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России», 2-е кардиохирургическое отделение, врач, кандидат медицинских наук.

METHOD OF SYNCHRONIZATION ASSESSMENT OF RHYTHMS IN REGULATORY SYSTEMS FOR SIGNAL ANALYSIS IN REAL TIME

E. I. Borovkova — Saratov State University n.a. N. G. Chernyshevsky, Department of Nano- and Biomedical Technologies, Assistant; **Yu. M. Ishbulatov** — Saratov Institution of V. A. Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics of RAS, Senior Laboratory Assistant; **S. A. Mironov** — Central Clinical Military Hospital, The 2nd Department of Cardiosurgery, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 25.07.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Боровкова Е. И., Ишбулатов Ю. М., Миронов С. А. Методика оценки синхронизованности ритмов регуляторных систем для анализа сигналов в реальном времени. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 390–395.

Разработана методика количественной оценки степени фазовой синхронизованности 0,1 Гц-колебаний вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, ориентированная на анализ унвариантного сигнала фотоплетизмограммы в реальном времени на базе микроконтроллера. Работоспособность метода показана в ходе сопоставления результатов оценки синхронизации с результатами, полученными ранее разработанным методом по сигналу фотоплетизмограммы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, синхронизация, 0,1 Гц-ритмы, вегетативная регуляция.

Borovkova EI, Ishbulatov YuM, Mironov SA. Method of synchronization assessment of rythms in regulatory systems for signal analysis in real time. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 390–395.

A method is proposed for quantitative assessment of the phase synchronization of 0.1 Hz oscillations in autonomic cardiovascular control by photoplethysmogram analysis in real time. The efficiency of the method is shown in the comparison with the results obtained by the previously developed method.

Key words: cardiovascular system, synchronization, 0.1 Hz oscillations, autonomic control

Введение. Диагностика фазовой синхронизованности по экспериментальным данным является актуальной задачей в силу широкого распространения этого фундаментального явления в природе [1, 2]. При этом, несмотря на значительное внимание к проблеме ведущих исследователей, в общем виде задача не решена [3, 4]. Особенно показателен анализ сигналов систем биологической природы. Такие объекты наиболее сложны, для них характерно наличие нестационарности, шумов, специфических артефактов, сложностей с воспроизведением условий эксперимента. Более того, анализ экспериментальных записей таких объектов требует создания специализированных измерительных комплексов, требующих максимального учета априорной информации об объекте исследования, как при создании аппаратной части, так и при разработке методов анализа.

Ранее нашими коллегами был разработан метод изучения фазовой синхронизованности, ориентированный на анализ нестационарных сигналов, в частности низкочастотных (около 0,1 Гц) колебаний в сердечно-сосудистой системе [5–8], а также методы реконструкции систем с запаздывающей обратной связью по их сложным (в том числе хаотическим) реализациям [9–15]. Применение разработанных методов для исследования взаимодействия механизмов вегетативной регуляции кровообращения показало свою фундаментальную и клиническую значимость. Были получены новые фундаментальные сведения о принципах функционального взаимодействия вегетативной регуляции сердца и дистального сосудистого русла (оцениваемых по сигналу электрокардиограммы и фотоплетизмограммы — ЭКГ и ФПГ соответственно), имеющих важное клиническое значение [16–21].

В работе [22] была показана принципиальная возможность модификации уже зарекомендовавшего себя метода оценки синхронизованности 0,1 Гц-

Ответственный автор — Боровкова Екатерина Игоревна
Тел.: (452) 524689
E-mail: rubanei@mail.ru

колебаний [16–21] на случай анализа сигналов в реальном времени. При этом метод предусматривал регистрацию только сигнала ФПГ. Однако, как будет показано далее, в предложенном в работе [22] виде реализация метода в виде конечного носимого устройства фактически не может быть выполнена, так как его ресурсоемкость требует использования мощного универсального микропроцессора и внешней оперативной памяти, делая длительное ношение устройства с питанием от встроенной батареи нецелесообразным. Поэтому целью данной работы является разработка специализированной методики, которую можно реализовать на современных микроконтроллерах.

Реализация методики оценки синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла в виде аппаратно-программного комплекса, включающего носимое малогабаритное устройство с автономным питанием (по типу холтеровского монитора), а также распределенную базу данных для накопления и анализа истории записей, является перспективной задачей биоинженерии. Носимое устройство при этом должно обеспечивать:

- регистрацию сигнала ФПГ в течение не менее суток за счет встроенных автономных источников питания;

- мобильность обследуемого в ходе его повседневной активности;

- расчет индекса синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в реальном времени и сохранение результатов в энергонезависимой памяти для последующего сохранения на персональном компьютере и/или в распределенной базе данных для дальнейшего анализа.

Удовлетворение совокупности этих технических требований требует разработки специализированного метода диагностики синхронизованности 0,1 Гц-колебаний, обеспечивающего анализ сигнала ФПГ в реальном времени. Специфическими особенностями такой методики должны являться: переход на анализ данных как можно меньшей разрядности с минимизацией частоты дискретизации; использование фильтров с более короткими наборами коэффициентов; использование методов обработки сигналов, сводящих к минимуму вычисление микропроцессором громоздких нелинейных математических формул, и др.

При этом будем полагать допустимым отклонение величины индекса, рассчитываемого подобной методикой, относительно предложенного ранее метода [5–8]. В данной работе будет оценена величина такого отклонения исходя.

Разработка метода, отличающегося перечисленными техническими особенностями, позволит использовать в носимом устройстве современные микроконтроллеры, которые не отличаются повышенным быстродействием и значительными объемами встроенной оперативной памяти для хранения коэффициентов фильтров и длинных экспериментальных выборок, однако обеспечивают низкое энергопотребление и имеют малые габариты.

Работоспособность метода продемонстрирована на примере анализа экспериментальных сигналов сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы. В работе [22] предложена методика, подразумевающая анализ 24-битных выборок, сохраняемых в 32 разрядных ячейках памяти, получаемых при частоте дискретизации 100 Гц. Из

ФПГ выделялась информация о сердечном ритме и синтезировалась реализация эквидистантной кардиоинтервалограммы (КИГ) с частотой 100 Гц. Далее ряды ФПГ и КИГ фильтровались КИХ-фильтрами, содержащими 10001 коэффициент и с помощью свертки с импульсной характеристикой линейной системы — широкополосного фазовращателя, содержащей также 10001 коэффициент, получались сопряженные по Гильберту сигналы, которые использовались для выделения рядов мгновенных фаз. Эти ряды далее прореживались до 5 Гц, и разность фаз анализировалась на предмет наличия пологих участков — интервалов синхронизации.

Легко подсчитать, что даже при реализации таких фильтров с 1-байтными коэффициентами для их хранения потребуется около 20 Кбайт энергонезависимой памяти, а при реализации операции свертки — будут постоянно заняты буфером еще порядка 160 Кбайт оперативной памяти (ОП): 4 буфера длиной по 10001 32 разрядных значений. При этом расходы ОП на реализацию прочих этапов методики не превышают в каждый момент времени 3–4 Кбайт (2–3% от расхода ОП на реализации фильтров и фазовращателя). При этом передовые микроконтроллеры с ядрами ARM, выполненные, например, по технологии picoPower (<http://www.atmel.com/ru/ru/technologies/lowpower/default.aspx>), обеспечивающей сниженное энергопотребление (на уровне около 90 мкА/МГц в активном режиме) и работу при напряжении питания от 1,6 В и удовлетворяющие требованиям к разрабатываемому носимому устройству, имеют не более 64 Кбайт встроенной ОП (семейство микроконтроллеров Atmel ATSAM4L с ядром ARM®Cortex™—M4). При этом объем ОП наиболее мощных (но уже не поддерживающих необходимые технологии сниженного энергопотребления) аналогов таких микроконтроллеров не превышает 160 Кбайт. Даже не проводя необходимое для количественного оценивания быстродействия моделирование, ясно, что и быстродействия таких процессоров (достигающего 48 MIPS) не хватит для реализации методики в реальном времени. Таким образом, оказывается, что технические особенности предложенной в работе [22] методики принципиально ограничивают реализацию этого подхода на базе существующих электронных компонент. Требуется разработка метода, учитывающего особенности архитектуры элементной базы.

В данной работе предложена методика диагностики синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в регуляции ритма сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла в ходе анализа ФПГ, зарегистрированных разработанным нами ранее датчиком [23, 24]. Датчик обеспечивает регистрацию ФПГ с частотой дискретизации 120 Гц при разрядности квантования 24 бит (при указанной частоте квантования гарантируется линейность 19 старших бит выборки).

Методика включает последовательные этапы:

- предварительная обработка экспериментального сигнала ФПГ,

- получение эквидистантной 5 Гц КИГ,

- предварительная перевыборка ФПГ до 5 Гц,

- выделение исследуемых 0,1 Гц-колебаний,

- синтез сигналов мгновенных фаз и расчет в реальном времени количественной меры — суммарного процента фазовой синхронизации.

Для получения информации о вариабельности сердечного ритма по сигналу ФПГ идентифицировались моменты сердечных сокращений как вершины анакротических зубцов ФПГ (г-пики) и выделялась эк-

видистантная 5 Гц КИГ. Детектирование γ -пиков осуществлялось по быстро нарастающему переднему фронту пульсовой волны, который является типичным для всех основных форм ФПГ [25]. Для выделения начала переднего фронта пульсовой волны проводили фильтрацию ФПГ полосовым БИХ-фильтром Баттерворта [26] с узкой полосой пропускания от 0 до 1,5 Гц, которая обеспечила сглаживание высокочастотных составляющих пульсовых волн, связанных с артефактами и шумами радиофизической природы. Затем в скользящем окне, длительностью 1 секунда, методом скользящего среднего уменьшалось влияние тренда среднего, связанного с техническими особенностями процесса регистрации. Так как длительность переднего фронта пульсовой волны изменяется слабо, то в качестве аппроксимации расстояний между сокращениями сердца использовали последовательность расстояний между локальными минимумами фильтрованного сигнала, по которым строился неэквидистантный ряд КИГ. Эквидистантную КИГ получали с помощью кусочно-линейной аппроксимации и переыборки до частоты 5 Гц.

Для понижения частоты дискретизации ФПГ до 5 Гц сигнал ФПГ предварительно фильтровался БИХ-фильтром нижних частот Баттерворта 1-го порядка с частотой среза 2 Гц. Такая фильтрация уменьшила влияние эффекта отражения частот при понижении частоты дискретизации сигнала ФПГ до 5 Гц, что, в свою очередь, обеспечило сжатие сигнала в 20 раз.

Далее с помощью цифрового фильтра с конечной импульсной характеристикой Хэмминга 101 значение и полосой пропускания [0,06; 0,14] Гц выделялись спектральные составляющие сигналов ФПГ и КИГ с частотой 0,1 Гц, отражающие активность исследуемых систем.

С помощью специализированного подхода строился аналитический сигнал. Для этого реализовано преобразование Гильберта в виде линейной системы, импульсная характеристика которой такова, что система представляет собой широкополосный фазовращатель, на $-\pi/2$ восстанавливались мгновенные фазы составляющих сигналов ФПГ и КИГ с частотой 0,1 Гц.

Далее с помощью модификации для анализа в реальном времени автоматической процедуры, предложенной в [5–8], по мгновенной разности фаз $\varphi(t)$ исследуемых ритмов осуществлялась детекция областей фазовой синхронизации. В окне, имеющем ширину b , с помощью метода наименьших квадратов проводилась линейная аппроксимация зависимости $\varphi(t)$. В результате для момента времени t_j , соответствующего середине окна, получаем угловой коэффициент наклона аппроксимирующей прямой α_j . Сдвигая окно на одну точку вдоль временной реализации $\varphi(t)$, вычисляем угол наклона α_{j+1} для момента времени t_{j+1} и т.д. Областям фазовой синхронизации, на которых зависимость $\varphi(t)$ имеет почти горизонтальный вид, должны соответствовать участки с малым значением α . Введем пороговое значение коэффициента наклона α , равное $\pm a$, полагая, что синхронизация колебаний возможна лишь при $|\alpha| \leq a$. Будем также считать, что вторым необходимым условием синхронизации является достаточно большая протяженность области малых значений α . Ее длина должна быть не менее величины l . При описанном подходе конечная ширина скользящего окна не позволяет исследовать синхронизацию сигналов на их границах — начальном участке протяженности $b/2$ и конечном участке той же длины. Выбраны сле-

дующие значения параметров: $b=20$ с, $|a|=0.01$, $l=20$ с. Суммарная длительность всех областей синхронизации выражается в процентах от длительности всей записи — суммарный процент фазовой синхронизации (S).

Анализ описанной новой методики показывает ее принципиальную реализуемость на базе современных микроконтроллеров для мобильных приложений, поддерживающих технологию ricoPower . Действительно, так как после предварительной полосовой фильтрации высокоамплитудные тренды будут в основном удалены, то разрядность квантования может быть снижена до 16 бит без потери полезной информации. Тогда, с учетом децимации сигнала и соответствующего усечения импульсной характеристики фильтра и фазовращателя, расход ОП при реализации этих элементов не превысит 0.8 Кбайт (при длине ИХ 101). При этом децимация сигналов на начальных этапах обработки позволяет получить, как минимум, 20-кратный выигрыш в эффективной скорости выполнения операций (5 Гц против 100 Гц). Таким образом, разработанный алгоритм допускает реализацию на микроконтроллерах, представляющих семейство Atmel ATSAM4L, что дает принципиальную возможность использования носимого устройства с автономным питанием, обеспечивающего суточный анализ синхронизованности исследуемых ритмов в реальном времени без ограничения мобильности обследуемого.

Эксперимент. Работоспособность предложенной методики обработки сигналов в реальном времени продемонстрирована в натурном эксперименте при количественной оценке фазовой синхронизованности между подсистемами нервной регуляции деятельности ССС у 9 добровольцев. Проводилась регистрация 120 Гц 24-битного ФПГ разработанным носимым устройством для длительного мониторингирования кровенаполнения конечностей [24]. Одновременно проводилась регистрация 250 Гц 16-битных временных реализаций ЭКГ и ФПГ с помощью эталонного прибора «Медиком Энцефалан-10». На рис. 1а представлены участки временных реализаций ФПГ, зарегистрированные разработанным носимым устройством (рис. 1а, тонкая линия) и эталонным прибором «Медиком Энцефалан-10» (рис. 1а, толстая линия), на рис. 1б показаны их спектры мощности.

Далее на всех этапах проводилось сопоставление результатов количественной оценки фазовой синхронизации, полученных с помощью разработанного метода по сигналу ФПГ, зарегистрированному разработанным носимым устройством, и результатов, полученных разработанным ранее методом [5–8].

На рис. 2 показаны 0,1 Гц составляющие ФПГ и КИГ, выделенные разработанным методом и прямоугольным фильтром, используемым в эталонном методе.

На рис. 3 показаны мгновенные фазы 0,1 Гц составляющих ФПГ (рис. 3б) и КИГ (рис. 3а), выделенные разработанным методом (тонкая линия) и с помощью преобразования Гильберта (толстая линия), используемым в эталонном методе, и разности мгновенных фаз. На рис. 3 (в, г) представлена разность мгновенных фаз КИГ (рис. 3в) и мгновенных фаз ФПГ (рис. 3г), полученных двумя методами. На рис. 3в и 3г фазы колеблются около постоянного значения и характеризуются скачками на 2π .

На рис. 4 представлены разности фаз сигналов, полученные с помощью эталонного метода и разработанной методики для двух добровольцев. Коли-

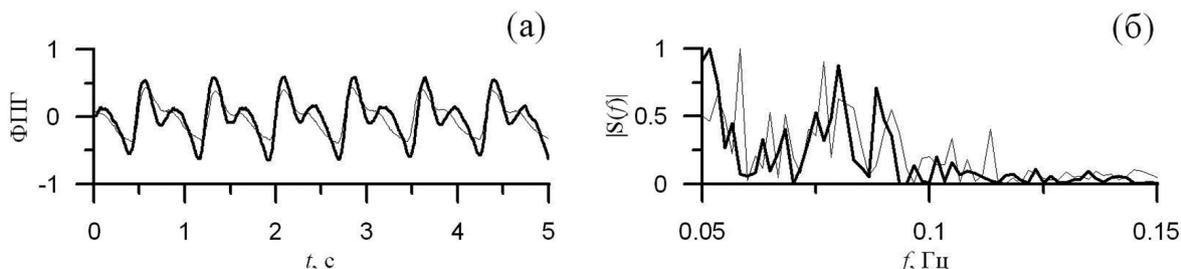


Рис. 1. Участки временных реализаций ФПГ (а), зарегистрированные разработанным носимым устройством (тонкая линия) и эталонным прибором «Медиком Энцефалан-10» (толстая линия), их нормированные спектры мощности соответственно (б)

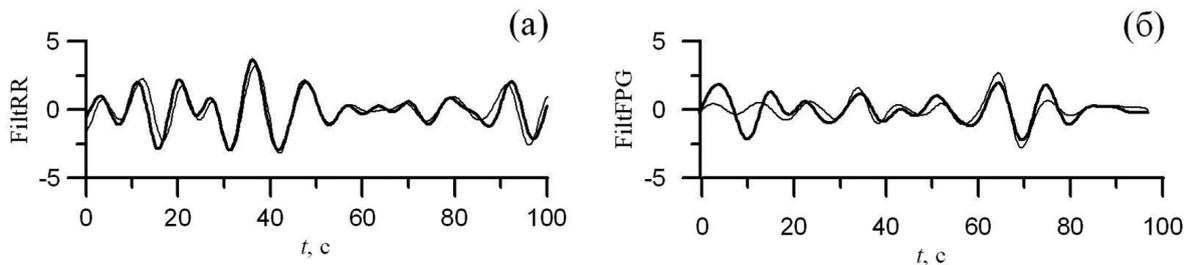


Рис. 2. Участки 0,1 Гц составляющих КИГ (а) и ФПГ (б), выделенные КИХ фильтром Хэмминга длиной 101 значение (тонкие линии) и с помощью прямоугольного цифрового фильтра (толстые линии) добровольца А

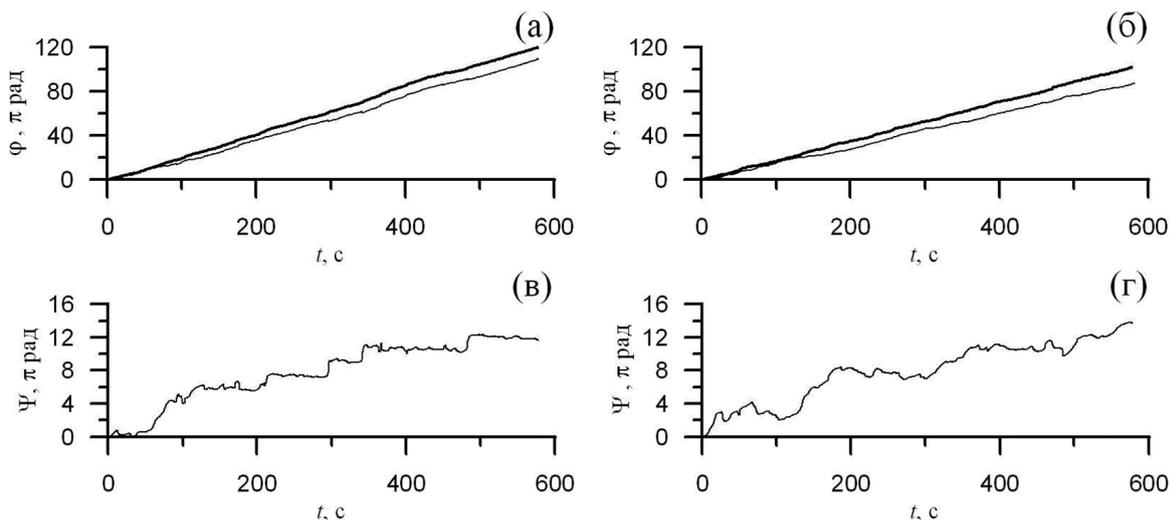


Рис. 3. Мгновенные фазы 0,1 Гц составляющих КИГ (а) и ФПГ (б) полученные КИХ фильтром Гильберта 101 значение (тонкие линии) и с помощью цифрового преобразования Гильберта (толстые линии) добровольца А. Разность мгновенных фаз КИГ (в) и ФПГ (г), полученных двумя описанными методами

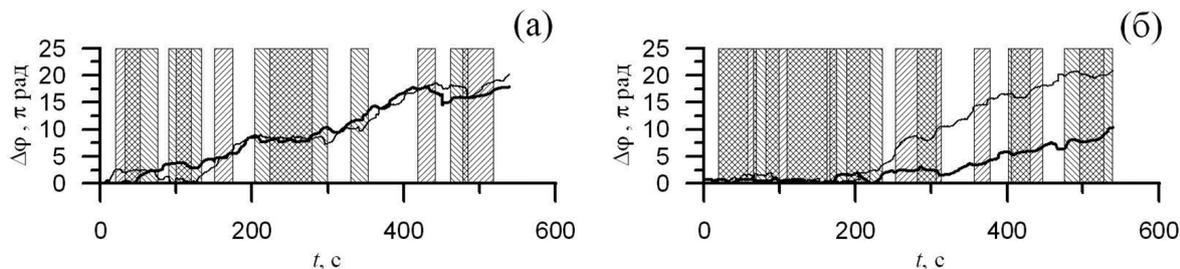


Рис. 4. Разности мгновенных фаз, полученные с помощью предложенного ранее метода по сигналам ФПГ и ЭКГ (толстая линия) и адаптированного для работы в реальном времени метода по унитарному сигналу ФПГ (толстая линия) для добровольцев А и В. Штриховкой слева-снизу направо-наверх отмечены участки фазовой синхронизации, детектированные по разности фаз, полученной в реальном времени. Штриховка слева-сверху направо-вниз — участки фазовой синхронизации, детектированные ранее разработанным методом. Интервалы времени, в которых пересекаются области фазовой синхронизованности, детектированные обоими методами, заштрихованы наклонными клетками

чественная оценка фазовой синхронизации (S) для добровольца А эталонным методом составила 39%, разработанным методом 45%, для добровольца В — 65 и 62% соответственно.

В областях фазового захвата разности фаз, полученные обоими методами, ведут себя очень похоже и характеризуются колебаниями в пределах π . Области фазовой синхронизованности, одновременно детектированные обоими методами, на рис. 4 отмечены двойной штриховкой. Видно, что длительные участки фазовой синхронизации колебаний, детектированные по разностям фаз, полученным двумя способами, перекрываются. В целях большего перекрытия участков фазовой синхронизации для разработанной методики необходимо провести коррекцию параметров методики детекции областей фазовой синхронизации.

С помощью ранее разработанного метода и предложенного метода проводилась количественная оценка показателя фазовой синхронизованности изучаемых 0,1 Гц-колебаний. Средняя ошибка составила примерно $11 \pm 4\%$.

Заключение. Разработана новая методика количественной оценки фазовой синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и дистальном сосудистом русле, ориентированная на обработку 120 Гц 24-битного сигнала ФПГ в реальном времени на базе носимого устройства по типу холтеровского монитора. В частности, анализ технических особенностей реализации метода показывает возможность его реализации на базе 32-битных RISC-микроконтроллерах Atmel семейства SAM4L.

Разработанная методика включает специализированные методики обработки сигналов в реальном времени:

- методику получения эквидистантной КИГ по сигналу ФПГ,
- методику сжатия ФПГ по частоте дискретизации,
- методику фильтрации сигналов,
- методику получения реализаций мгновенных фаз колебаний,
- методику автоматического поиска участков фазовой синхронизации по разности фаз.

Сопоставление результатов количественной оценки фазовой синхронизации, полученных с помощью предложенного и ранее разработанного метода, показало работоспособность предложенного метода, ориентированного на анализ в реальном времени и удовлетворительное соответствие результатов, полученных с помощью предложенного и известного методов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 14-12-00291.

References (Литература)

1. Rosenblum MG, Pikovsky AS, Kurths J, et al. Phase synchronization: from theory to data analysis. *Handbook of Biological Physics* 2001; 4: 279–321.
2. Fleishman AN. Heart rate variability and slow hemodynamic oscillations: Nonlinear phenomena in clinical practice. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Prikladnaya Nelineynaya Dinamika* 2011; 19 (3): 179–183. Russian (Флейшман А. Н. Вариативность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика* 2011; 19 (3): 179–183.)
3. Goldberger AL. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 1990; 262: 42–49.
4. Baevskiy RM, Ivanov GG, Gavrilyushkin AP, et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). *Vestnik Aritmologii* 2002; (24): 65–86. Russian

(Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Гаврилушкин А. П. и др. Анализ вариативности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии* 2002; (24): 65–86.)

5. Kiselev AR, Bespyatov AB, Posnenkova OM, et al. Internal synchronization of the main 0.1-Hz rhythms in the autonomic control of the cardiovascular system. *Human Physiology* 2007; 33 (2): 188–193.

6. Karavaev AS, Prokhorov MD, Ponomarenko VI, et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos* 2009; 19: 033112.

7. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Method of estimation of synchronization between 0.1 Hz-rhythms in heart rate variability and in variability of blood filling of microcirculatory bed. *Funktsional'naya diagnostika* 2011; (4): 28–35. Russian (Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. С. и др. Метод изучения синхронизации 0,1 Гц-колебаний в вариативности ритма сердца и вариативности кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла. *Функциональная диагностика* 2011; (4): 28–35.)

8. Kiselev AR, Khorev VS, Gridnev VI, et al. Interaction of 0.1-Hz Oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Human Physiology* 2012; 38 (3): 303–309.

9. Bezruchko BP, Karavaev AS, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Reconstruction of time-delay systems from chaotic time series. *Physical Review E* 2001; 64: 056218.

10. Karavaev AS, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Recovery models scalar systems with delay time series. *Pisma v Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki* 2001; 27 (10): 43–51. Russian (Караваев А. С., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Восстановление моделей скалярных систем с запаздыванием по временным рядам. *Письма в журнал технической физики* 2001; 27 (10): 43–51.)

11. Bezruchko BP, Seleznev YeP, Ponomarenko VI, et al. Special approaches to global reconstruction of equations from time series. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Prikladnaya Nelineynaya Dinamika* 2002; 10 (3): 137–158. Russian (Безручко Б. П., Селезнев Е. П., Пономаренко В. И. и др. Специальные подходы при глобальной реконструкции уравнений по временным рядам. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика* 2002; 10 (3): 137–158.)

12. Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Karavaev AS. Recovery systems of equations with delay under external influence on the time-series. *Pisma v Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki* 2004; 30 (2): 81–88. Russian (Прохоров М. Д., Пономаренко В. И., Караваев А. С. Восстановление уравнений систем с запаздыванием под внешним воздействием по временным рядам. *Письма в ЖТФ* 2004; 30 (2): 81–88.)

13. Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Karavaev AS, Bezruchko BP. Recovery of parameters of delayed-feedback systems from chaotic time series. *Journal of Experimental and Theoretical Physics* 2005; 100 (3): 457–467.

14. Karavaev AS, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, et al. Reconstruction of the system of baroreflex arterial pressure regulation from experimental data. *Tekhnologii zhiyykh sistem* 2007; 4 (4): 34–41. Russian (Караваев А. С., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. и др. Методика реконструкции модели системы симпатической барорефлекторной регуляции артериального давления по экспериментальным временным рядам. *Технологии живых систем* 2007; 4 (4): 34–41.)

15. Bezruchko BP, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, et al. Modeling nonlinear oscillatory systems and diagnostics of coupling between them using chaotic time series analysis: Applications in neurophysiology. *Physics-USpekhi* 2008; 51 (3): 304–310.

16. Kiselev AR, Gridnev VI, Posnenkova OM, et al. Assessment of dynamics of the autonomic cardiovascular system regulation based on low-frequency rhythm synchronization in patients with ischemic heart diseases complicated by myocardial infarction treated with metoprolol. *Ter Arkh* 2007; 79 (4): 23–31. Russian (Киселев А. Р., Гриднев В. И., Посненкова О. М. и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив* 2007; 79 (4): 23–31.)

17. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. The Dynamics of 0.1 Hz oscillations synchronization in cardiovascular

system during the treatment of acute myocardial infarction patients. *Applied Medical Informatics* 2011; 28 (1): 1–8.

18. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Individual approach to antihypertensive drug selection in hypertensive patients based on individual features of autonomic cardiovascular dysfunction. *Arterial Hypertension* 2011; 17 (4): 354–360. Russian (Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия* 2011; 17 (4): 354–360.)

19. Kiselev AR, Gridnev VI, Prokhorov MD, et al. 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; 17 (3): 204–213.

20. Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, et al. Dynamics of synchronization of autonomic regulation of heart rate and blood pressure in healthy subjects during two-hour immobilization test with horizontal position of body. *Bulletin of Medical Internet Conferences* 2012; 2 (8): 604–607. Russian (Киселев А. Р., Караваев А. С., Гриднев В. И. и др. Динамика синхронизованности подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и артериального давления на фоне двухчасовой иммобилизации в горизонтальном положении у здоровых лиц. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2012; 2 (8): 604–607.)

21. Karavaev AS, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. 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; 39 (4): 416–425.

22. Borovkova EI, Karavaev AS, Kiselev AR, et al. Method for diagnostics of synchronization of 0.1 Hz rhythms of cardiovascular system autonomic regulation in real time. *Annaly Aritmologii* 2014; 11 (2): 84–86. Russian (Боровкова Е. И., Караваев А. С., Киселев А. Р. и др. Метод диагностики синхронизованности 0,1 Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой

системы в реальном времени. *Анналы аритмологии* 2014; 11 (2): 84–86.)

23. Kulminskiy DD, Astakhov OV, Kiselev AR, Karavaev AS. Diagnostics of synchronization of 0.1 Hz rhythms of cardiovascular system using univariate data. In: Abstracts of VIII Conference of Young Scientists “Nanophotonics and nanoelectronics and nonlinear physics”. Russia, Saartov: Saratov State University, 2013; p. 139–141. Russian (Кульминский Д. Д., Астахов О. В., Киселев А. Р., Караваев А. С. Диагностика синхронизации 0.1 Гц ритмов сердечно — сосудистой системы по унитарным данным. В кн.: Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции молодых ученых «Нанопотоника, наноэлектроника и нелинейная физика». Саратов: Издательство Саратовского университета, 2013; с. 139–141.)

24. Kulminskiy DD, Karavaev AS. Developing a portable monitor to assessment of synchronization rhythms in cardiovascular system. In: Materials of the annual All-Russian Scientific Workshop “Methods of computer diagnostics in biology and medicine — 2012”. Saratov, Russia, 2012; p. 217–218. Russian (Кульминский Д. Д., Караваев А. С. Разработка носимого монитора для диагностики синхронизованности ритмов сердечно-сосудистой системы. В кн.: Материалы ежегодной Всероссийской научной школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине — 2012». Саратов, 2012; с. 217–218.)

25. Galkin M, Zmievskey G, Laryushin A, Novikov V. Cardio-diagnostic based on photoplethysmogram analysis by means of dual channel plethysmograph. *Fotonika* 2003; (3): 30–35. Russian (Галкин М., Змиевской Г., Ларюшин А., Новиков В. Кардиодиагностика на основе анализа фотоплетизмограмм с помощью двухканального плетизмографа. *Фотоника* 2003; (3): 30–35.)

26. Ayficher E, Dzhervis B. Digital signal processing: a practical approach. 2nd ed. Moscow: Vil'yams, 2004. Russian (Айфичер Э., Джервис Б. Цифровая обработка сигналов: практический подход / пер. с англ. 2-е изд. М.: Издательский дом «Вильямс», 2004.)