

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В.И. РАЗУМОВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ**

На правах рукописи

**СИМОНЯН МАРГАРИТА АНДРЕЕВНА**

Оценка вегетативной регуляции кровообращения у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом на основе фотоплетизмографии

1.5.5. Физиология человека и животных

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., доцент Киселев А.Р.

д.м.н. Шварц В.А.

**Саратов, 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
Глава 1. Современные представления о функционировании и способах оценки вегетативной регуляции системы кровообращения .....	15
1.1. Современные представления о вегетативной регуляции кровообращения .....	15
1.2. Методы исследования вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы .....	20
1.3. Клиническое применение фотоплетизмографии. Значение фотоплетизмографии для оценки вегетативной дисфункции: современное состояние вопроса .....	26
Глава 2. Материалы и методы .....	30
2.1. Группы лиц, включенных в исследование .....	30
2.2. Методы исследования .....	45
2.3. Методы обработки сигналов .....	50
2.4. Статистический анализ данных .....	52
Глава 3. Механизмы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц в процессе адаптации к функциональным пробам по данным сигнала фотоплетизмограммы.....	53
3.1 Динамика сигнала фотоплетизмограммы в ходе функциональной пробы с физической нагрузкой у здоровых людей. Кардиореспираторное взаимодействие .....	53
3.2. Динамика сигнала фотоплетизмограммы в ходе пассивной ортостатической пробы (тилт-тест) у здоровых людей. Особенности распределения спектральных показателей сигнала ФПГ в зависимости от половой принадлежности.....	68

Глава 4. Особенности вегетативной регуляции у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом. Возрастная и половая изменчивость спектральных характеристик фотоплетизмограммы. Возможность использования спектрального анализа фотоплетизмограммы для задач скрининга статуса здоровья..	75
4.1. Сопоставление спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с патологией системы кровообращения.....	75
4.2. Оценка изменчивости вклада колебаний различных частот спектра сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в зависимости от пола и возраста.....	77
4.3. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией. ROC-анализ.....	80
4.4. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца. ROC-анализ.....	83
4.5. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с аортальным стенозом. ROC-анализ.....	85
Заключение.....	90
Выводы .....	108
Практические рекомендации .....	109
Перспективы дальнейшей разработки темы .....	110
Список сокращений и условных обозначений.....	111
Библиографическое описание.....	113

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Исследование взаимодействий между различными колебательными процессами в сердечно-сосудистой системе человека многие годы привлекает к себе внимание ученых [3, 26]. Интерес к данному вопросу обусловлен тем, что особенности функционирования и взаимодействия элементов системы кровообращения отражают ее состояние и могут быть использованы в клинической практике.

В настоящее время доказана взаимосвязь между изменением свойств регуляторных механизмов вегетативной нервной системы и развитием патологии сердечно-сосудистой системы [34]. В связи с этим изучение и выявление данных закономерностей является перспективным.

Известны методики как для прямого изучения активности вегетативной нервной системы [118], так и для косвенного, неинвазивного [29]. В клинической практике наиболее популярным является неинвазивное определение суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР). Однако данная методика предполагает длительное время наблюдения и не обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Согласно литературным данным, фотоплетизмограмма (ФПГ) позволяет быстро и с высокой вероятностью дать косвенную оценку функции вегетативной нервной системы человека [77], что может решить одну из задач современного здравоохранения: на доклиническом этапе обратить внимание на признаки развития патологии сердечно-сосудистой системы, успев предупредить тяжелые осложнения заболевания.

Практическое значение спектрального анализа сигналов ФПГ для физиологии и клинической кардиологии было показано в ранее проведенных работах [135]. Оказалось, что у мужчин 40–50 лет, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, имеются общие

закономерные тенденции в изменении соотношения составляющих спектра ФПГ в сравнении со здоровыми. Предполагается, что изучение природы данных закономерных изменений может стать основой для разработки диагностических подходов и критериев для раннего выявления бессимптомных пациентов с артериальной гипертензией, ишемической и клапанной болезнью сердца (аортальный стеноз), а также для изучения адаптивных возможностей организма здоровых людей в условиях нагрузки.

Все вышесказанное определило актуальность проведенного исследования с научной и практической точек зрения.

### СТЕПЕНЬ НАУЧНОЙ РАЗРАБОТАННОСТИ ПРОБЛЕМЫ

Вопрос изучения вегетативной регуляции системы кровообращения интересен научному сообществу уже достаточно давно. В частности, известен и широко применяется метод временного и спектрального анализа variability сердечного ритма [1, 6-11]. В ходе спектрального анализа ранее уже было продемонстрировано, что колебания с частотой около 0,1 Гц, выявляются в основном ритме сердца и в дистальном сосудистом русле [131]. При этом, данные колебания в сигналах ФПГ и ритме сердца активно взаимодействуют, что проявляется их высокой синхронизованностью [175], а их количественная оценка, как ранее было показано, может быть использована для определения степени вегетативной дисфункции [75]. Учитывая, что сигналы variability ритма сердца и фотоплетизмограммы способны синхронизоваться, вполне обосновано предположение о том, что данные сигналы имеют единый источник происхождения. Это предположение легло в основу одной из задач исследования, требующей дальнейшего изучения.

Наряду с этим, известно и о сложности самого сигнала ФПГ, из-за достаточной «зашумленности» сигнала (ввиду подверженности сердечно-сосудистой системы случайным внешним воздействиям, наличия помех при

записи сигнала) и нестационарности сердечно-сосудистой системы (наличия большого количества факторов, приводящих к постоянному изменению свойств системы) [146]. В связи с чем интерпретация природы частотных составляющих фотоплетизмограммы, ассоциация которых с физиологическими процессами в периферическом кровотоке (вазомоции, симпатическая регуляция сосудистого тонуса, гидродинамические эффекты из центрального сосудистого русла [89, 113, 136, 161, 171]) весьма затруднена и остается дискуссионным вопросом. Уточнение вклада описанных физиологических процессов в формирование частотных компонентов сигнала ФПГ легли в основу изучения механизмов адаптации вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в ходе тилт-теста с выявления половых особенностей функционирования данных механизмов.

Решение данных «технических задач» в совокупности с относительной простотой воспроизведения методики, обосновывает широкое применение метода для скрининга сердечно-сосудистых патологий. Ввиду этого следует более детально изучить механизмы вегетативной регуляции у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Разработка подхода к количественной оценке сигнала фотоплетизмограммы с последующим анализом изменений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы создаст основу для совершенствования научного знания в области физиологии системного кровообращения и дальнейшей разработки диагностических методов в клинической кардиологии для задач скрининга статуса здоровья населения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование механизмов вегетативной регуляции кровообращения у здоровых лиц и у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом на основе анализа сигнала фотоплетизмограммы для задач скрининга статуса здоровья населения.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить механизмы адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы во время функциональной пробы с физической нагрузкой (проба Мартине – Кушелевского) на основе нелинейных характеристик сигнала фотоплетизмограммы и вариабельности сердечного ритма.

2. Выявить особенности механизмов вегетативной регуляции кровообращения на основе спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц в зависимости от половой принадлежности и возраста.

3. Оценить механизмы адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы в зависимости от половой принадлежности во время тилт-теста на основе спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы.

4. Провести сравнительный анализ механизмов вегетативной регуляции кровообращения у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы с оценкой динамики показателей спектра фотоплетизмограммы в зависимости от возраста.

5. Выявить особенности механизмов вегетативной регуляции у пациентов конкретных нозологических групп (с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом) в сравнении со здоровыми лицами на основе спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы.

6. Оценить возможности использования параметров вегетативной регуляции кровообращения, вычисленных в ходе спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы, для задач скрининга статуса здоровья.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В ходе исследования впервые показано, что спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы позволяет выявить ряд особенностей регуляции сердечно-сосудистой системы. По данным спектрального и нелинейного анализа сигналов фотоплетизмограммы, электрокардиограммы и экскурсии грудной клетки выявлено наличие динамической взаимосвязи внутри сердечно-сосудистой системы (между сердечным ритмом и регуляцией кровотока в дистальном сосудистом русле), между сердечно-сосудистой и респираторной системами в виде направленных связей, имеющих тенденцию к увеличению силы, связанных с физической нагрузкой, что отражает взаимодействие центральных механизмов регуляции. Показаны изменения частотных соотношений общего спектра мощности сигналов среди здоровых лиц в зависимости от пола, положения тела, а также наличия или отсутствия патологии сердечно-сосудистой системы: мужской пол ассоциирован с повышенными симпатическими и сниженными дыхательными влияниями на вариабельность кровенаполнения дистального сосудистого русла, относительно женщин, при этом половые различия сохраняются в процессе адаптации на этапах тилт-теста, несмотря на увеличение вклада симпатической низкочастотной составляющей в общую спектральную мощность фотоплетизмограммы у мужчин и у женщин. Показано, что у всех пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы наблюдается вегетативная дисфункция в виде уменьшения вклада LF%-колебаний, снижения значений симпато-вагального индекса, увеличения вклада HF%-колебаний. При более детальном анализе изменений соотношений вклада частотных составляющих выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом имеется нарушение механизмов вегетативной регуляции в виде снижения LF%-колебаний, увеличения вклада HF%-колебаний. В ходе диссертационного исследования впервые продемонстрировано, что анализ



спектральных оценок осцилляций периферического сосудистого русла у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом в сравнении со здоровыми перспективен для задач скрининга статуса здоровья населения, поскольку обладает достаточным для этого уровнем чувствительности и специфичности.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

В последние годы в практическом здравоохранении акцентировано внимание на профилактике и раннем выявлении социально значимых заболеваний, в том числе и патологии сердечно-сосудистой системы, в рамках системы диспансеризации и профилактических медицинских осмотров населения [50-52].

В рамках данной системы обосновано применение методик быстрой неинвазивной диагностики, в том числе, бессимптомной артериальной гипертензии, ишемической и клапанной болезни сердца (аортальный стеноз).

Спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы позволяет быстро (в течение 10 мин) выявить признаки вегетативной дисфункции даже у пациентов без клинических проявлений заболевания в виде изменения вклада спектральных характеристик сигнала, с достаточной чувствительностью и специфичностью.

Учитывая относительную простоту воспроизведения и сравнительно небольшую стоимость данного метода диагностики, возможно внедрение спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы в практическое здравоохранение, в том числе на этапе доврачебного осмотра.

## МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Научная гипотеза:** предполагается, что оценка спектральных и нелинейных индексов по сигналам фотоплетизмограммы позволит численно охарактеризовать механизмы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой

системы у здоровых лиц в покое и в процессе адаптации к функциональным пробам, выявить половые и возрастные отличия как у здоровых лиц, так и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, демонстрируя при этом достаточный для скрининга заболеваний системы кровообращения уровень чувствительности и специфичности.

Для подтверждения гипотезы проведено 3 этапа исследования.

Первый этап был посвящен отбору групп лиц, соответствующих критериям включения и исключения в исследование. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. По результатам первого этапа было получены 3 категории исследуемых лиц.

Второй этап представлял практическую часть работы и включал в себя запись сигналов ЭКГ, ФПГ, экскурсии грудной клетки, при помощи многоканального электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131-03” модель 10 (НПКФ “Медиком-МТД”, Россия) с комплектом стандартных датчиков с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении. Для оценки адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы были также дополнительно проведены функциональные пробы с физической нагрузкой (проба Мартине-Кушелевского), а также тилт-тест. По результатам второго этапа был получен массив данных, подлежащий дальнейшему анализу (проведение 1 и 2 этапов производилось в период с 2019 по 2020 гг. на базе НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России).

Третий этап был посвящен анализу полученного массива данных, его статистической обработке и апробации полученных результатов.

## ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. При умеренной физической нагрузке (проба Мартине-

Кушелевского) у здоровых молодых мужчин наблюдаемые адаптационные процессы в сердечно-сосудистой системе, оцененные на основе низко- и высокочастотных составляющих спектра сигнала фотоплетизмограммы, проявляются в виде увеличения силы имеющихся двунаправленных динамических взаимосвязей между ритмом сердца, дыханием и кровенаполнением дистального сосудистого русла.

2. Мужской пол ассоциирован с более высокими значениями мощности низкочастотного диапазона спектра фотоплетизмограммы и меньшими – высокочастотного, относительно женского пола. Выявленные различия сохраняются на этапах тилт-теста, несмотря на увеличение вклада высокочастотных составляющих в общую спектральную мощность фотоплетизмограммы, и у мужчин, и у женщин. Возрастные особенности динамики показателей спектра фотоплетизмограммы не выявлены.

3. Пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы характеризуются статистически значимым увеличением вклада высокочастотных колебаний в спектр сигнала фотоплетизмограммы, а также снижением вклада низкочастотных колебаний и симпато-вагального индекса, относительно здоровых лиц. Данные изменения не зависят ни от возраста, ни от конкретной нозологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аортального стеноза).

4. Методика спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы обладает достаточным уровнем чувствительности и специфичности для доклинического скрининга статуса здоровья населения.

#### СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность полученных результатов обусловлена однородностью и достаточным объемом выборки участников исследования (367 человек), наличием групп сравнения, состоящих из соответствующих по полу, возрасту здоровых лиц, пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

(артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом); стандартизированными условиями выполнения исследования; использованием сертифицированного оборудования для записи данных и аналитических программ с применением параметрических и непараметрических методов статистики; согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований. Для статистической обработки полученных данных применяли программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (Stat Soft Ins., США).

Комиссия, сформированная в соответствии с приказом ректора ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России № 241-0 от 15.04.2021 г., подтверждает подлинность первичных материалов, а также личный вклад автора в набор материала, анализ полученных результатов и написание текста настоящей диссертации.

## АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Основные положения диссертации докладывались на международном форуме «Neuroscience, Artificial Intelligens and Complex Systems (BF-NAICS 2021)» (г. Калининград, 2021 г.), международной научно – практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (г. Москва, 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (с международным участием) «Кардиология-2020: новые вызовы и новые решения» (г. Казань, 2020 г.), II межрегиональной научно-практической онлайн – конференции «Кардиология: традиции и инновации», посвященной памяти профессора П.Я. Довгалецкого (г. Саратов, 2020 г.), 9-й Всероссийской онлайн – конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2020 г.), IV Scientific School «Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR 2020)» (г. Иннополис, 2020г.), XV Всероссийской конференции молодых ученых «Нанoeлектроника,

нанопотоника и нелинейная физика» (г. Саратов, 2020 г.), XVI Всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии «Артериальная гипертензия – 2020: наука на службе практического здравоохранения» (г. Ярославль, 2020г.).

Работа заняла II место на Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки – 2020» на платформе «кардиология и ангиология» (Москва, Сеченовский университет, 2020 г.).

Апробация работы проведена в 2022 году на заседании совместном заседании научных комиссий по фундаментальным проблемам медицины и по кардиологии в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

### ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в научную (акт внедрения №142 от 09.04.2021 г.) и учебную деятельность ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (кафедры факультетской терапии лечебного факультета: акт внедрения №868 от 12.05.2021 г.; кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувевского: акт внедрения №869 от 12.05.2021 г.), а также в лечебную деятельность АО «Санаторий Октябрьское ущелье», г. Саратов (акт внедрения №25 от 08.12.2021 г.), ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Саратов (акт внедрения №26 от 08.12.2021 г.), клинику лазерной медицины «Реалмед», г. Саратов (акт внедрения №27 от 08.12.2021 г.).

### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Цели и задачи работы были сформулированы автором совместно с научными руководителями. Отбор исследуемых лиц производился непосредственно автором. Получение и анализ массива данных проводилось при личном участии автора. Анализ результатов, создание компьютерных программ для реализации всех методов, проведение численных

экспериментов проводили совместно с научными руководителями и соавторами научных публикаций.

#### СВЯЗЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ С ПЛАНОМ ОСНОВНЫХ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ УНИВЕРСИТЕТА

Данная научная работа была выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 056-00030-21-01 по теме «Разработка технологии скрининга статуса здоровья на основе оценки нелинейных биофизических свойств процессов регуляции кровообращения для мероприятий первичной профилактики хронических сердечно-сосудистых заболеваний» (2019-2021 гг.), номер государственного учета НИОКТР: АААА-А19-119020790053-7.

#### ПУБЛИКАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 7 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 5 – в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science; зарегистрировано 2 свидетельства Роспатента на программы для ЭВМ.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНИРОВАНИИ И СПОСОБАХ ОЦЕНКИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (обзор литературы)**

## **1.1 Современные представления о вегетативной регуляции кровообращения**

В настоящее время как в отечественной, так и в зарубежной литературе достаточно широко освещен вопрос физиологических механизмов вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [23; 26, 68, 73, 71,128]. Ввиду этого целью данного раздела стало краткое описание функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы для последующего понимания описанных далее процессов, закономерностей и феноменов деятельности системы кровообращения.

Известно, что вегетативная регуляция сердца включает в себя два отдела: симпатический, состоящий из симпатических нервных волокон сердца, которые входят в состав симпатического ствола; и парасимпатический, представленный сердечными ветвями блуждающего нерва. Как симпатический, так и парасимпатический отделы являются структурными и функциональными составляющими сосудодвигательного центра в продолговатом мозге, являющегося одним из регуляторных звеньев организма человека. Сосудодвигательный центр обеспечивает адекватную регуляцию работы сердца и сосудистого тонуса [2, 39, 68].

Парасимпатические преганглионарные волокна идут симметрично с обеих сторон справа и слева в составе блуждающего нерва. Функциональная роль такого анатомического строения предполагает, что правый блуждающий нерв, преимущественно иннервирующий правое предсердие, образует сплетение в области синусового узла и регулирует тем самым ЧСС, а волокна левого, иннервирующие, в основном, атриовентрикулярный узел,

определяют его проводимость [43]. Стимуляция вагуса индуцирует отрицательные тропные эффекты деятельности сердца: снижение ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), снижение силы сокращений (отрицательный инотропный эффект), снижение скорости проведения по атриовентрикулярному узлу (отрицательный дромотропный эффект), снижение возбудимости (отрицательный батмотропный эффект) [43, 46].

Симпатическая иннервация сердца, включающая в себя преганглионарные нервные волокна, начинается от боковых рогов верхних грудных сегментов спинного мозга. Адренергические постганглионарные нервные волокна образованы аксонами нейронов ганглиев симпатической нервной цепочки. В составе нескольких сердечных нервов, они иннервируют миокард, равномерно распределяясь по всей его поверхности. Терминальные ветви проходят через ткани сердца и иннервируют коронарные артерии, подходят к элементам проводящей системы [52, 57, 115, 120]. Предсердия имеют несколько выше плотность адренергических волокон.

Влияние симпатической стимуляции в противовес парасимпатическому проявляется развитием положительных тропных эффектов на деятельность сердца: увеличением силы сокращений (положительный инотропный эффект), увеличением ЧСС (положительный хронотропный эффект), ускорением проведения электрических импульсов по атриовентрикулярному соединению (положительный дромотропный эффект), увеличением возбуждения рабочего миокарда (положительный батмотропный эффект) [16, 26, 30, 55, 64, 66, 68, 73, 128].

Управляющие системы организма функционируют по принципу соподчинения и включают в себя кору головного мозга, гипоталамус, высшие вегетативные центры, вегетативные центры спинного мозга, периферические вегетативные узлы отделов ВНС и др.

С позиции учения о функциональных системах [4, 53], многоуровневая, иерархически организованная система регуляторных механизмов



деятельности сердечно-сосудистой системы с множеством различных внутренних связей, имеющих хаотичный и нелинейный характер, представляет собой функциональную систему автономного управления работы сердца [117]. Внутри данной системы активное динамическое взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов нервной системы играет взаимодополняющую роль и направлено на поддержание ритма сердца [184]. Данное взаимодействие формирует, так называемый, симпато-парасимпатический баланс и может быть использовано в качестве косвенной оценки эффективности и «адекватности» работы автономного управления сердечно-сосудистой системой посредством анализа variability ритма сердца и исследования ритма сердца, выделенного из колебаний периферического сосудистого русла [6, 65, 75, 102, 123].

Учитывая наличие такого сложного механизма внутренних взаимодействий регуляторных звеньев, адекватность работы сердечно-сосудистой системы рассматривается в качестве своеобразного маркера адаптационных резервов и реакций организма в целом [8, 45, 58, 88].

Взаимодействие компонентов кардиоваскулярной системы имеет значительный интерес, поскольку, как уже было отмечено ранее, данные взаимодействия могут объяснять различные биофизические феномены, изучение которых может способствовать более точному объяснению механизмов гомеостаза.

В основном ритме сердца и колебаниях периферического сосудистого русла имеются осцилляции со сходной частотой около 0,1 Гц и сходными биофизическими свойствами [132]. Однако до настоящего времени вопрос о происхождении осцилляций такой частоты остается дискуссионным. В научной среде активно обсуждаются две гипотезы, объясняющие происхождение данных осцилляций. Согласно первой из них 0,1 Гц-колебания имеют миогенный генез [16, 85, 104], а не обусловлены вегетативными нейрогенными влияниями. Наряду с этим, существует другая

версия природы 0,1 Гц-колебаний кровотока в дистальном сосудистом русле, поддерживающая ее нейрогенную природу [15, 85, 104].

В настоящее время существуют исследования, где показано, что данные колебания в периферическом сосудистом русле, отраженные в сигналах фотоплетизмограммы, а также основной ритм сердца активно взаимодействуют, что проявляется их высокой синхронизованностью и когерентностью [175], а их количественная оценка, как было упомянуто ранее, может быть использована для определения степени вегетативной дисфункции. Так, например, имеются сведения, что у здоровых людей 0,1 Гц-колебания в покое значительную часть времени находятся в синхронизованном состоянии, но при развитии патологии сердечно-сосудистой системы (например, острый инфаркт миокарда) процент общей синхронизации значительно снижается [180]. Также, показано, что оценка данного коэффициента синхронизации перспективна в качестве одного из критериев оценки, во-первых, адаптационных способностей организма человека, а во-вторых, при значительном снижении своего уровня, как дополнительный показатель прогностически неблагоприятного исхода патологии системы кровообращения [109].

Помимо этого, также известно, что между ритмом сердца и осцилляциями периферического сосудистого русла в низкочастотном диапазоне (на частоте около 0,1 Гц) имеются направленные нелинейные связи. Данные связи характеризуются направлением, а также временем запаздывания. Изменение направление или силы связи, времени запаздывания, может указывать на динамичный характер работы компонентов автономной регуляции, либо, на нарушения в вегетативной регуляции деятельности сердца и заслуживает внимания ученых и клиницистов [14]. Однако сложность сигнала фотоплетизмограммы затрудняет интерпретацию природы ее частотных составляющих, связь которых с физиологическими процессами в периферическом кровотоке (вазомоции, симпатическая регуляция сосудистого

тонуса, гидродинамические эффекты из центрального сосудистого русла) остается дискуссионным вопросом.

Кроме того, согласно данным литературы, взаимодействия между элементами регуляции существуют не только внутри одной системы (в данном случае кардиоваскулярной), но и с регуляторными компонентами других систем. Например, известно, что работа сосудодвигательного и дыхательного центров находятся в тесной взаимосвязи друг с другом. Фундаментальные экспериментальные исследования показывают, что респираторные и вегетативные нервные ритмы берут начало в одной и той же области ствола мозга или управляются общим центром [90, 151]. Об этом свидетельствуют данные о динамической взаимосвязи между фазами дыхания и активностью вегетативной нервной системы: возрастание активности мышечного симпатического нерва в конце выдоха и снижение – в конце вдоха [182], с одновременным нарастанием диастолического давления в эту фазу [157].

Имеются сведения, что данное взаимодействие осуществляется путем модуляции сердечного ритма за счет усиления респираторно-вагусной активности, а не посредством прямого воздействия блуждающего нерва, как это было принято ранее [173]. Линейная взаимосвязь между вариабельностью сердечного ритма и емкостью легких объясняет наличие синусовой (дыхательной) аритмии [32]. Так называемый частотно-зависимый феномен может быть объяснен также с позиции воздействия дыхания на вариабельность сердечного ритма и вариабельность кровенаполнения периферического сосудистого русла [63]. В настоящее время данные феномены находят свое объяснение, в большей степени, благодаря более детальному исследованию активности барорефлекторного воздействия. В пользу данного факта свидетельствуют исследования, посвященные изучению изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений при контролируемом дыхании. А именно, в горизонтальном положении тела изменение уровня систолического артериального давления

(САД) сопровождается обратным эффектом в частоте сердечных сокращений [19, 38, 54, 67, 69, 79].

Ряд исследований подтверждает наличие взаимосвязи между тонусом блуждающего нерва и спектральными показателями как при оценке variability сердечного ритма, так и при оценке спектральных характеристик колебаний периферического сосудистого русла, оцененного по сигналу пальцевой фотоплетизмограммы. Существует гипотеза, что активность вагуса, а, следовательно, и механическое воздействие дыхания, связаны с величиной высокочастотных колебаний (HF-high frequency), менее – в низкочастотном диапазоне (LF-low frequency) [185].

Учитывая наличие как внутренних взаимодействий внутри системы автономного контроля непосредственно сердечно-сосудистой системы, так и взаимодействий системы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с регуляторными механизмами других систем (например, респираторной), изучение данных взаимодействий позволит качественно улучшить фундаментальные знания, а также создаст предпосылки для внедрения полученных результатов в повседневную рутинную практическую работу.

## **1.2. Методы исследования вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы**

Как уже было отмечено ранее, изучение особенностей вегетативного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы имеет важное значение. Работа над данным вопросом ведется уже давно, ввиду чего накоплено значительное количество информации и методик исследования вегетативной регуляции [87, 147]. Условно все методы можно разделить на 3 большие группы: 1-анализ вегетативного тонуса; 2-анализ вегетативной реактивности; 3-анализ вегетативного обеспечения [13, 23, 35, 39]. Более подробная характеристика данных методов представлена на рисунке 1.

Методы изучения вегетативной регуляции системы кровообращения		
<p><b>Оценка вегетативного тонуса:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-опросники и таблицы для регистрации данных;</li> <li>-расчет индекса Кердо;</li> <li>-расчет индекса минутного объема крови неинвазивным способом;</li> <li>-анализ показателей ВСР и ФПГ;</li> <li>-исследование функции внешнего дыхания;</li> <li>-оценка регуляторных взаимодействий между системами (кардио-респираторных).</li> </ul>	<p><b>Оценка реактивности вегетативной нервной системы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-рефлекторно (рефлекс Ашнера, тригемино-вагальный рефлекс, эпигастральный рефлекс Тома и Ру и т.д.);</li> <li>-фармакологически (введение раствора адреналина, инсулина, атропина, мезатона и т.д.)</li> </ul>	<p><b>Оценка вегетативного обеспечения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-пробы с умеренными физическими нагрузками (велозргометрия, тредмил-тест, гарвардский степ-тест, проба Мартине-Кушелевского);</li> <li>-пробы с изменением положения тела (ортостатическая и клиностатическая);</li> <li>-пробы с дозированной когнитивной и эмоциональной нагрузкой.</li> </ul>

Рис. 1. Основные методы изучения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы

Как уже было отмечено ранее, деятельность кардиоваскулярной системы во многом связана с деятельностью респираторной системы, поэтому важным моментом является то, что проведение любой из методик проходит не изолировано (анализ деятельности только сердечно-сосудистой системы), а параллельно с оценкой дыхательной функции человека.

Однако, несмотря на обширный диапазон существующих методик анализа вегетативной функции, в настоящее время используются лишь некоторые из них. В клинической кардиологии наиболее распространенными считаются методики оценки variability сердечного ритма и функциональные пробы (тредмил-тест, велоэргометрия, ортостатическая и клиноостатическая пробы и т.д.) [6-7, 10, 31, 44].

Анализ variability сердечного ритма производится путем выделения кардиоинтервалограмм (КИГ) из сигнала ЭКГ (рисунок 2).

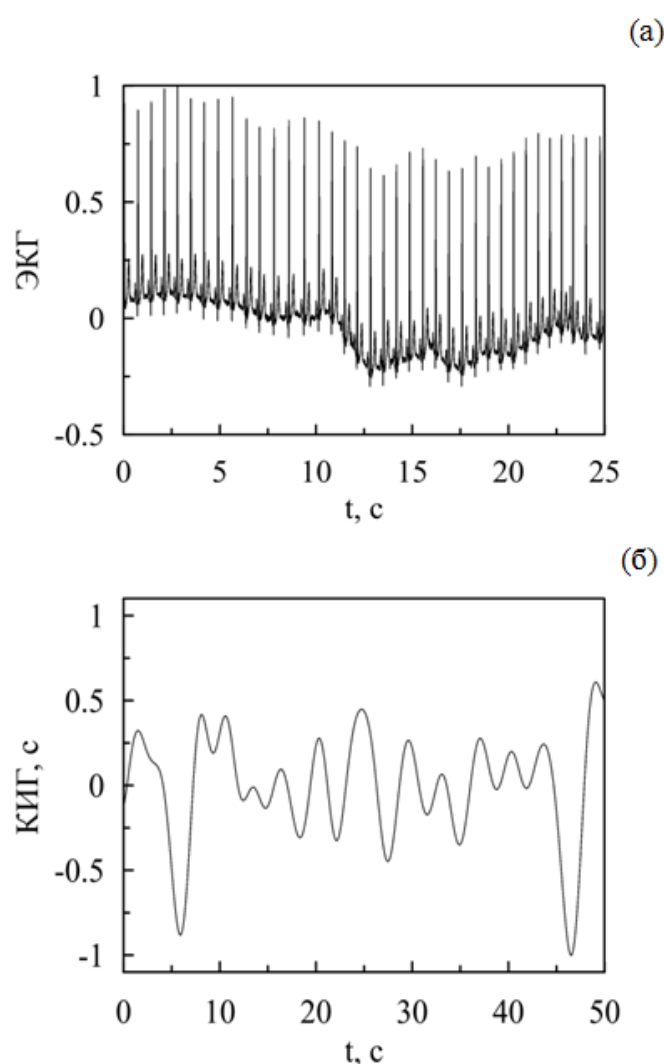


Рис. 2. Изображение сигнала ЭКГ (а) и выделенные из ЭКГ R-R интервалы, формирующие КИГ (б).

Данный метод довольно широко применяется в клинической практике, благодаря относительно простой системе выделения динамического ряда КИГ из сигнала ЭКГ и его оценки, отражающего сердечные сокращения, и соответственно, ритма сердца [2, 11, 20, 24, 123].

Существуют три аналитических подхода для оценки показателей ВСП: статистический (временной и вариационной пульсометрии), нелинейный и спектральный [8-9, 11-12, 47, 60].

Статистический анализ основан на подсчете вариабельности длительности кардиоинтервалограмм (КИГ) с расчетом коэффициентов и показателей.

Касательно вариационной пульсометрии, считавшейся ранее наиболее распространенной, аналогично временному методу, основанному на анализе R-R-интервалов, также рассчитаны показатели, отражающие функциональную активность компонентов вегетативной регуляции. «Мо» (мода, мс) – значение R-R интервала в максимальном разряде гистограммы, характеризует основной уровень функционирования синусового узла; «АМо» – (амплитуда моды, %) – процентное содержание R-R интервалов в максимальном разряде гистограммы по отношению ко всей выборке; «ВР» (вариационный размах, мс) – разница между максимальным и минимальным значениями R-R интервалов, «ТИ» (треугольный индекс, Ед) – отношение общего количества R-R интервалов к амплитуде моды; «ИН» (индекс напряженности, Ед) – интегральный показатель напряжения регуляторных систем ( $ИН = АМо/2*(Мо*ВР)$ ). Мода и ее амплитуда отражают активность симпатических влияний, в то время как вариационный размах – парасимпатический тонус [11].

Более информативным в этом плане в настоящее время считается спектральный и нелинейный анализ сигналов ВСП. Благодаря спектральному анализу возможно изучать и оценивать ВСП в динамике, а не только за ограниченный промежуток времени, как, например, при статистическом

методе [40]. Сущность метода заключается в разложении сложного сигнала на множество математических синусоид двумя методами: 1) с помощью алгоритмов быстрого разложения Фурье; 2) с применением авторегрессионных моделей построения спектра [70, 82, 121, 141] (рисунок 3).

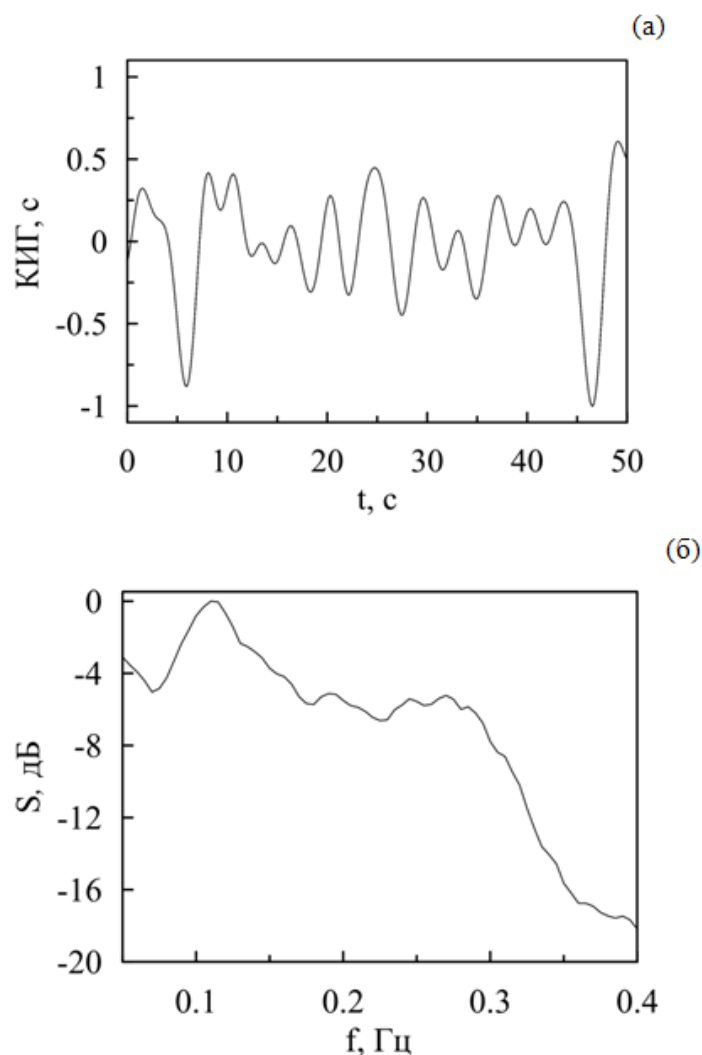


Рис. 3. Кардиоинтервалограмма, выделенная из сигнала ЭКГ (а); спектральный анализ сигнала ЭКГ (б).

При изучении спектрального анализа принято определять следующие параметры: TP (общая мощность спектра), HF (high-frequency, высокочастотные колебания), LF (low-frequency, низкочастотные колебания), VLF (very low-frequency, очень низкочастотные колебания), ULF (ultralow-



frequency, ультранизкочастотные колебания), LF/HF (симпато-вагальный индекс).

Однако до сих пор вопрос о биологической интерпретации данных частотных составляющих остается спорным. Так, согласно классической теории, высокочастотный диапазон (HF) спектра характеризует активность дыхательной аритмии и уровень парасимпатических влияний на ритм сердца [93, 122, 137, 161, 178]. Физиологическое значение низких частот (LF) отождествляют с симпатической активностью, хотя парасимпатические влияния также не исключаются [15, 104, 185]. Индекс LF/HF связан с вегетативным балансом, хотя существует гипотеза, что данный индекс ответственен только за симпатическую активность [75, 94, 184].

Нелинейные методы изучения вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы в настоящее время в научном сообществе также считаются наиболее передовыми и перспективными. Оценка вегетативной регуляции на основе нелинейных методов производится при помощи оценки ВСР, а также оценки колебаний периферического кровотока, оцененного по сигналу ФПГ и регистрации экскурсии грудной клетки. Ряд работ демонстрирует наличие одно- и двунаправленных связей между колебаниями периферического кровотока и основного ритма сердца, ритмом сердца и дыханием, колебаниями кровотока и дыханием на частоте около 0,1 Гц [132]. Также известно о способности данных колебаний к синхронизации [180].

Поскольку имеются данные о том, что колебания периферического кровотока имеют сходные характеристики с колебаниями ритма сердца и вариабельностью артериального давления, то изучение данных колебаний также заслуживает внимания [132].

### **1.3. Клиническое применение фотоплетизмографии. Значение фотоплетизмографии для оценки вегетативной дисфункции: современное состояние вопроса**

Ранее было отмечено, что для оценки нелинейных свойств системы кровообращения, отражающих динамическую работу регуляторных механизмов, необходимо оценивать сразу несколько биологических сигналов: ВСР, колебания периферического кровотока, выделенного из сигнала ФПГ, а также дыхательные экскурсии. Данная оценка производится по результатам синхронной регистрации сигналов с использованием математических способов обработки сигналов. Однако анализ колебаний дистального сосудистого русла интересен не только с позиции вспомогательного компонента, но и как самостоятельного клинического метода.

В частности, одним из методов оценки кровенаполнения периферического сосудистого русла является фотоплетизмография. Запись сигнала осуществляется с помощью пульсоксиметрического датчика с применением оптического метода, основанного на отражающей способности форменных элементов крови [97]. Располагают датчики в областях дистального сосудистого русла: на дистальных фалангах пальцев, мочке уха, на запястье, на лбу [74]. В настоящее время разработано и активно применяется несколько разновидностей датчиков ФПГ (рисунок 4).

Сигнал ФПГ состоит из двух компонентов: пульсирующий (АС-компонент) и квазипульсирующий (DC-компонент). АС-компонент сигнала ФПГ связан с изменениями объема крови внутри артерий, является синхронным с сердцебиением и позволяет судить о ЧСС (пульсограмма). Данные свойства сигнала ФПГ дали основу для разработки различных интеллектуальных устройств (мобильные приложения, smart-часы, фитнес-браслеты), способных отслеживать интервалы между пиками пульсограммы, тем самым давая представления о регулярности сердечного ритма [179].

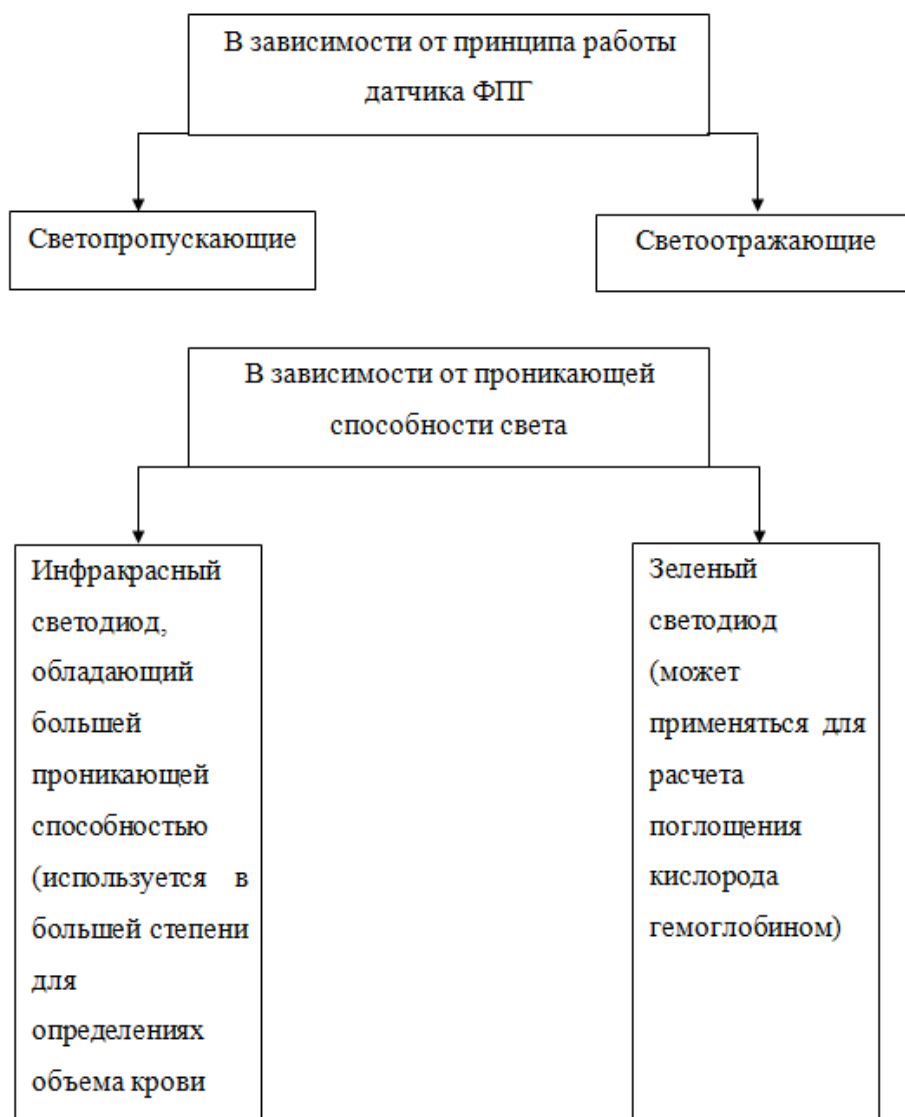


Рис. 4. Классификация датчиков ФПГ.

DC-компонент характеризует базальный (основной) объем крови в сосудистом русле, жесткость сосудов, дыхательные влияния, воздействие симпатической нервной системы и терморегуляцию [99, 110 134]. Таким образом, метод ФПГ позволяет дать косвенное представление и наличии атеросклеротического поражения стенок артерий, судить о жесткости сосуда, ввиду, например, возрастных изменений, за счет замедления скорости проведения пульсовой волны [149, 159]. Способность определять повышенную жесткость сосудистой стенки также может быть использована в качестве диагностического критерия синдрома Рейно [158].

Возможность спектрофотометрического анализа света, проходящего через мягкие ткани, лежит в основе традиционного определения оксигенации крови, что активно применяется в клинической практике в виде пульсоксиметрии [155].

Однако особый интерес представляет возможность оценки вегетативной регуляции систем организма. Помимо описанного ранее нелинейного метода, также в научной среде применяют спектральный анализ сигнала ФПГ с аналогичными частотными компонентами. Тем не менее существуют некоторые различия в интерпретации данных частотных составляющих: HF (высокочастотный) компонент характеризует преимущественно дыхательные воздействия, LF (низкочастотный) компонент отражает симпатическое воздействие и очень низкочастотный (VLF) компонент отражает собственную миогенную и эндотелиальную активность (вазомоции) [37]. Нарушение соотношений данных компонентов спектра, согласно данным литературы, может свидетельствовать о наличии вегетативной дисфункции [136].

В настоящее время известно и о других методиках исследования состояния периферического кровотока. Научное признание получил метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющий производить спектральный анализ колебаний сосудистого русла [166]. При проведении вейвлетного и корреляционного анализа Спирмена была продемонстрирована высокая корреляция между сигналами ЛДФ и ФПГ, наиболее выраженная в низких частотах и, как уже было отмечено ранее, характеризующих нейрогенную, собственно миогенную и эндотелиальную функцию, и несколько менее выраженная в частотах сердечной и дыхательной деятельности [166]. Ввиду этого применение ФПГ в качестве альтернативного метода оценки состояния периферического кровотока научно обосновано.

## Резюме

Данная глава отражает всю сложность анатомии и функциональной организации вегетативного управления деятельностью сердечно-сосудистой системы. А именно, система вегетативной регуляции кровообращения представляет собой сложноорганизованную структуру с множеством как внутрисистемных (в пределах сердечно-сосудистой системы), так и межсистемных (кардиореспираторных) взаимодействий. Внутри кардиоваскулярной системы, в разных ее отделах, выявляются схожие по биофизической природе колебания с частотой около 0,1 Гц, обладающие способностью к синхронизации. Изучение природы данных низкочастотных колебаний, а также колебаний других диапазонов (высокочастотных, очень низкочастотных) возможно при помощи оценки ВСР, сигналов ФПГ, ЛДФ.

В настоящее время доказано, что спектральная оценка сигнала ФПГ обладает достаточной специфичностью и чувствительностью. Результаты применения данной методики сопоставимы с более распространенными методиками (например, оценка ВСР, ЛДФ). Тем не менее, применение данного метода не так широко распространено в клинической практике и заслуживает отдельного изучения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Группы лиц, включенных в исследование

Все участники дали добровольное согласие на включение их в данное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

В диссертационную работу было включено 3 категорий исследуемых.

1. Для оценки физиологических механизмов регуляции системы кровообращения и оценки механизмов кардиореспираторных взаимодействий в ходе функциональной пробы с физической нагрузкой (проба Мартине – Кушелевского) было включено 30 здоровых мужчин ( $21 \pm 2$  года). Данная группа лиц была набрана из числа студентов кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

*Критерии исключения из исследования для здоровых лиц:*

- возраст моложе 18 лет;
- ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>;
- изменения в общем анализе крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения, изменения лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ);
- изменения в биохимическом анализе крови (гипо-/диспротеинемия, дис-/гиперлипидемия, гипер-/гипогликемия, увеличение уровня общего/прямого билирубина, азотемия);
- нарушения электролитного состава крови (гипер/гипокалиемия, гипер-/гипокальциемия, гипер-/гипонатриемия, гипер-/гипомагниемия);
- повышение показателей острого воспаления (увеличение

С-реактивного белка, сиаловых кислот, прокальцитонина);

- изменения реологических свойств крови (увеличение/снижение АЧТВ, увеличение/снижение МНО, увеличение/снижение протромбинового времени, увеличение/снижение уровня фибриногена);

- наличие изменений в общем анализе мочи (протеинурия более 0,033 г/л, лейкоцитурия, бактериурия, наличие слизи, эритроцитурия), альбуминурия;

- изменения на ЭКГ (нарушения ритма, проводимости, изменения зубца Q, сегмента ST, признаки нарушений электролитного состава крови);

- изменения при проведении эхокардиографии (ИММ более 95 кг/м<sup>2</sup>

у женщин и более 115 кг/м<sup>2</sup> у мужчин, ФВ менее 50%, нарушение диастолической функции сердца, увеличенные размеры камер сердца, изменения функции клапанов и их структуры, СДЛА более 35 мм рт.ст.);

- изменения при УЗИ почек (уменьшение/увеличение размеров почек, расширение чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов, структурные изменения паренхимы почек);

- изменения при УЗИ органов брюшной полости (увеличение/уменьшение размеров печени, поджелудочной железы, структурные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, наличие стриктур желчного пузыря, конкрементов желчного пузыря);

- очаговые и/или инфильтративные изменения при проведении рентгенографии органов грудной клетки;

- наличие клинических признаков вегетативной дисфункции (эпизоды синкопэ);

- наличие эпизодов повышения АД;

- наличие эпизодов дискомфорта за грудиной;
- наличие одышки при физических нагрузках;
- наличие острых и хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы в стадии обострения;
- наличие сахарного диабета;
- наличие травм и анатомических дефектов;
- наличие поражения периферических сосудов (болезнь Рейно, атеросклероз периферических сосудов, системные васкулиты и т.д.);
- наличие онкологических патологий.

Характеристика данной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Характеристика здоровых лиц для оценки физиологических механизмов регуляции системы кровообращения и оценки механизмов кардиореспираторных взаимодействий в ходе функциональной пробы Мартине – Кушелевского**

Показатели	Значение
Всего, n	30
Возраст, лет, M ± SD	21 ± 2
Мужской пол, n (%)	100%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (25%; 75%)	22,2 (22; 26,7)
САД, мм рт.ст., M ± SD	118,2 ± 11,4
ДАД, мм рт.ст., M ± SD	66 ± 4,5
ЧСС, уд. В мин., M ± SD	61 ± 8,9
Семейный анамнез наличия ИБС, %	14 (46,7%)
Фракция выброса левого желудочка, %	60 (63, 68)
Общий холестерин, mg/dL, Me (25%; 75%)	3,3 (3,0; 4,1)
Триглицериды, mg/dL, Me (25%; 75%)	1,1 (1,0; 1,5)
Креатинин, mg/dL, Me (25%; 75%)	95 (94; 112)
Глюкоза крови, mmol/L, Me (25%; 75%)	3,3 (3,0; 4,5)
Гемоглобин, g/L, Me (25%; 75%)	130 (117; 142)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.



2. Для оценки физиологических механизмов регуляции системы кровообращения и выявления особенностей регуляции у здоровых людей в зависимости от половой принадлежности как в покое, так и в ходе пассивного тилт-теста включено 53 здоровых человека: 38 мужчин ( $33 \pm 7$  лет) и 15 женщин ( $27 \pm 8$  лет). Набор данной группы лиц был осуществлен из числа сотрудников НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

*Критерии исключения из исследования для здоровых лиц соответствуют критериям для категории 1 (см. выше).*

Характеристика данной группы исследуемых представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Характеристика группы здоровых лиц для оценки физиологических механизмов регуляции системы кровообращения и выявления гендерных особенностей в ходе пассивной ортостатической пробы**

Показатели	Значение
Возраст, лет, $M \pm SD$	Мужчины (n=38) $33 \pm 7$ Женщины (n=15) $27 \pm 8$
Мужской пол, n (%)	71,7%
ИМТ, $кг/м^2$ , Me (25%; 75%)	25,2 (21,1; 28,3)
САД, мм рт.ст., $M \pm SD$	$125,1 \pm 10,3$
ДАД, мм рт.ст., $M \pm SD$	$64,9 \pm 8,7$
ЧСС, уд. в мин., $M \pm SD$	$67,9 \pm 15,1$
Семейный анамнез наличия ИБС, %	15 (28,3%)
Фракция выброса левого желудочка, %	64 (62, 67)
Общий холестерин, mg/dL, Me (25%; 75%)	4,0 (3,5; 4,9)
Триглицериды, mg/dL, Me (25%; 75%)	1,4 (1,1; 1,8)
Креатинин, mg/dL, Me (25%; 75%)	110 (95; 120)
Глюкоза крови, mmol/L, Me (25%; 75%)	3,9 (3,5; 4,3)
Гемоглобин, g/L, Me (25%; 75%)	121 (110; 140)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

3. Для оценки механизмов вегетативной регуляции системы кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом в исследование было включено 284 пациента, составивших 3 большие группы: 200 пациентов, страдающих АГ ( $47,7 \pm 7,7$  лет), не получавших ранее лечения (впервые выявленная АГ); 54 пациента со стабильной формой ИБС ( $52,2 \pm 6$  лет), получающих лечение согласно современным рекомендациям; 30 пациентов с критическим аортальным стенозом, нуждающихся в оперативном лечении ( $49,8 \pm 11,0$  лет). Набор данной категории лиц был осуществлен на базе ГУЗ СО «Областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения России, г. Саратов.

Группу контроля для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы составили здоровые лица из категории 2 (53 здоровых человека ( $31,5 \pm 7,9$  лет)).

Дополнительно, для оценки возрастной изменчивости спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы, была произведена сортировка описанных выше 337 исследуемых на 2 возрастные группы: группа «А» здоровые и пациенты в возрасте от 20 до 40 лет, группа «Б»-от 40 до 60 лет.

*Критерии исключения из исследования для здоровых лиц аналогичны предыдущим группам (см. выше)*

*Критерии включения в исследование пациентов с артериальной гипертензией:*

- возраст не моложе 18 лет;
- наличие повышение среднесуточного систолического и диастолического давление выше 140 и 90 мм рт. ст. по данным суточного мониторирования артериального давления;
- нелеченая ранее, впервые выявленная артериальная гипертензия по данным динамического наблюдения (СМАД, дневник контроля артериального давления);

- систоло-диастолический характер артериальной гипертензии;
- отсутствие признаков вторичного генеза артериальной гипертензии (отсутствие патологии щитовидной железы, надпочечников, почек, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы).

*Критерии исключения из исследования для пациентов с артериальной гипертензией:*

- возраст моложе 18 лет;
- ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>;
- изменения в общем анализе крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения, изменения лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ);
- изменения в биохимическом анализе крови (гипо-/диспротеинемия, дис-/гиперлипидемия, гипер-/гипогликемия, увеличение уровня общего/прямого билирубина, азотемия);
- нарушения электролитного состава крови (гипер-/гипокалиемия, гипер-/гипокальциемия, гипер-/гипонатриемия, гипер-/гипомагниемия);
- повышение показателей острого воспаления (увеличение С-реактивного белка, сиаловых кислот, прокальцитонина);
- изменения реологических свойств крови (увеличение/снижение АЧТВ, увеличение/снижение МНО, увеличение/снижение протромбинового времени, увеличение/снижение уровня фибриногена);
- наличие изменений в анализе гормонов щитовидной железы (повышение/снижение уровня Т3, Т4, ТТГ, увеличение антител к тиреопероксидазе);
- наличие изменений в анализе гормонов надпочечников (увеличение/снижение уровня кортизола);

- наличие изменений в общем анализе мочи (протеинурия более 0,033 г/л, лейкоцитурия, бактериурия, наличие слизи, эритроцитурия);
- изменения на ЭКГ (нарушения ритма, проводимости, изменения зубца Q, сегмента ST, признаки нарушений электролитного состава крови);
- изменения при проведении эхокардиографии (ФВ менее 50%, нарушение диастолической функции сердца, изменения функции клапанов и их структуры, СДЛА более 35 мм рт.ст.);
- изменения при УЗИ почек (увеличение размеров почек, расширение чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов);
- изменения при УЗИ органов брюшной полости (увеличение/уменьшение поджелудочной железы, структурные изменения паренхимы поджелудочной железы, наличие стриктур желчного пузыря, конкрементов желчного пузыря);
- двусторонний стеноз почечных артерий по данным дуплексного исследования почечных артерий;
- очаговые и/или инфильтративные изменения при проведении рентгенографии органов грудной клетки;
- наличие клинических признаков вегетативной дисфункции (эпизоды синкопэ);
- наличие острых и хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы в стадии обострения;
- наличие сахарного диабета;
- наличие травм и анатомических дефектов;
- наличие поражения периферических сосудов (болезнь Рейно, атеросклероз периферических сосудов, системные васкулиты и т.д.);
- наличие онкологических патологий.

Учитывая данные критерии, возможно говорить о наличии функциональных нарушений вегетативной регуляции кровообращения у гипертоников, не имеющих в своей основе значимых органических

изменений и клинических проявлений (АГ была впервые выявлена в процессе профилактического осмотра). Характеристика группы пациентов с артериальной гипертензией представлена в таблице 3.

Таблица 3

**Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией**

Показатели	Пациенты с АГ (n=200)
Возраст, лет, М ± SD	47,7 ± 7,7
Мужской пол, n (%)	142 (71%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (25%; 75%)	25,5 (23,1; 27,4)
САД, мм рт.ст., М ± SD	164,7 ± 26,8
ДАД, мм рт.ст., М ± SD	100,2 ± 15,5
ЧСС, уд. в мин. М ± SD	61,3 ± 5
Курящие, n (%)	30 (15%)
Семейный анамнез наличия ИБС, %	20 (10%)
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме (25%; 75%)	63 (59; 66)
Общий холестерин, mg/dL, Ме (25%; 75%)	4,1 (3,5; 4,9)
Триглицериды, mg/dL, Ме (25%; 75%)	1,3 (1,1; 1,9)
Креатинин, mg/dL, Ме (25%; 75%)	115 (96; 122)
Глюкоза крови, mmol/L, Ме (25%; 75%)	3,8 (3,5; 4,2)
Гемоглобин, g/L, Ме (25%; 75%)	123 (115; 139)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

*Критерии включения в исследование для пациентов с ишемической болезнью сердца:*

- наличие эпизодов дискомфорта за грудиной, типичных для коронарной патологии (давящие, жгучие боли за грудиной, длительностью не более 20 минут, с иррадиацией под лопатку, в левую руку, в левую половину нижней челюсти, купирующиеся самостоятельно в покое, либо после приема нитроглицерина в течение 2 минут);

- возникновение данных болей при обычной, умеренной и незначительной физической нагрузке, при эмоциональном стрессе;
- положительный результат от приема нитратсодержащих препаратов (нитроглицерин, нитроспрей и т.д.);
- положительная велоэргометрическая проба;
- поражение коронарных сосудов при проведении коронароангиографии.

*Критерии исключения из исследования для пациентов с ишемической болезнью сердца:*

- возраст моложе 18 лет;
- ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>;
- изменения в общем анализе крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения, изменения лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ);
- изменения в биохимическом анализе крови (гипо-/диспротеинемия, дис-/гиперлипидемия, гипер-/гипогликемия, увеличение уровня общего/прямого билирубина, азотемия);
- нарушения электролитного состава крови (гипер/гипокалиемия, гипер-/гипокальциемия, гипер-/гипонатриемия, гипер-/гипомагниемия);
- повышение показателей острого воспаления (увеличение С-реактивного белка, сиаловых кислот, прокальцитонина);
- изменения реологических свойств крови (увеличение/снижение АЧТВ, увеличение/снижение МНО, увеличение/снижение протромбинового времени, увеличение/снижение уровня фибриногена);
- наличие изменений в общем анализе мочи (протеинурия более 0,033 г/л, лейкоцитурия, бактериурия, наличие слизи, эритроцитурия), альбуминурия;
- изменения на ЭКГ (нарушения ритма, проводимости, признаки острой коронарной патологии (элевация или депрессия сегмента ST

более 2 мм в нескольких смежных отведениях), признаки нарушений электролитного состава крови);

- изменения при проведении эхокардиографии (ФВ менее 50%, нарушение диастолической функции сердца, увеличенные размеры камер сердца, изменения функции клапанов и их структуры, СДЛА более 35 мм рт.ст.);

- изменения при УЗИ почек (расширение чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов, структурные изменения паренхимы почек);

- изменения при УЗИ органов брюшной полости (увеличение/уменьшение размеров поджелудочной железы, структурные изменения паренхимы поджелудочной железы, наличие стриктур желчного пузыря, конкрементов желчного пузыря);

- очаговые и/или инфильтративные изменения при проведении рентгенографии органов грудной клетки;

- наличие клинических признаков вегетативной дисфункции (эпизоды синкопэ);

- наличие острых и хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы в стадии обострения;

- наличие сахарного диабета;

- наличие травм и анатомических дефектов;

- наличие поражения периферических сосудов (болезнь Рейно, атеросклероз периферических сосудов, системные васкулиты и т.д.);

- наличие онкологических патологий.

Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца представлена в таблице 4.

*Критерии включения в исследование для пациентов с аортальным стенозом:*

- мужской пол;

- наличие структурных изменений аортального клапана (критический аортальный стеноз, требующий хирургической коррекции);

- отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий при проведении коронароангиографии.

Таблица 4

**Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца**

Показатели	Пациенты с ИБС (n=54)
Возраст, лет, М ± SD	54,5 ± 6
Мужской пол, n (%)	43 (79,6%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (25%; 75%)	24,9 (23,0, 25,4)
САД, мм рт.ст., М ± SD	139 ± 25
ДАД, мм рт.ст., М ± SD	83,7 ± 11,5
ЧСС, уд. в мин. М ± SD	80,2 ± 15,9
Курящие, n (%)	5 (9,3%)
АГ, n (%)	21 (38,9%)
ИБС, n (%)	54 (100%)
Семейный анамнез наличия ИБС, %	16 (29,6%)
Инфаркт миокарда, n (%)	10 (18,5%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	9 (16,7%)
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме (25%; 75%)	60 (53; 63)
Общий холестерин, mg/dL, Ме (25%; 75%)	4,5 (3,8; 5,1)
Триглицериды, mg/dL, Ме (25%; 75%)	1,4 (1,3; 1,9)
Креатинин, mg/dL, Ме (25%; 75%)	116 (98; 124)
Глюкоза крови, mmol/L, Ме (25%; 75%)	3,9 (3,7; 4,8)
Гемоглобин, g/L, Ме (25%; 75%)	126 (118; 141)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела



*Критерии исключения из исследования пациентов с аортальным стенозом:*

- возраст моложе 18 лет;
- ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>;
- изменения в общем анализе крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения, изменения лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ);
- изменения в биохимическом анализе крови (гипо-/диспротеинемия, дис-/гиперлипидемия, гипер-/гипогликемия, увеличение уровня общего/прямого билирубина, азотемия);
- нарушения электролитного состава крови (гипер/гипокалиемия, гипер-/гипокальциемия, гипер-/гипонатриемия, гипер-/гипомагниемия);
- повышение показателей острого воспаления (увеличение С-реактивного белка, сиаловых кислот, прокальцитонина);
- изменения реологических свойств крови (увеличение/снижение АЧТВ, увеличение/снижение МНО, увеличение/снижение протромбинового времени, увеличение/снижение уровня фибриногена);
- наличие изменений в общем анализе мочи (протеинурия более 0,033 г/л, лейкоцитурия, бактериурия, наличие слизи, эритроцитурия), альбуминурия;
- изменения на ЭКГ (нарушения ритма, проводимости, изменения зубца Q, сегмента ST, признаки нарушений электролитного состава крови);
- изменения при УЗИ почек (уменьшение/увеличение размеров почек, расширение чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов, структурные изменения паренхимы почек);

- изменения при УЗИ органов брюшной полости (увеличение/уменьшение размеров печени, поджелудочной железы, структурные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, наличие стриктур желчного пузыря, конкрементов желчного пузыря);
- очаговые и/или инфильтративные изменения при проведении рентгенографии органов грудной клетки;
- наличие гемодинамически значимых атеросклеротически измененных коронарных сосудов при проведении коронароангиографии;
- наличие клинических признаков вегетативной дисфункции (эпизоды синкопэ);
- наличие эпизодов дискомфорта за грудиной;
- наличие острых и хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы в стадии обострения;
- наличие сахарного диабета;
- наличие травм и анатомических дефектов;
- наличие поражения периферических сосудов (болезнь Рейно, атеросклероз периферических сосудов, системные васкулиты и т.д.);
- наличие онкологических патологий.

Характеристика группы пациентов с аортальным стенозом представлена в таблице 5.

Применение данных критериев целесообразно для:

- подбора однородных групп исследуемых (исключение каких-либо заболеваний или патологических состояний, влияющих на результаты исследований);
- создания стандартизированных условий практической части исследования (исключение каких-либо внешних факторов, влияющих на результаты исследований);

- соблюдения условий для качественной записи экспериментальных сигналов (отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии обострения, отсутствие нарушений ритма и проводимости, отсутствие патологии сосудов).

На основании данных критериев включения и исключения из исследования суммарно было включено 367 человек.

Таблица 5

### Клиническая характеристика пациентов с аортальным стенозом

Показатели	Пациенты с аортальным стенозом (n=30)
Возраст, лет, М ± SD	49,8 ± 11,0
Мужской пол, n (%)	30 (100%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> . Ме (25%; 75%)	27,0 (25,6; 31,4)
САД, мм рт.ст., М ± SD	125 ± 7,6
ДАД, мм рт.ст., М ± SD	74 ± 6,8
ЧСС, уд. в мин. М ± SD	66,3 ± 7,4
Курящие, n (%)	5 (23,3%)
АГ, n (%)	10 (30%)
Семейный анамнез наличия ИБС, %	12 (40%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	30 (100%)
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме (25%; 75%)	53 (41; 55)
Общий холестерин, mg/dL, Ме (25%; 75%)	4,4 (3,7; 5,1)
Триглицериды, mg/dL, Ме (25%; 75%)	1,2 (1,0; 1,8)
Креатинин, mg/dL, Ме (25%; 75%)	89 (79; 101)
Глюкоза крови, mmol/L, Ме (25%; 75%)	5,4 (4,8; 5,7)
Гемоглобин, g/L, Ме (25%; 75%)	121 (116; 138)

Примечание: ИМТ-индекс массы тела.

Для оценки сопоставимости групп пациентов с контрольной группой здоровых лиц по клиническим характеристикам дополнительно была проведена статистическая оценка значимости различий (таблица 6). Исходя

из полученных данных, представленных в таблице 6, пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы несколько старше, чем здоровые лица. Кроме того, у пациентов с патологией органов кровообращения наблюдаются статистически значимые различия в значениях уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, пациенты с аортальным стенозом демонстрируют более низкие значения уровня креатинина плазмы крови, что не является ограничением к исследованию.

Таблица 6

**Сравнительная характеристика здоровых людей, пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью и аортальным стенозом**

Показатели	Здоровые (n=53)	Пациенты с АГ (n=200)	Пациенты с ИБС (n=54)	Пациенты с аортальным стенозом (n=30)
Возраст, лет, M±SD	31,5±7,9 лет	47,7±7,7*	54,5±6*	49,8±11,0*
Мужской пол, n (%)	38 (71,7%)	142 (71%)	43 (79,6%)	30 (100%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me (25%; 75%)	25,2 (21,1; 28,3)	25,5 (23,1; 27,4)	24,9 (23,0; 25,4)	27,0 (25,6; 31,4)
САД, мм рт.ст., M±SD	125,1±10,3	164,7±26,8*	139±25*	125±7,6
ДАД, мм рт.ст., M±SD	64,9±8,7	100,2±15,5*	83,7±11,5*	74±6,8
ЧСС, уд. в мин. M±SD	67,9±15,1	61,3±5	80,2±15,9*	66,3±7,4
Курящие, n (%)	0	30 (15%)	5 (9,3%)	5 (23,3%)
АГ, n (%)	0	200 (100%)	21 (38,9%)	10 (30%)
Семейный анамнез наличия ИБС, %	15 (28,3%)	20 (10%)	16 (29,6%)	12 (40%)
Инфаркт миокарда, n (%)	0	0	10 (18,5%)	0
ХСН, n (%)	0	0	9 (16,7%)	30 (100%)
ФВ ЛЖ, %, Me (25%; 75%)	64 (62; 67)	63 (59; 66)	60 (53; 63)	53 (41; 55)
Общий холестерин, mg/dL, Me (25%; 75%)	4,0 (3,5; 4,9)	4,1 (3,5; 4,9)	4,5 (3,8; 5,1)	4,4 (3,7; 5,1)
Триглицериды, mg/dL, Me (25%; 75%)	1,4 (1,1; 1,8)	1,3 (1,1; 1,9)	1,4 (1,3; 1,9)	1,2 (1,0; 1,8)
Креатинин, mg/dL, Me (25%; 75%)	110 (95; 120)	115 (96; 122)	116 (98; 124)	89 (79;101)*
Глюкоза крови, mmol/L, Me (25%; 75%)	3,9 (3,5; 4,3)	3,8 (3,5; 4,2)	3,9 (3,7; 4,8)	5,4 (4,8; 5,7)
Гемоглобин, g/L, Me (25%; 75%)	121 (110; 140)	123 (115; 139)	126 (118;141)	121 (116;138)

Примечание: \* – статистически достоверные различия между группой пациентов и здоровыми лицами на основе U-критерия Манна-Уитни (p<0,05).

## 2.2 Методы исследования

1. Для формирования групп исследуемых, оценки соответствия критериям включения в исследование и их анализа всем исследуемым, подписавшим информированное согласие, было проведено клиническое, инструментальное, лабораторное обследование здоровых людей и пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

*Клиническое обследование включало в себя:*

- 1) Сбор жалоб;
- 2) Сбор анамнеза заболевания (при наличии), анамнеза жизни;
- 3) Общий осмотр пациента, включая пальпацию, перкуссию, аускультацию;
- 4) Двукратное измерение артериального давления на каждой руке, расчет среднего систолического и среднего диастолического артериального давления;
- 5) Подсчет частоты сердечных сокращений;
- 6) Подсчет пульса на лучевых артериях правой и левой руки;
- 7) Взвешивание испытуемых;
- 8) Измерения роста испытуемых;
- 9) Измерение окружности талии испытуемых;
- 10) Обобщение полученных сведений и заполнение медицинской документации.

*Лабораторное исследование включало в себя следующие виды обследований:*

- 1) Общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, расчет лейкоцитарной формулы;
- 2) Биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, альбуминов, глюкозы, креатинина, мочевины, общего и

прямого билирубина, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, АЛТ, АСТ);

3) Определение уровня электролитов крови (натрия, калия, кальция, магния);

4) Исследование реологических свойств крови (АЧТВ, МНО, фибриноген, протромбиновый индекс);

5) Определение показателей острой фазы воспаления (С-реактивный белок, сиаловые кислоты, прокальцитонин);

6) Общий анализ мочи с определением уровня протеинурия, эритроцитурии, бактериурии, лейкоцитурии, слизи;

7) Определение уровня альбуминурии.

*Инструментальное обследование включало в себя:*

1) Двукратное измерение артериального давления на лучевых артериях обеих рук с подсчетом среднего систолического и диастолического артериального давления.

2) Электрокардиографию в 12 отведениях с анализом нарушений ритма сердца, проводимости, отрицательной динамики по зубцу Q, сегменту ST, признаков электролитных нарушений;

3) Эхокардиографию с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка, фракции выброса, оценкой диастолической функции сердца, размеров камер сердца, структуры и функции клапанов, определения уровня систолического давления в легочной артерии;

4) Ультразвуковую диагностику почек с определением ее размеров, структуры паренхимы, размеров чашечно-лоханочной системы, наличия конкрементов в почках;

5) Ультразвуковую диагностику органов брюшной полости с оценкой структуры и размеров печени, желчного пузыря и

поджелудочной железы, наличия конкрементов в желчном пузыре и его стриктур;

6) Рентгенографию органов грудной клетки с оценкой кардиоторакального индекса, наличия очаговых и инфильтративных изменений;

7) Коронароангиографию с оценкой состояния коронарных сосудов (пациентам с ИБС, аортальным стенозом).

2. Для оценки физиологических механизмов регуляции системы кровообращения и оценки механизмов кардиореспираторных взаимодействий в ходе функциональной пробы с физической нагрузкой у здоровых людей, была проведена синхронная регистрация сигналов электрокардиограммы, с оценкой кардиоинтервалограммы, пальцевой фотоплетизмограммы и дыхания в покое. Запись сигналов производилась в течение 10 минут в горизонтальном положении, затем в течение 10 минут после проведения функциональной пробы, также в горизонтальном положении. Функциональная проба включала в себя 20 глубоких приседаний в течение 30 секунд (проба Мартине – Кушелевского). Электрокардиограмма была записана в 12 стандартных отведениях. Сигнал фотоплетизмограммы регистрировался при помощи пульсоксиметрического датчика в проходящем и отраженном свете с дистальной фаланги среднего пальца правой руки. Исследование проводилось в стандартизированных условиях (в тишине, в комнате с приглушенным светом, при комфортных температурных условиях, влажности воздуха, при спонтанном дыхании (отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания вовремя регистрации)), в удобной одежде и обуви. Помимо записи сигналов электрокардиограммы, фотоплетизмограммы, дыхания была также произведена оценка частоты сердечных сокращений, пульса на

лучевых артериях обеих рук, измерение артериального давления на обеих руках, расчет среднего значения.

3. Для оценки физиологических механизмов регуляции системы кровообращения и выявления их особенностей в зависимости от пола в ходе пассивной ортостатической пробы у здоровых людей, была проведена синхронная регистрация сигналов электрокардиограммы с оценкой кардиоинтервалограммы, пальцевой фотоплетизмограммы и дыхания в горизонтальном и пассивном вертикальном положении. Исследуемые располагались на специализированном поворотном столе, при фиксированных конечностях. Запись сигналов производили в течение 10 минут в горизонтальном положении и в течение 10 минут в вертикальном положении. Электрокардиограмма была записана в 12 стандартных отведениях. Сигнал фотоплетизмограммы регистрировался при помощи пульсоксиметрического датчика в проходящем и отраженном свете с дистальной фаланги среднего пальца правой руки. Исследование проводилось в стандартизированных условиях (в тишине, в комнате с приглушенным светом, при комфортных температурных условиях, влажности воздуха, при спонтанном дыхании (отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания вовремя регистрации)).

4. Для оценки механизмов вегетативной регуляции системы кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом всем пациентам и здоровым лицам из группы контроля была проведена синхронная регистрация сигналов электрокардиограммы, с оценкой кардиоинтервалограммы, пальцевой фотоплетизмограммы и дыхания в покое. Запись сигналов производилась в течение 10 минут в горизонтальном положении. Электрокардиограмма была записана в 12



стандартных отведениях. Сигнал фотоплетизмограммы регистрировался при помощи пульсоксиметрического датчика в проходящем и отраженном свете с дистальной фаланги среднего пальца правой руки. Исследование проводилось в стандартизированных условиях (в тишине, в комнате с приглушенным светом, при комфортных температурных условиях, влажности воздуха, при спонтанном дыхании (отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания вовремя регистрации)).

5. Запись всех сигналов (ЭКГ, ФПГ, экскурсия грудной клетки) осуществлялась при помощи многоканального электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131-03” модель 10 (НПКФ “Медиком-МТД”, Россия) с комплектом стандартных датчиков с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении.

6. Для определения особенностей вегетативного контроля у здоровых лиц в покое, а также во время пассивной ортостатической пробы и пробы с физическими нагрузками, а также у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической и клапанной болезнью (аортальный стеноз) было произведено вычисление спектральных оценок сигнала фотоплетизмограммы с использованием параметрического метода построения спектра.

7. Для определения особенностей кардиореспираторного взаимодействия у здоровых лиц во время пробы с физической нагрузкой была проведена оценка силы и направленности связи между колебательными процессами, выделенными из полученных записей биологических сигналов, а также определена функция когерентности между сигналами ВСР, ФПГ и дыхательными колебаниями.

### 2.3. Методы обработки сигналов

Для анализа отбирались записи сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех и экстрасистол. Из ЭКГ выделялась последовательность RR-интервалов, из которой с помощью аппроксимации кубическими сплайнами строилась эквидистантная кардиоинтервалограмма (КИГ) с частотой дискретизации 5 Гц, которая использовалась для оценки колебаний variability сердечного ритма (VSR).

Для оценки кардиореспираторных взаимодействий у здоровых людей при проведении функциональной пробы Мартине – Кушелевского (категория 1) для всего ансамбля биологических сигналов был проведен анализ функции когерентности и направленных связей методом моделирования фазовой динамики между процессом дыхания, КИГ и ФПГ с помощью описанных выше методов. Связь между колебаниями VSR и ФПГ анализировалась в полосе 0,04-0,14 Гц, характеризующей так называемой низкочастотный (LF) диапазон [23]. Связь между колебаниями VSR и дыханием, ФПГ и дыханием анализировалась в полосе 0,14-0,40 Гц, характеризующей так называемой высокочастотный (HF) диапазон [23].

В первую очередь, рассчитывалась функция когерентности  $C(f)$ , характеризующая связь спектральных составляющих анализируемых сигналов с помощью оценки кроспектра [17]. Для статистического анализа  $C(f)$  для каждой частоты проводилось усреднение зависимости функции когерентности по экспериментальной выборке. Дополнительно при расчете  $C(f)$  проводился контроль статистической значимости с помощью генерации ансамбля преобразованием Фурье с корректировкой по амплитуде (AAFT) суррогатных данных [127]. Результаты полагались значимыми при превышении  $C(f)$  критического уровня значимости  $p=0,05$ . Для статического анализа использовались только статистически значимые оценки  $\hat{C}(f)$ .

Во – вторых, по экспериментальным данным проводился анализ направленных связей методом моделирования фазовой динамики [146].

Оценивались интенсивности воздействия второй системы на первую -  $G(\Delta_{2 \rightarrow 1})$  и первой на вторую -  $G(\Delta_{1 \rightarrow 2})$ , при соответствующих пробных значениях запаздывания  $\Delta$ , и аналитический 95-процентного доверительный интервал [130]. Чтобы установить факт наличия связи, проверялось отличие оценок "силы" связи  $G(\Delta_{2 \rightarrow 1})$  и  $G(\Delta_{1 \rightarrow 2})$  вместе с 95-процентным доверительным интервалом от нуля. Расчет проводился при значении временного сдвига между рядами  $\tau=10$  секунд и пробных значениях запаздывания  $\Delta$  0-4 секунд. Для статистического анализа для каждого значения пробного запаздывания  $\Delta$  проводилось усреднение зависимостей  $G(\Delta_{1 \rightarrow 2})$  и  $G(\Delta_{2 \rightarrow 1})$  по всей экспериментальной выборке и оценка зависимостей средних значений  $\hat{G}(\Delta_{1 \rightarrow 2})$  и  $\hat{G}(\Delta_{2 \rightarrow 1})$  и соответствующих стандартных отклонений  $\sigma_{\hat{G}(\Delta_{1 \rightarrow 2})}$  и  $\sigma_{\hat{G}(\Delta_{2 \rightarrow 1})}$ . Статистически незначимые результаты оценки фазовой динамики исключались из результатов.

Для здоровых лиц, при проведении тилт-теста, пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом (категории 2, 3) были рассчитаны следующие показатели. Изменчивость спектра мощности фотоплетизмографической волны рассчитывалась непосредственно из сигнала ФПГ. Спектр мощности оценивался методом Велча [186] в двухминутных окнах со сдвигом на одну минуту. Было рассчитано критическое значение мощности спектральных компонентов, статистически значимыми считались значения  $p=0,5$ . Для этого с помощью суррогатданных приведена статистическая гипотеза нормального шума, ограниченного в полосе частот 0,04–0,4 Гц. Перед исследованием была сопоставлена оценка спектральной плотности мощности при различной длине окна. В результате выбраны параметры, указанные выше, так как они соответствуют официальным рекомендациям для спектральной оценки сигналов ВСР, принятой в России [6]. Эти параметры дают удовлетворительные результаты для оценки мощности в полосе частот,

при сравнении групп с использованием сигналов ФПГ [169]. Затем, используя подход, аналогичный тому, который использовался для анализа variability сердечного ритма [169, 186], для этих спектров были рассчитаны следующие спектральные индексы variability фотоплетизмографической волны: LF% (полоса низких частот 0,04–0,15 Гц, в процентах от полной спектральной мощности, 0–0,4 Гц), HF% (высокочастотная полоса 0,15–0,4 Гц, в процентах от общей спектральной мощности, 0–0,4 Гц) и отношение LF/ HF.

#### **2.4. Статистический анализ данных**

Статистический анализ производился при помощи программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Me (25%; 75%), при распределении отличном от нормального, и в виде среднего со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) для нормально распределенных данных. Достоверность различий групп при попарном сравнении по количественным переменным оценивались на основе U-критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость отличий принималась менее 0,05.

Для оценки возможности клинического применения метода был проведен ROC-анализ. Для каждого спектрального показателя сигнала фотоплетизмограммы была построена ROC-кривая, определена чувствительность и специфичность, порог значимости, а также рассчитана площадь под кривой (area under curve, AUC). Результаты признавались статистически значимыми при  $AUC \geq 0,5$ .

### **ГЛАВА 3. МЕХАНИЗМЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПРОБАМ ПО ДАНЫМ СИГНАЛА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ**

#### **3.1. Динамика сигнала фотоплетизмограммы в ходе функциональной пробы с физической нагрузкой у здоровых людей. Кардиореспираторное взаимодействие**

Для изучения свойств связи между колебаниями в ритме сердца, периферическом кровотоке и дыхании у здоровых лиц в покое и после умеренной физической нагрузки на основе анализа фазовой динамики исследуемых систем анализу подверглись записи сигнала ФПГ, ВСР и экскурсии грудной клетки у 1-й категории исследуемых: 30 здоровых мужчин в возрасте  $21 \pm 2$  года. Более подробная характеристика данной группы описана в подразделе 2.1. Клиническая характеристика данной группы молодых мужчин приведена в таблице 1. Помимо анализа связей между этими системами была проведена оценка функции когерентности между сигналами ВСР (выделена из основного ритма сердца), ФПГ (выделена из нативной записи кровенаполнения дистального сосудистого русла) и дыхательными колебаниями как до пробы, так и после нее. Оценка функции когерентности была применена с целью анализа способности различных сигналов к взаимодействию. Как известно, высокая степень когерентности свидетельствует о согласованном протекании во времени нескольких колебательных процессов, т.е. отражает, что колебательные системы способны активно взаимодействовать друг с другом [18]. Подробное описание методов записи и анализа полученных сигналов представлено в подразделах 2.2. и 2.3. соответственно.

Результат усреднения по ансамблю максимальных значений функции когерентности variability сердечного ритма, variability кровенаполнения дистального сосудистого русла и дыхания до и после функциональной пробы в низкочастотных диапазонах представлен на рисунке 5.

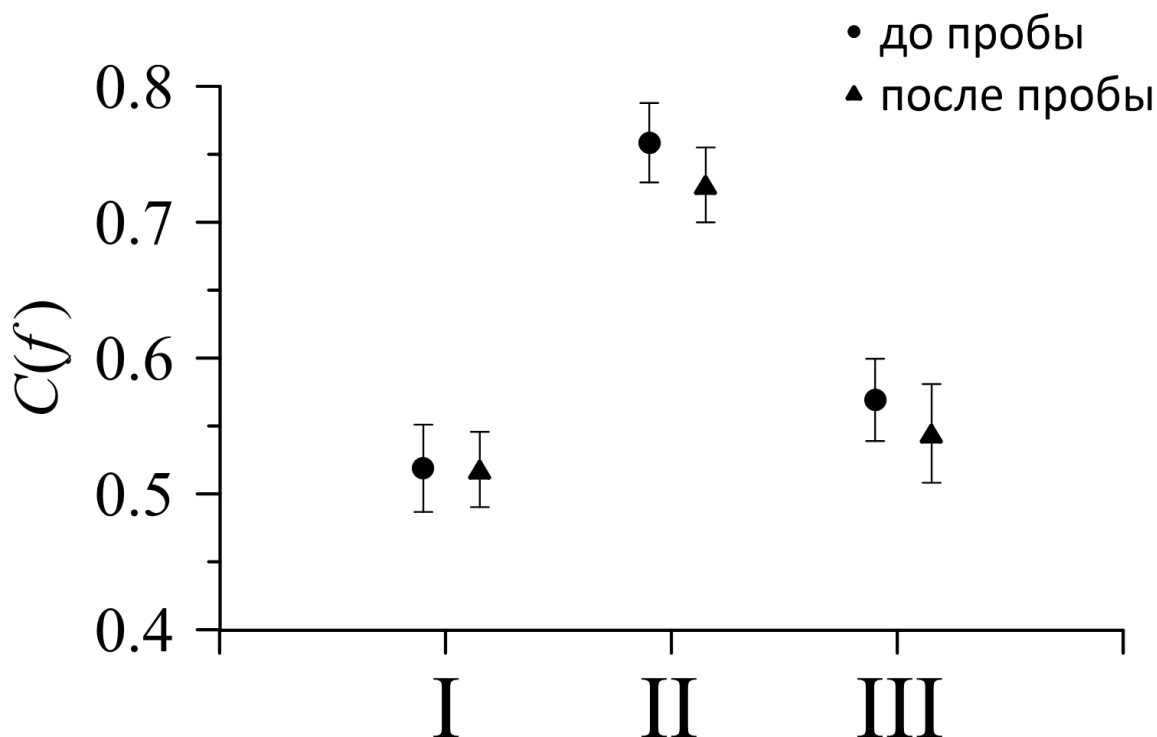


Рис. 5. Результат усреднения максимальных значений функции когерентности  $\hat{C}(f)$  в низкочастотном диапазоне (I) – между сигналами ФПГ и дыхательной волной, (II) – между сигналами ФПГ и ВСР, (III) – между сигналами ВСР и дыхательной волной (данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения)

Показано, что среднее максимальное значение функции когерентности после функциональной пробы в низкочастотном диапазоне уменьшается по сравнению со средним уровнем до нее между сигналами ФПГ и ВСР и между сигналами ВСР и дыхательной волной. Среднее значение до и после пробы в LF диапазоне для ритма сердца и variability кровенаполнения дистального сосудистого русла составляет  $0,76 \pm 0,14$  и  $0,73 \pm 0,13$

соответственно (рисунок 5, таблица 7). Среднее значение до и после пробы в LF диапазоне для ритма сердца и дыхательных колебаний до и после пробы составляет  $0,57 \pm 0,15$  и  $0,54 \pm 0,17$  соответственно (рисунок 5, таблица 7). При этом средняя мощность в низкочастотном диапазоне между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательной волной до и после пробы не меняет своих значений:  $0,52 \pm 0,15$  и  $0,52 \pm 0,13$  соответственно (рисунок 5, таблица 7).

Таблица 7

**Сопоставление средних значений функции когерентности у здоровых мужчин (n=30) в низкочастотном диапазоне до и после функциональной пробы**

Наименование пары сигналов	До пробы	После пробы	p
ФПГ – ВСР	$0,76 \pm 0,14$	$0,73 \pm 0,13$	0,456
ФПГ – Дыхательные колебания	$0,52 \pm 0,15$	$0,52 \pm 0,13$	0,984
ВСР – Дыхательные колебания	$0,57 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,17$	0,612

Примечание: ФПГ – фотоплетизмограмма, ВСР – вариабельность сердечного ритма; данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; p-уровень статистической значимости различий, согласно U-критерию Манна-Уитни.

Результат усреднения по ансамблю максимальных значений функции когерентности вариабельности сердечного ритма, вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла и дыхания до и после функциональной пробы в высокочастотных диапазонах представлен на рисунке 6.

На рисунке 6 показаны усредненные максимальные значения функции когерентности между сигналами ФПГ, ВСР и дыхательной волной в HF диапазоне. Показано, что функция когерентности между сигналами ФПГ и дыхательной волной после физической нагрузки несколько выше и составляет до пробы  $0,77 \pm 0,13$  и  $0,8 \pm 0,12$  после нее (таблица 8).

Аналогичная тенденция характерна в высокочастотном диапазоне для функции когерентности между сигналами ФПГ и ВСП: до пробы –  $0,78 \pm 0,12$  и после –  $0,8 \pm 0,14$  (таблица 8).

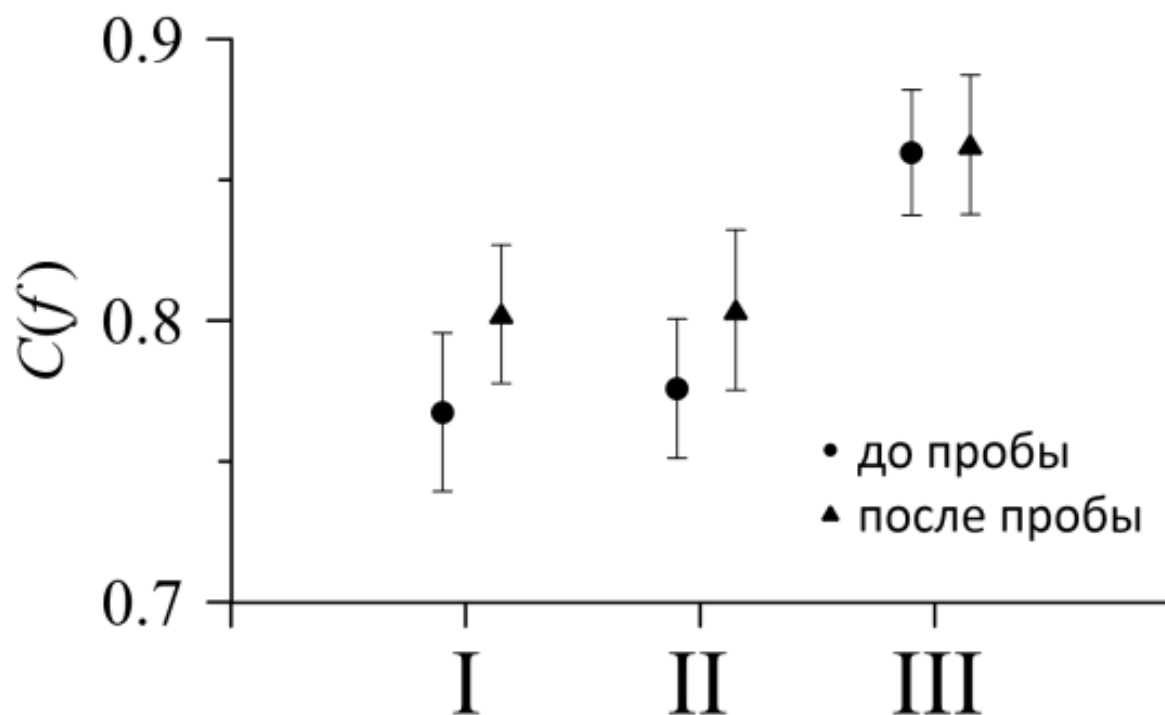


Рис. 6. Результат усреднения максимальных значений функции когерентности  $\hat{C}(f)$  в высокочастотном диапазоне (I) – между сигналами ФПГ и дыхательной волной, (II) – между сигналами ФПГ и ВСП, (III) – между сигналами ВСП и дыхательной волной (данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения)

Между сигналами ВСП и дыхательной волной в высокочастотном диапазоне спектра значения функции когерентности практически не изменяются после физической нагрузки и составляют  $0,86 \pm 0,11$  до пробы и  $0,86 \pm 0,12$  после нее (таблица 8).

В таблице 8 представлено сопоставление средних значений функции когерентности в до и после функциональной пробы в низкочастотном диапазоне.



**Сопоставление средних значений функции когерентности у здоровых мужчин (n=30) в высокочастотном диапазоне до и после функциональной пробы**

Наименование пары сигналов	До пробы	После пробы	p
ФПГ – ВСР	0,76 ± 0,12	0,8 ± 0,14	0,472
ФПГ – Дыхательные колебания	0,77 ± 0,13	0,8 ± 0,12	0,369
ВСР – Дыхательные колебания	0,86 ± 0,11	0,86 ± 0,12	0,936

Примечание: ФПГ – фотоплетизмограмма, ВСР – вариабельность сердечного ритма; данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; p-уровень статистической значимости различий, согласно U-критерию Манна-Уитни.

На рисунке 7 представлен результат усреднения зависимости функции когерентности между сигналами ВСР и дыхательной волной по всему ансамблю.

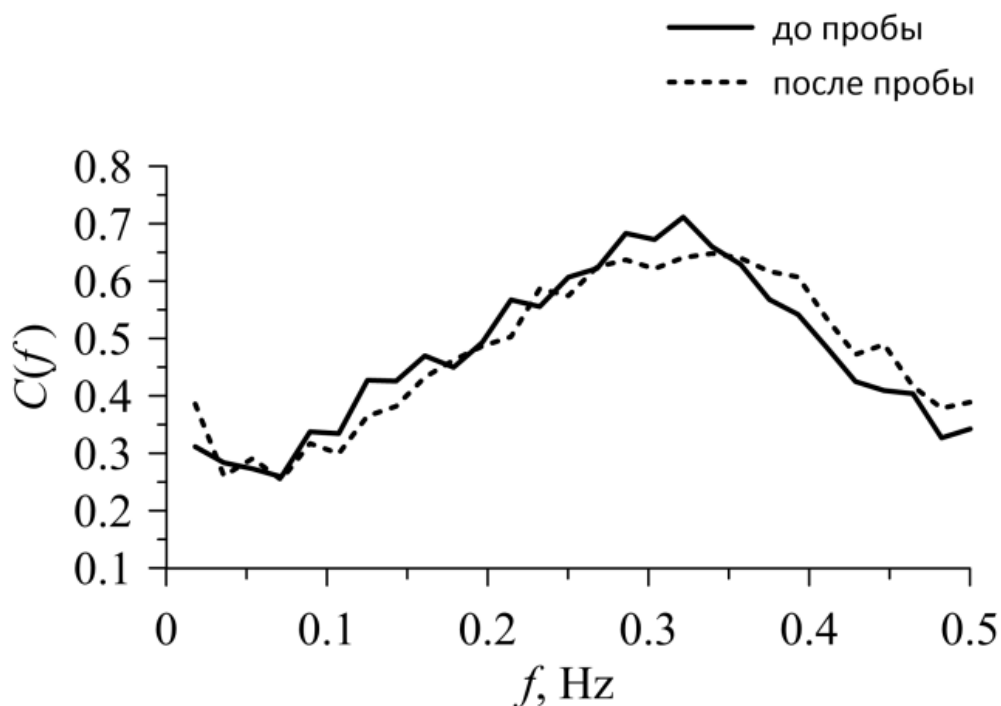


Рис. 7. Результат усреднения зависимости функции когерентности  $\hat{C}(f)$  между сигналами ВСР и дыхательной волной по всему ансамблю (сплошная линия – результат до функциональной пробы, пунктирная линия – результат после функциональной пробы)

Наибольшее значение функции когерентности до функциональной пробы диагностируется в области 0,3 Гц. После функциональной пробы максимальное значение функции когерентности смещается к частоте около 0,35 Гц.

На рисунке 8 представлен результат усреднения зависимости функции когерентности между сигналами ВСР и ФПГ по всему ансамблю.

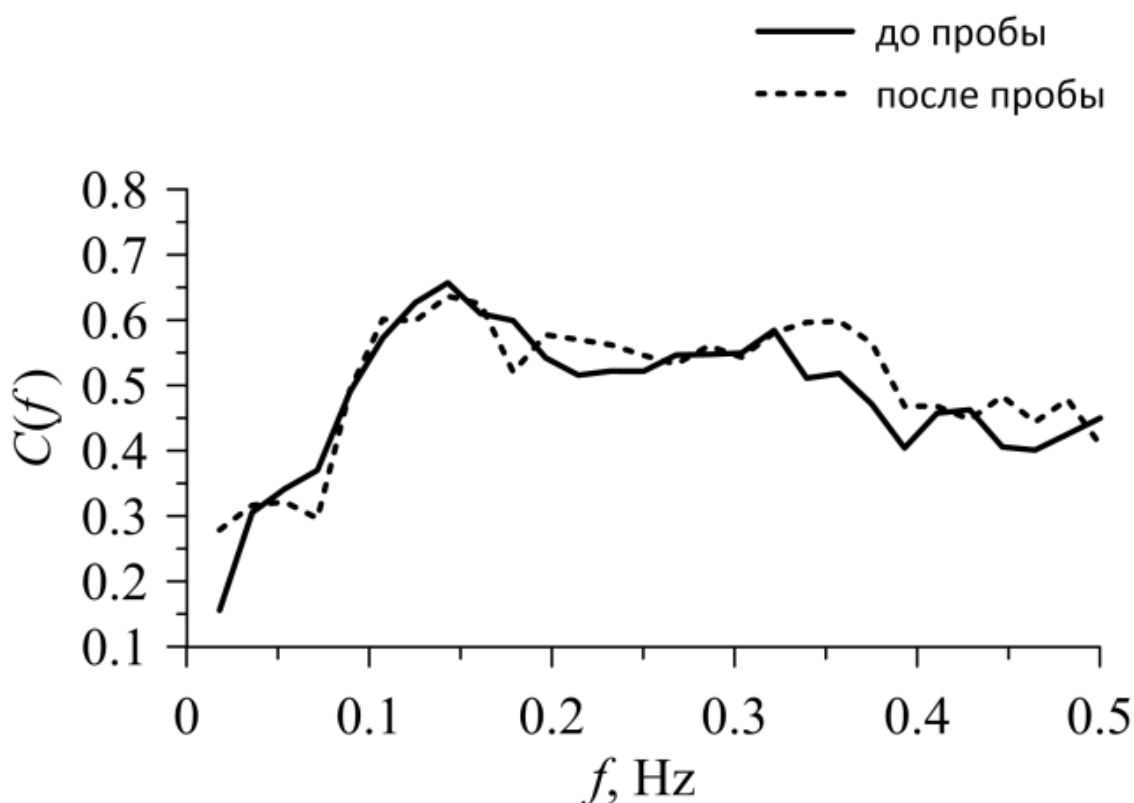


Рис. 8. Результат усреднения зависимости функции когерентности  $\hat{C}(f)$  между сигналами ВСР и ФПГ по всему ансамблю (сплошная линия – результат до функциональной пробы, пунктирная линия – результат после функциональной пробы)

Наибольшие значения функции когерентности между ритмом сердца и кровенаполнением дистального русла отмечены на частоте около 0,1 Гц как до пробы, так и после нее.

На рисунке 9 представлен результат усреднения зависимости функции когерентности между сигналами ФПГ и дыхательной волной по всему ансамблю.

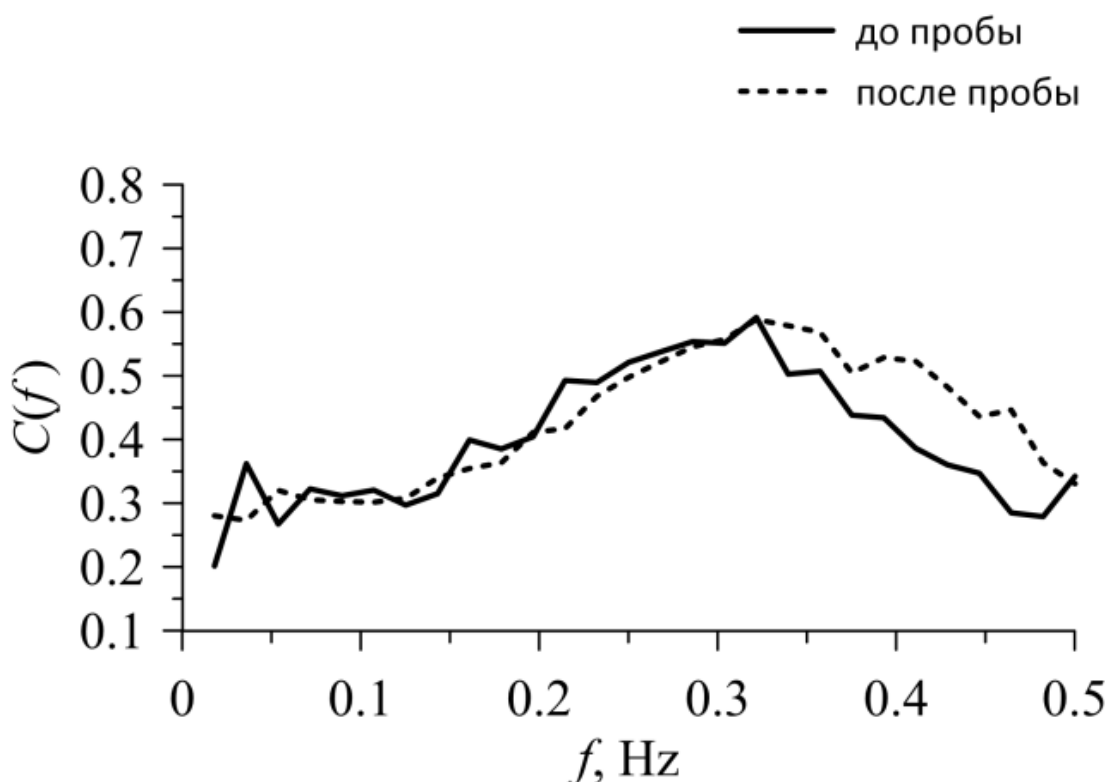


Рис. 9. Результат усреднения зависимости функции когерентности  $\hat{C}(f)$  между сигналами ФПГ и дыхательной волной по всему ансамблю (сплошная линия – результат до функциональной пробы, пунктирная линия – результат после функциональной пробы)

Очевидно, что значения функции когерентности как до функциональной пробы, так и после нее имеют максимальные значения на частоте около 0,3 Гц и очень похожи на значения, представленные на рисунке 9.

Интересно, что при анализе зависимостей функции когерентности у каждого исследуемого в отдельности, значения этого показателя демонстрируют весьма различимую индивидуальную вариативность. Наиболее наглядно индивидуальные различия зависимости функции когерентности продемонстрирована на примерах № 1, № 2, № 3 (рисунки 10-12).

Как показано на рисунке 10, зависимость функции когерентности между ритмом сердца и дыхательной волной до и после функциональной

пробы максимальная на частотах: 0,3 Гц и 0,2 Гц соответственно для исследуемого № 1; около 0,3 Гц как до, так и после пробы у исследуемого № 2; около 0,35 Гц до пробы и 0,4 Гц после пробы у исследуемого № 3, причем после пробы значения функции когерентности больше, в отличие от исследуемых № 1 и № 2.

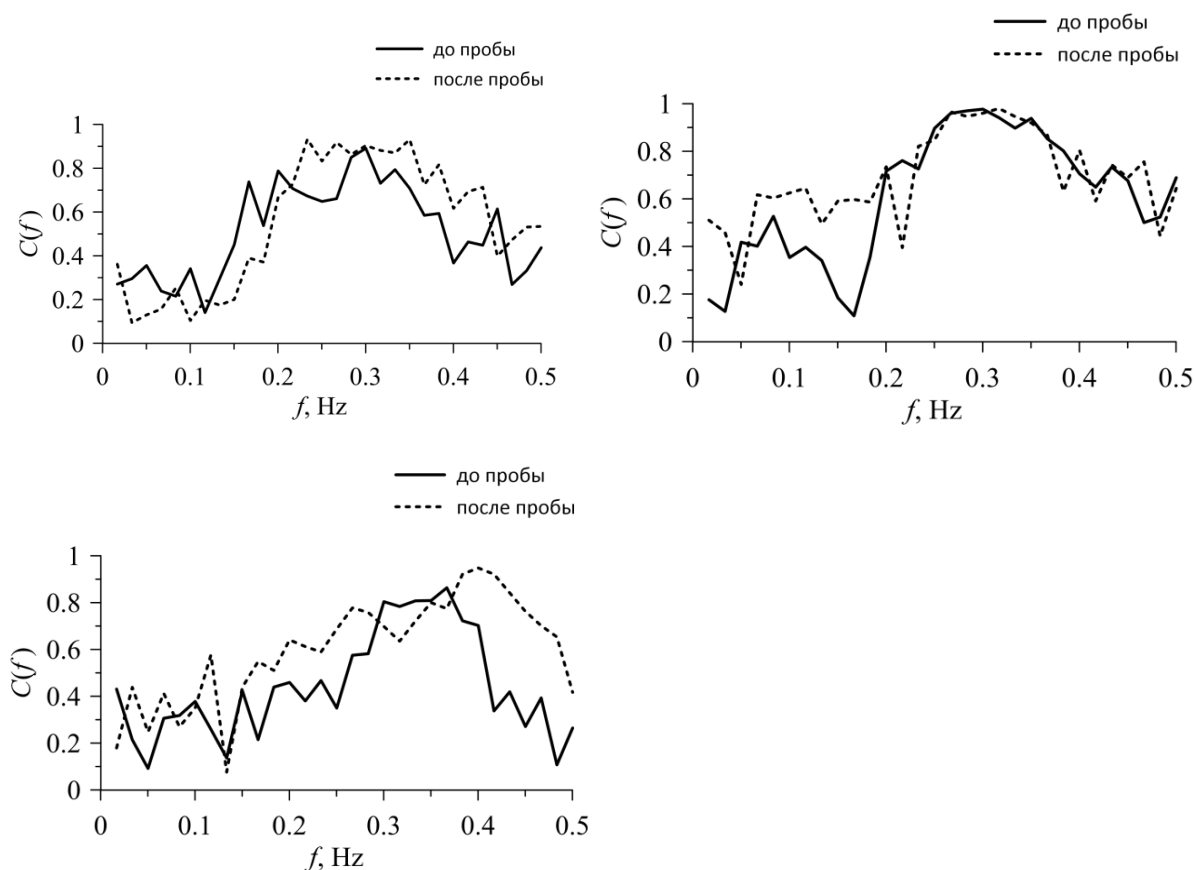


Рис. 10. Результат индивидуальных зависимостей функции когерентности  $\hat{C}(f)$  между сигналами ВСП и дыхательной волной (сплошная линия – результат до функциональной пробы, пунктирная линия – результат после функциональной пробы. Сверху – функция когерентности для исследуемых № 1 и № 2, снизу – для исследуемого № 3)

На рисунке 11 проиллюстрированы зависимости функции когерентности между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла.

Очевидно, что функция когерентности между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла до и после функциональной пробы имеет индивидуальные максимальные значения у всех троих мужчин. У исследуемого № 1 как до пробы, так и после нее максимальные значения зафиксированы на частоте около 0,15 Гц, у исследуемого № 2 до пробы – на частотах 0,17 Гц, 0,22 Гц и 0,33 Гц, в то время как после пробы – на частоте 0,4 Гц.

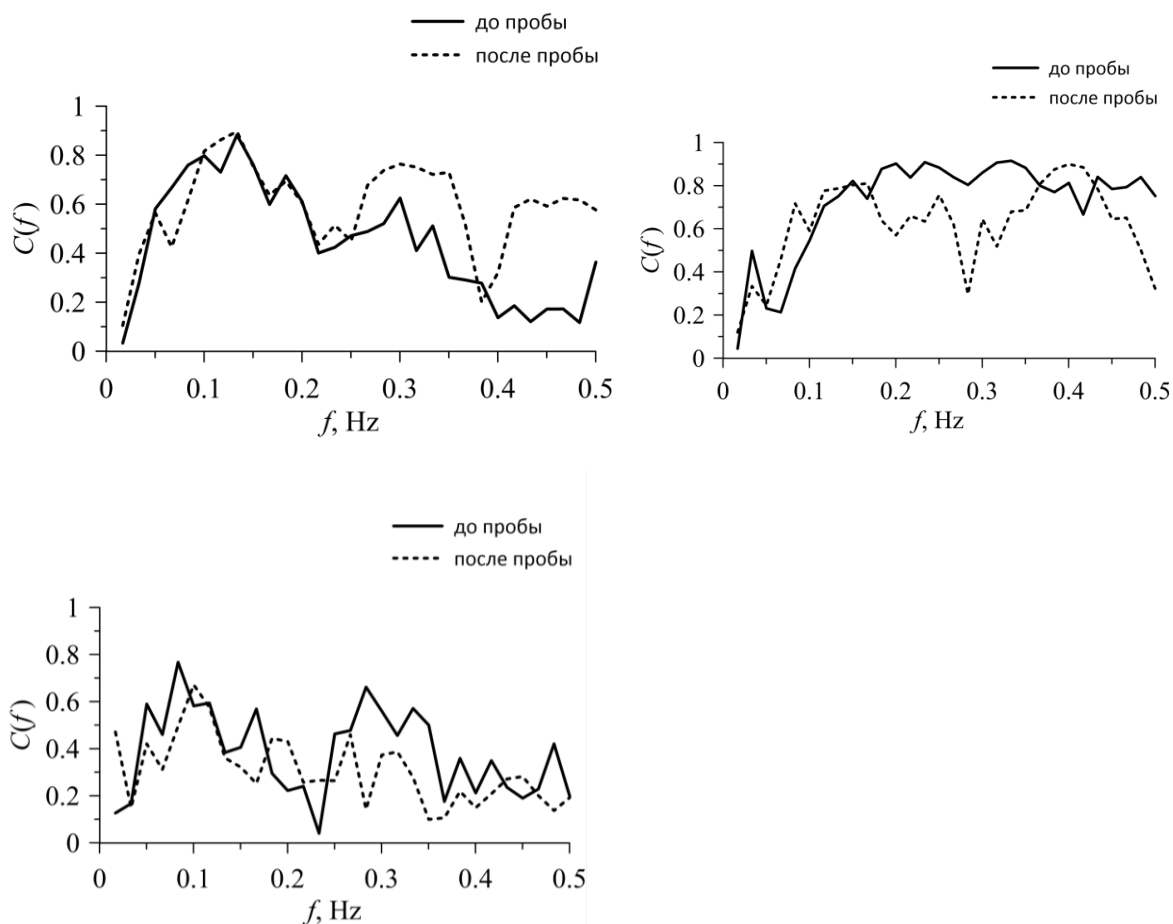


Рис. 11. Результат индивидуальных зависимостей функции когерентности  $\hat{C}(f)$  между сигналами ВСР и ФПГ (сплошная линия – результат до функциональной пробы, пунктирная линия – результат после функциональной пробы. Сверху – функция когерентности для исследуемых № 1 и № 2, снизу – для исследуемого № 3)

При анализе функции когерентности у исследуемого № 3 выявлено, что до функциональной пробы максимальная когерентность зафиксирована на частоте около 0,1 Гц, а после нее – на частоте около 0,4 Гц. При этом, как и при анализе функции когерентности между ритмом сердца и дыхательной волной, когерентность сигналов после пробы возрастает.

Как и при анализе функции когерентности между ритмом сердца и дыхательной волной и между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла, анализ функции когерентности между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательной волной демонстрирует индивидуальную вариативность. На рисунке 12 показан результат анализа зависимости функции когерентности между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательной волной.

Показано, что для исследуемого № 1 как до пробы, так и после нее характерны максимальные значения функции когерентности на частоте около 0,3 Гц, однако после функциональной пробы значения функции когерентности возрастают. У исследуемого № 2 до пробы максимальное значение функции когерентности диагностировано на частоте около 0,3 Гц, а после пробы – около 0,44 Гц, при увеличении когерентности после нагрузки. Значения функции когерентности у исследуемого № 3 до и после пробы практически не изменяются. Максимальные значения функции когерентности до пробы зарегистрированы на частоте около 0,3 Гц, а после нее – около 0,2 Гц.

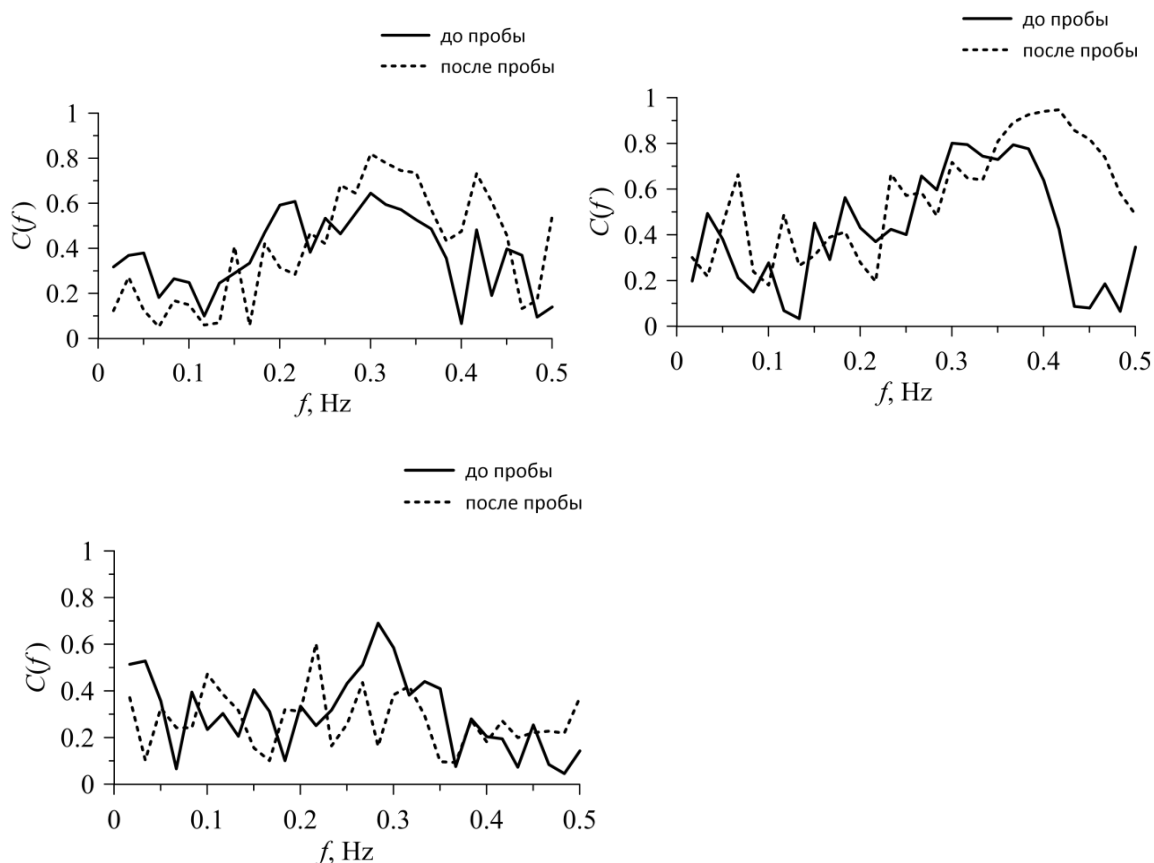


Рис. 12. Результат индивидуальных зависимостей функции когерентности  $\hat{C}(f)$  между сигналами ФПГ и дыхательной волной (сплошная линия – результат до функциональной пробы, пунктирная линия – результат после функциональной пробы. Сверху – функция когерентности для исследуемых № 1 и № 2, снизу – для исследуемого № 3).

Следующим шагом стал анализ направленных связей между всеми тремя сигналами как в низкочастотном, так и высокочастотном диапазонах. Была выявлена статистически значимая связь как LF, так и в HF-диапазонах как до функциональной пробы, так и после нее.

На рисунке 13 представлено поведение направленной связи от ритма сердца к дистальному сосудистому руслу и обратно до и после пробы с физической нагрузкой, оцененной в высокочастотном диапазоне.

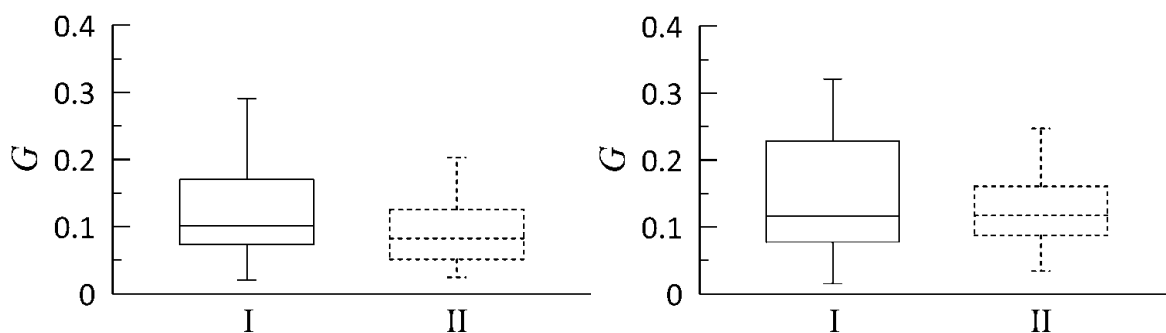


Рис. 13. Результаты диагностики направленной связи  $G$  на основе моделирования фазовой динамики между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла в высокочастотном диапазоне (слева результат до функциональной пробы, справа – после нее. По оси  $Y$  отложена сила связи  $G$ ; по оси  $X$ : I – связь в направлении «ритм сердца  $\rightarrow$  кровенаполнение дистального сосудистого русла»; II – связь в направлении «кровенаполнение дистального сосудистого русла  $\rightarrow$  ритм сердца»).

Очевидно, что как до функциональной пробы, так и после нее в высокочастотном диапазоне доминирующей (более сильной) является связь в направлении ритм сердца  $\rightarrow$  кровенаполнение дистального сосудистого русла. Также замечено, что после физической нагрузки происходит увеличение силы связи как в направлении «ритм сердца  $\rightarrow$  кровенаполнение дистального сосудистого русла», так и обратно.

Аналогичная картина наблюдается и при диагностике направленной связи между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла в низкочастотном диапазоне (рисунок 14).

Далее был произведен анализ направленных связей между ритмом сердца и дыхательными колебаниями в высокочастотном и низкочастотном диапазонах. Были выявлены значимые связи как до пробы с физической нагрузкой, так и после нее. На рисунке 15 представлена характеристика направленных связей между ритмом сердца и дыхательными колебаниями в высокочастотном диапазоне.



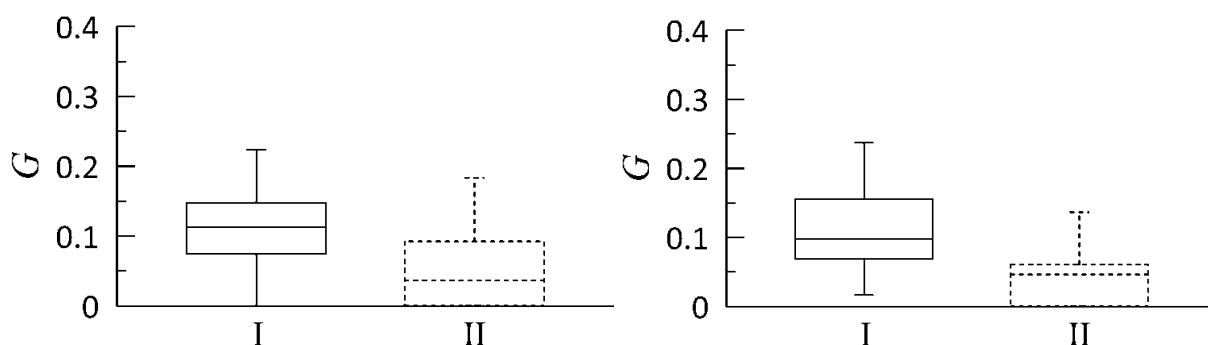


Рис. 14. Результаты диагностики направленной связи  $G$  на основе моделирования фазовой динамики между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла в низкочастотном диапазоне (слева результат до функциональной пробы, справа – после нее. По оси  $Y$  отложена сила связи  $G$ ; по оси  $X$ : I – связь в направлении «ритм сердца  $\rightarrow$  кровенаполнение дистального сосудистого русла»; II – связь в направлении «кровенаполнение дистального сосудистого русла  $\rightarrow$  ритм сердца»).

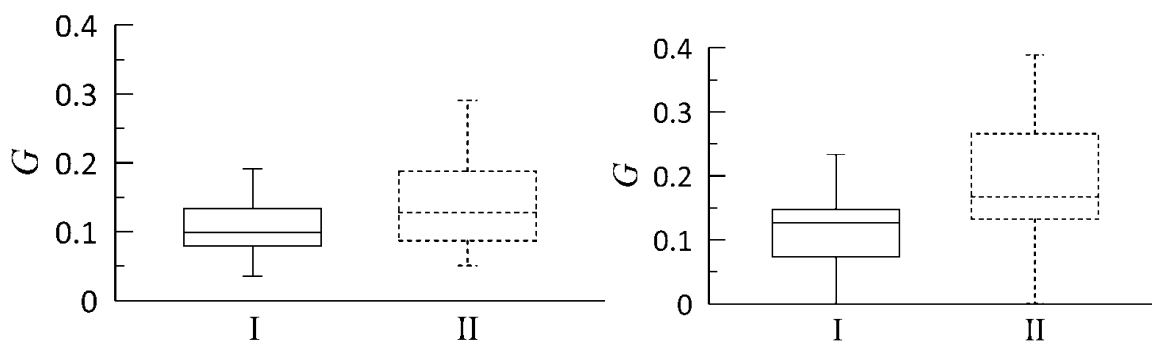


Рис. 15. Результаты диагностики направленной связи  $G$  на основе моделирования фазовой динамики между ритмом сердца и дыхательными колебаниями в высокочастотном диапазоне (слева результат до функциональной пробы, справа – после нее. По оси  $Y$  отложена сила связи  $G$ ; по оси  $X$ : I – связь в направлении «ритм сердца  $\rightarrow$  дыхательные колебания»; II – связь в направлении «дыхательные колебания  $\rightarrow$  ритм сердца»).

На рисунке 15 продемонстрировано, что как до функциональной пробы, так и после нее выявлены значимые направленные связи как в направлении «ритм сердца  $\rightarrow$  дыхательные колебания», так и в направлении

«дыхательные колебания → ритм сердца». Замечено, что как до пробы, так и после нее сильнее является связь в направлении «дыхательные колебания → ритм сердца». Однако, после физической нагрузки связи в обоих направлениях сильнее, чем до нее.

Несколько иная картина наблюдается при анализе связей в этих направлениях в низкочастотном диапазоне (рисунок 16).

Как показано на рисунке 16, в низкочастотном диапазоне связи в направлении «ритм сердца → дыхательные колебания» и обратно до функциональной пробы значимы и одинаковой силы. Однако после физической нагрузки в связь в направлении «дыхательные колебания → ритм сердца» сильнее.

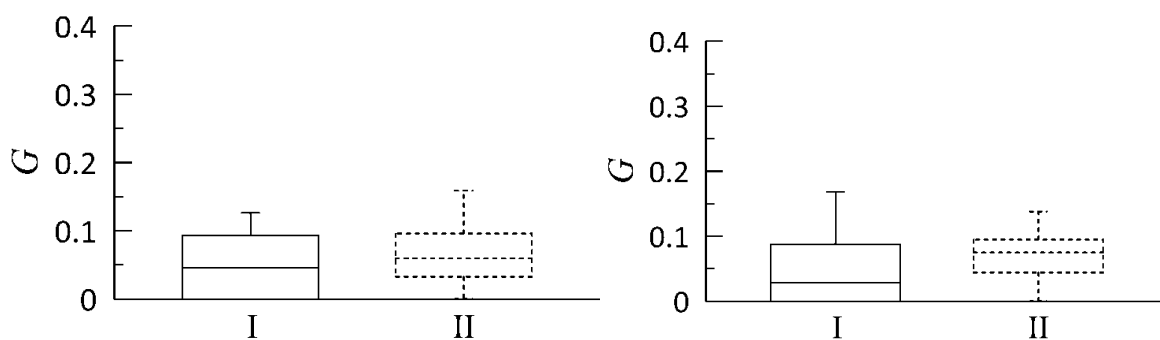


Рис. 16. Результаты диагностики направленной связи  $G$  на основе моделирования фазовой динамики между ритмом сердца и дыхательными колебаниями в низкочастотном диапазоне (слева результат до функциональной пробы, справа – после нее. По оси  $Y$  отложена сила связи  $G$ ; по оси  $X$ : I – связь в направлении «ритм сердца → дыхательные колебания»; II – связь в направлении «дыхательные колебания → ритм сердца».

При анализе связей в направлениях «дистальное сосудистое русло → дыхательные колебания» и обратно в высокочастотном и низкочастотном диапазонах также выявлены значимые направленные связи как до пробы с физической нагрузкой, так и после нее. На рисунке 17 представлен результат анализа направленных связей между кровенаполнением дистального

сосудистого русла и дыхательными колебаниями в высокочастотном диапазоне.

На рисунке 17 показано, что в высокочастотном диапазоне связь в направлении «дыхательные колебания → кровенаполнение дистального сосудистого русла» несколько сильнее, чем в обратном направлении. После физической нагрузки сила связи в обоих направлениях незначительно увеличивается.

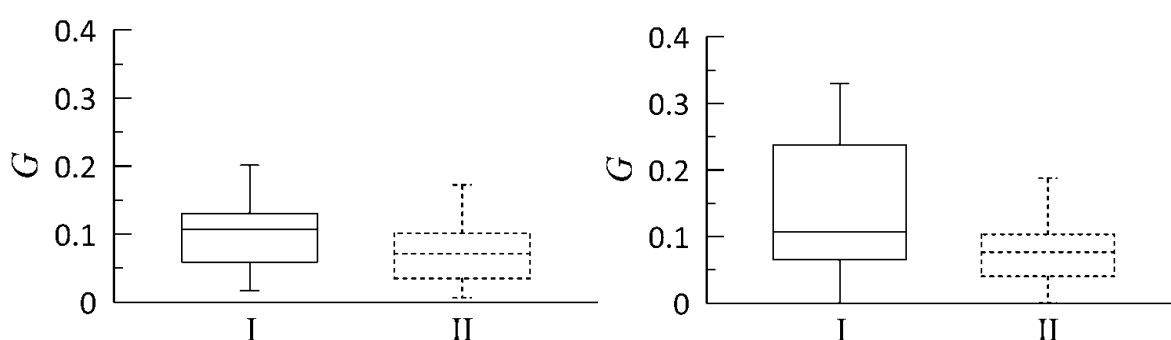


Рис. 17. Результаты диагностики направленной связи  $G$  на основе моделирования фазовой динамики между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательными колебаниями в высокочастотном диапазоне (слева результат до функциональной пробы, справа – после нее. По оси  $Y$  отложена сила связи  $G$ ; по оси  $X$ : I – связь в направлении «дыхательные колебания → кровенаполнение дистального сосудистого русла»; II – связь в направлении «кровенаполнение дистального сосудистого русла → дыхательные колебания»)

Рисунок 18 отражает поведение связи в этих же направлениях в низкочастотном диапазоне.

Рисунок 18 иллюстрирует поведение направленных связей между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательными колебаниями в низкочастотном диапазоне. Как мы видим, как до, так и после функциональной пробы преобладает по силе связь в направлении «дыхательные колебания → кровенаполнение дистального сосудистого

русла». После функциональной пробы сила связи в направлении «кровенаполнение дистального сосудистого русла → дыхательные колебания» заметно снижается, в сравнении со значениями до нее. Наряду с этим, связь в направлении «дыхательные колебания → кровенаполнение дистального сосудистого русла» практически не изменяет своей силы.

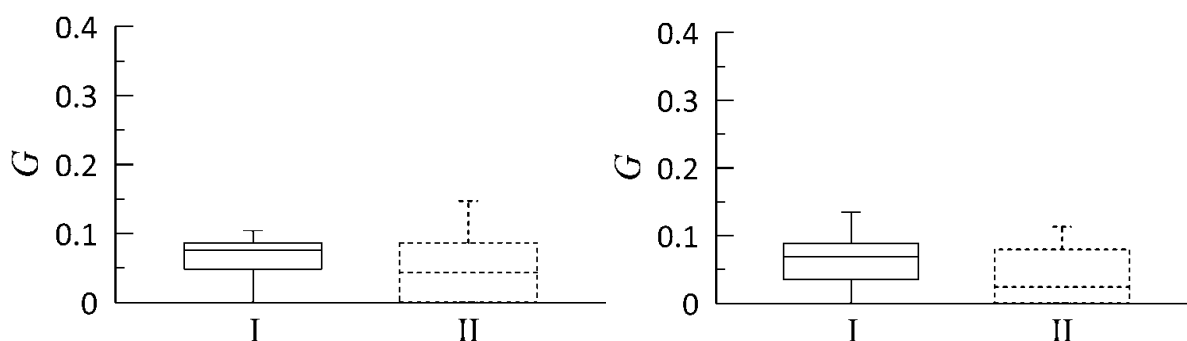


Рис. 18. Результаты диагностики направленной связи  $G$  на основе моделирования фазовой динамики между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательными колебаниями в низкочастотном диапазоне (слева результат до функциональной пробы, справа – после нее. По оси  $Y$  отложена сила связи  $G$ ; по оси  $X$ : I – связь в направлении «дыхательные колебания → кровенаполнение дистального сосудистого русла»; II – связь в направлении «кровенаполнение дистального сосудистого русла → дыхательные колебания»)

### **3.2. Динамика сигнала фотоплетизмограммы в ходе пассивной ортостатической пробы (тилт-тест) у здоровых людей. Особенности распределения спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы в зависимости от возраста половой принадлежности**

Исследование взаимодействий между различными колебательными процессами в сердечно-сосудистой системе человека многие годы

привлекает к себе внимание ученых [108, 133]. Изучение принципов взаимодействия регуляторных процессов, проявляющихся в виде колебаний дистального сосудистого русла, имеет важное фундаментальное и прикладное значение, позволяя косвенно оценить работу вегетативной нервной системы.

В клинической практике «золотым стандартом» диагностики нарушений вегетативной регуляции, а также оценки адаптационных резервов организма человека является проведение функциональных проб, например, пассивного тилт-теста [96]. Поэтому целью настоящего исследования стало изучение свойств вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц путем анализа спектральных характеристик сигнала ФПГ в ходе проведения пассивного тилт-теста.

В данном разделе исследованию подлежали лица из категории 2: 53 здоровых человека: 38 мужчин ( $33 \pm 7$  лет) и 15 женщин ( $27 \pm 8$  лет). Для оценки возрастной изменчивости вклада спектральных характеристик в общую мощность спектра ФПГ, группа здоровых лиц была разделена на 2 подгруппы: подгруппу «А» составили лица от 20 до 40 лет (37 человек, средний возраст  $29,29 \pm 6,1$  лет), подгруппу «Б» - лица от 40 до 60 лет (16 человек, средний возраст  $43,88 \pm 4,26$  года). Клиническая характеристика данной категории исследуемых представлена в таблице 2. Методы обработки сигналов и статистический анализ представлены в подразделах 2.3 и 2.4 соответственно. Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ .

При анализе сигналов ФПГ, вне зависимости от положения тела, были выявлены половые особенности. Так, в горизонтальном положении тела у мужчин, в отличие от женщин, были выявлены статистически значимо более высокие значения показателя LF% (рисунок 19).

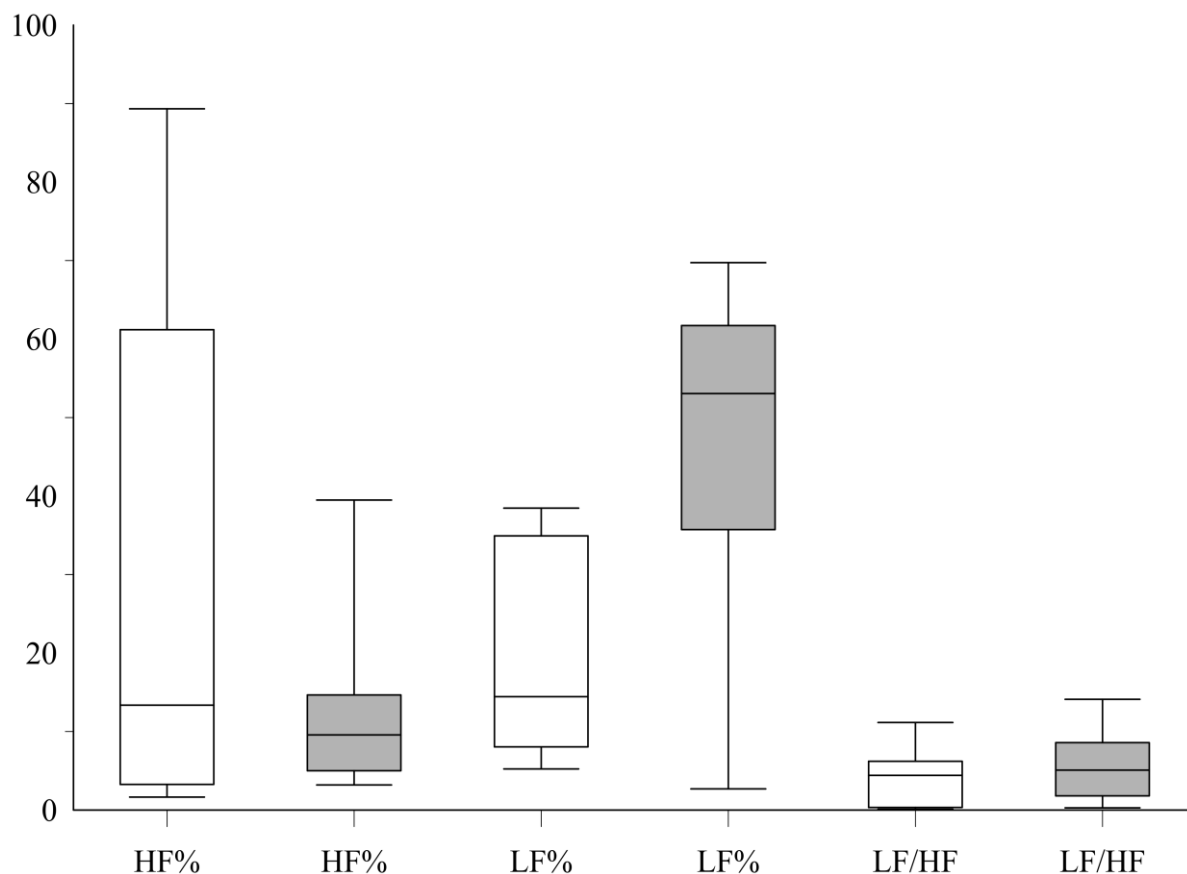


Рис. 19. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц в горизонтальном положении (белым цветом отражены значения для женщин, серым – для мужчин)

Аналогичная тенденция наблюдалась и при оценке индекса LF/HF: значения показателя у мужчин были выше. При анализе показателя HF% мужчины продемонстрировали более низкие значения, в сравнении с женщинами, хотя данные значения и не являются статистически значимыми (таблица 9).

При проведении пассивного тилт-теста выявлены общие тенденции как для мужчин, так и для женщин. Было зафиксировано статистически значимое увеличение HF% почти в 1,5 раза у мужчин и более чем в 5 раз у женщин. Помимо этого, было отмечено тенденция к увеличению LF% и снижение значения LF/HF в 1,3 раза у мужчин и более чем в 16 раз у женщин (таблица 9).

**Сравнение спектральных показателей сигнала ФПГ у мужчин и женщин в ходе пассивного тилт-теста**

Индексы	Мужчины (n=38)			Женщины (n=15)			ГП	ВП
	ГП	ВП	$p_1$	ГП	ВП	$p_2$	$p_3$	$p_4$
HF%	9,6 (5,0; 14,7)	13,14 (8,2; 44,3)	<b>0,040</b>	13,4 (3,3; 61,2)	69,5 (17,7; 82,3)	<b>0,029</b>	0,693	<b>0,026</b>
LF%	53,1 (37,5; 61,7)	54,85 (21,7; 62,5)	0,694	14,4 (8,0; 34,9)	17,5 (9,3; 50,1)	0,901	<b>0,003</b>	<b>0,029</b>
LF/HF	5,1 (1,8; 8,6)	3,93 (0,4; 7,6)	0,141	4,4 (0,3; 6,2)	0,27 (0,1; 2,1)	0,205	0,161	<b>0,025</b>

Примечание: ГП – горизонтальное положение; ВП – вертикальное положение.  $p_1$  – статистические различия внутри мужской подгруппы в зависимости от положения тела;  $p_2$  – статистические различия внутри женской подгруппы в зависимости от положения тела;  $p_3$  – статистические различия показателей мужчин и женщин в горизонтальном положении;  $p_4$  – статистические различия показателей мужчин и женщин в вертикальном положении. Жирным выделены статистически значимые отличия (U-критерий Манна-Уитни).

При этом в вертикальном положении также выявлены половые различия по достигнутому уровню вегетативных показателей: у женщин значения HF% преобладали над таковыми у мужчин, а LF% – были заметно ниже (рисунок 20, таблица 9).

В ходе анализа изменчивости вклада спектральных характеристик фотоплетизмограммы у здоровых лиц не было выявлено статистически значимой разницы между группами 20 - 40 и 40 - 60 лет по всем показателям (таблица 10, рисунок 21).

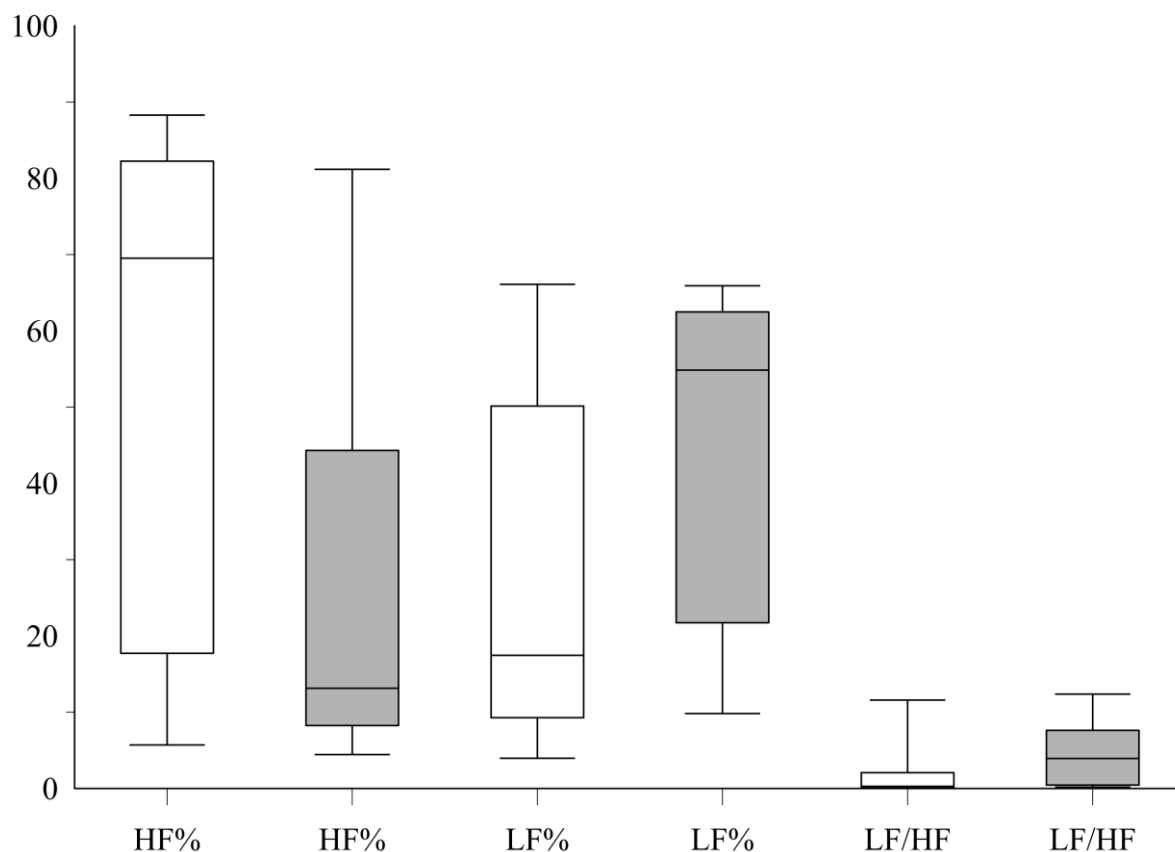


Рис. 20. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц в вертикальном положении (белым цветом отражены значения для женщин, серым – для мужчин)

Таблица 10

**Значения спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц в зависимости от возраста**

Спектральные показатели	20-40 лет (n=37)	40-60 лет (n=16)	<i>p</i>
HF%, Me (LQ; UQ)	8,57 (4,41; 18,17)	9,76 (6,39; 28,8)	0,747
LF%, Me (LQ; UQ)	44,96 (14,44; 59,38)	46,29 (23,84; 55,64)	0,941
LF/HF, Me (LQ; UQ)	4,94 (1; 8,59)	4,04 (1,06; 7,48)	0,691

Примечание: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.



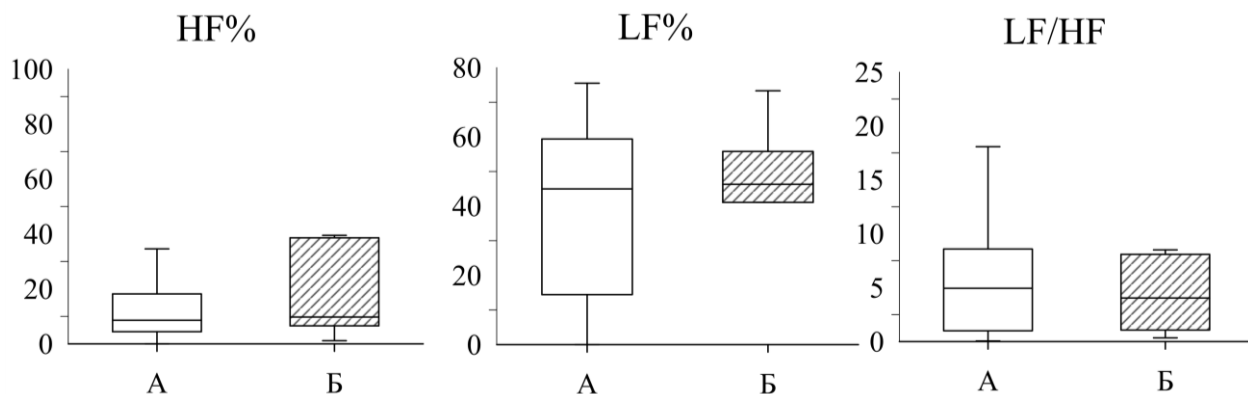


Рис.21. Сопоставление вклада колебаний различных частот в общую спектральную мощность сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц

Группа «А»-здоровые лица в возрасте от 20 до 40 лет, группа «Б»-от 40 до 60 лет.

### Резюме

В первой части данной главы были проанализированы записи 30 здоровых мужчин, в возрасте  $21 \pm 2$  года с оценкой направленных связей между сигналами вариабельности сердечного ритма, фотоплетизмограммы и дыхательными колебаниями методом моделирования фазовой динамики, а также оценка функции когерентности между изучаемыми сигналами с целью оценки адаптации сердечно-сосудистой и дыхательной систем к умеренной физической нагрузке

Было выявлено, что у здоровых молодых мужчин после функциональной пробы имеет место некоторое увеличение среднего уровня когерентности между сигналами ВСР, ФПГ и дыхательными колебаниями. Было показано, что когерентность имеет большую вариативность при индивидуальном анализе. Изменение силы направленных связей после функциональной пробы между колебаниями в LF- и HF-диапазонах в дыхании, ритме сердца и периферическом кровотоке характеризует свойства адаптационных процессов в сердечно-сосудистой и респираторной системах. В частности, и до, и после физической нагрузки выявлено доминирование направления связи от ритма сердца к дистальному сосудистому руслу в LF-диапазоне, в HF-диапазоне ведущими по силе связи стали направления от

дыхательных колебаний к кровенаполнению дистального сосудистого русла, а также от дыхательных колебаний к ритму сердца, что указывает на сложный характер взаимодействия изучаемых процессов. Было показано, что центральные механизмы регуляции играют существенную роль в поддержании и адаптации сердечно-сосудистой и респираторной систем после физической нагрузки в виде высоких значений функции когерентности между изучаемыми сигналами как до, так и после физической нагрузки.

Для более полного понимания вопроса особенностей вегетативного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы и механизмов ее адаптации далее целесообразно более прицельное изучение механизмов адаптации на уровне микроциркуляции посредством оценки спектральных характеристик сигнала пальцевой фотоплетизмограммы, при этом сделав акцент и на половых различиях и расширив уже полученные результаты.

Во второй части главы исследованию подлежали лица из категории 2: 53 здоровых человека: 38 мужчин ( $33 \pm 7$  лет) и 15 женщин ( $27 \pm 8$  лет). При спектральном анализе сигнала ФПГ у здоровых людей при пассивной смене положения (тилт-тест) были выявлены половые особенности в распределении частотных составляющих сигнала ФПГ. Так у мужчин были обнаружены признаки (оценивались по уровню LF%) повышенной симпатической активности, относительно женщин, на всех этапах теста. При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное выявлено значимое усиление дыхательных влияний (оценивались по уровню HF%) на составляющие сигнала ФПГ, более выраженное у женщин.

Для дальнейшего раскрытия механизмов вегетативной регуляции при патологии сердечно-сосудистой системы целесообразно будет изучение динамики спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом.

## **ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ. ВОЗРАСТНАЯ И ПОЛОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ ДЛЯ ЗАДАЧ СКРИНИНГА СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ**

Целью данной главы стал анализ нормированных показателей спектра, оцененного по сигналу ФПГ (LF%, HF%, LF/HF), у здоровых лиц и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, оценка изменчивости вклада спектральных характеристик фотоплетизмограммы в зависимости от возраста, а также ROC-анализ для определения чувствительности и специфичности метода.

Критерии исключения из исследования представлены в подразделе 2.1.

Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ . Для определения чувствительности и специфичности метода был проведен ROC-анализ.

### **4.1. Сопоставление спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с патологией системы кровообращения**

В исследование были включены лица из категории 2 (здоровые лица (53 человека, средний возраст  $31,5 \pm 7,9$  год) и пациенты из категории 3 (284 человека, средний возраст  $48,1 \pm 7,76$  лет): пациенты, с впервые выявленной,

нелеченой артериальной гипертензией (200 человек, средний возраст  $47,7 \pm 7,7$  лет), пациенты со стабильной формой ИБС, получающие терапию согласно современным рекомендациям (54 человека, средний возраст  $54,5 \pm 6,0$  года), и пациенты с тяжелым аортальным стенозом, нуждающиеся в оперативном лечении (30 человек, средний возраст  $49,8 \pm 11,0$  лет). Общее количество исследуемых 337 человек.

Характеристика групп исследуемых приведена в таблицах 3–5.

Критерии исключения из исследования представлены в подразделе 2.1.

Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ .

На рисунке 22 представлены результаты сопоставления спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

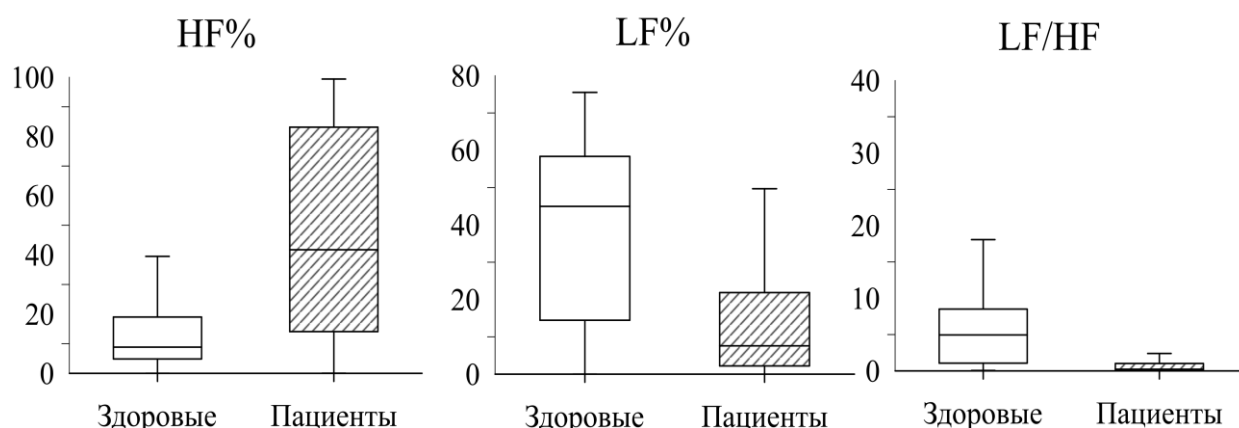


Рис. 22. Сопоставление спектральных характеристик сигнала ФПГ у здоровых и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

В ходе анализа спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых людей и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы было выявлено статистически значимые различия по

всем показателям. Отмечено, что у пациентов сердечно-сосудистой патологией HF%-колебания увеличивают свой вклад в 4,73 раза. При этом, LF%-колебания и LF/HF снижают свои значения в 5,92 и в 21,5 раз, соответственно (таблица 11).

Таблица 11

**Характеристика спектральных показателей у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в сравнении со здоровыми**

Спектральные показатели	Здоровые (n=53)	Пациенты (n=284)	<i>p</i>
HF%, Me (LQ; UQ)	8,86 (4,9; 19,01)	41,72 (14,08; 83,13)	<b>&lt;0,001</b>
LF%, Me (LQ; UQ)	44,96 (14,44; 58,36)	7,59 (2,2; 21,86)	<b>&lt;0,001</b>
LF/HF, Me (LQ; UQ)	4,94 (1,06; 8,5)	0,23 (0,05; 1,02)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; жирным выделены статистически значимые различия показателей (U-критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ).

Исходя из приведенных выше данных очевидно, что спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы позволяет достоверно отличать здоровых от лиц, страдающих сердечно-сосудистыми патологиями. Далее будет проведен спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы в зависимости от возраста и наличия или отсутствия патологии сердечно-сосудистой системы.

**4.2. Оценка изменчивости вклада колебаний различных частот спектра сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в зависимости от пола и возраста**

В данном разделе были исследованы здоровые и пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы, изучаемые в разделе 4.1.

Для оценки возрастной изменчивости вклада спектральных характеристик в общую мощность спектра ФПГ, группа пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы была разделена на 2 подгруппы: подгруппу «А» составили лица от 20 до 40 лет (88 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, средний возраст  $34,51 \pm 4,3$  года), подгруппу «Б»-лица от 40 до 60 лет (196 пациентов с сердечно-сосудистой системы, средний возраст  $50,26 \pm 5,71$  лет). Помимо этого, дополнительно, для оценки половых различий показателей спектра фотоплетизмограммы среди пациентов с патологией системы кровообращения, был произведен сравнительный анализ среди 185 мужчин (средний возраст  $46 \pm 9,2$  лет) и 99 женщин ( $49 \pm 6,4$  лет).

Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ .

В ходе анализа изменчивости вклада спектральных характеристик фотоплетизмограммы у пациентов с патологией сердечно-сосудистой систем не было выявлено статистически значимой разницы между группами 20–40 и 40–60 лет по всем показателям (таблица 12, рисунок 23).

Таблица 12

**Значения спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с патологией сердечно сосудистой системы в зависимости от возраста**

Спектральные показатели	20-40 лет (n=88)	40-60 лет (n=196)	<i>p</i>
HF%, Me (LQ; UQ)	50,87 (15,35; 83,13)	40,42 (14,08; 82,99)	0,377
LF%, Me (LQ; UQ)	7,84 (3; 19,32)	7,59 (2,17; 22,31)	0,689
LF/HF, Me (LQ; UQ)	0,16 (0,07; 0,83)	0,24 (0,05; 1,03)	0,738

Примечание: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

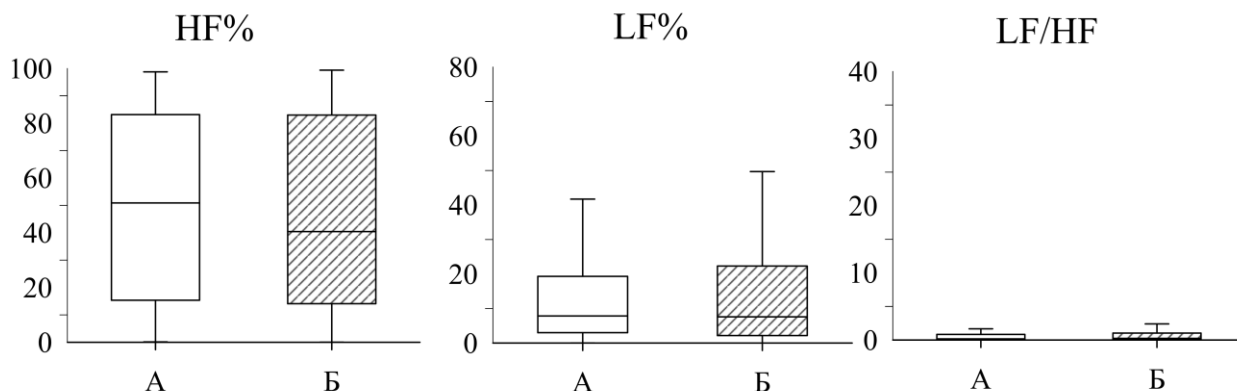


Рис. 23. Сопоставление вклада колебаний различных частот в общую спектральную мощность сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Группа «А»-пациенты в возрасте от 20 до 40 лет, группа «Б»-от 40 до 60 лет.

При проведении сравнительного анализа спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы у пациентов было выявлено, что, как и у здоровых, имеются половые различия (см. главу 3). Выявлено, что у мужчин более выражен вклад высокочастотных колебаний (выше в 1,9 раз), менее выражен вклад низкочастотных колебаний (ниже в 2,1 раза). При этом, симпато-вагальный индекс ниже в 4,4 раза (таблица 13).

Таблица 13

**Сопоставление спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с патологией системы кровообращения в зависимости от пола**

Спектральные показатели	Мужчины (n=185)	Женщины (n=99)	<i>p</i>
HF%	67,83 (30,75; 89,06)	34,99 (8,72; 70,3)	<b>&lt;0,001</b>
LF%	4,9 (1,56; 16,78)	10,44 (2,92; 24,56)	<b>&lt;0,001</b>
LF/HF	0,1 (0,03; 0,55)	0,47 (0,08; 1,19)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; жирным выделены статистически значимые различия показателей (при  $p < 0,05$ ).

В ходе данного раздела удастся продемонстрировать наличие половых различий среди пациентов с патологией системы кровообращения. Однако

природа данных различий требует дальнейшего изучения. При этом, выявить значимые различия спектральных характеристик в зависимости от возраста выявить не удалось. Данный факт позволяет сделать заключение, что методика спектрального анализа фотоплетизмограммы потенциально применима в клинике, вне зависимости от возраста исследуемого лица. В связи с этим, дальнейший более детальный анализ спектральных показателей будет производиться в зависимости от нозологии.

#### **4.3. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией. ROC-анализ**

В исследование были включены лица из категории 2 (здоровые лица (53 человека, средний возраст  $31,5 \pm 7,9$  год) и пациенты из категории 3: пациенты, с впервые выявленной, нелеченой артериальной гипертензией (200 человек, средний возраст  $47,7 \pm 7,7$  лет). Характеристика данных групп и их сопоставимость представлены в таблице 6.

Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ . Для определения чувствительности и специфичности метода был проведен ROC-анализ.

В ходе исследования были получены статистически значимые различия всех спектральных показателей среди здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией (рисунок 24, таблица 14).

Спектральный анализ сигнала фотоплетизмографии позволил выявить вегетативные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией в виде снижения вклада LF%-колебаний в 5,5 раз. Наряду с этим, у гипертоников значимо увеличивается вклад HF%-колебаний (в 4,5 раза). В соответствии с этим изменялся и симпато-вагальный индекс (таблица 14).



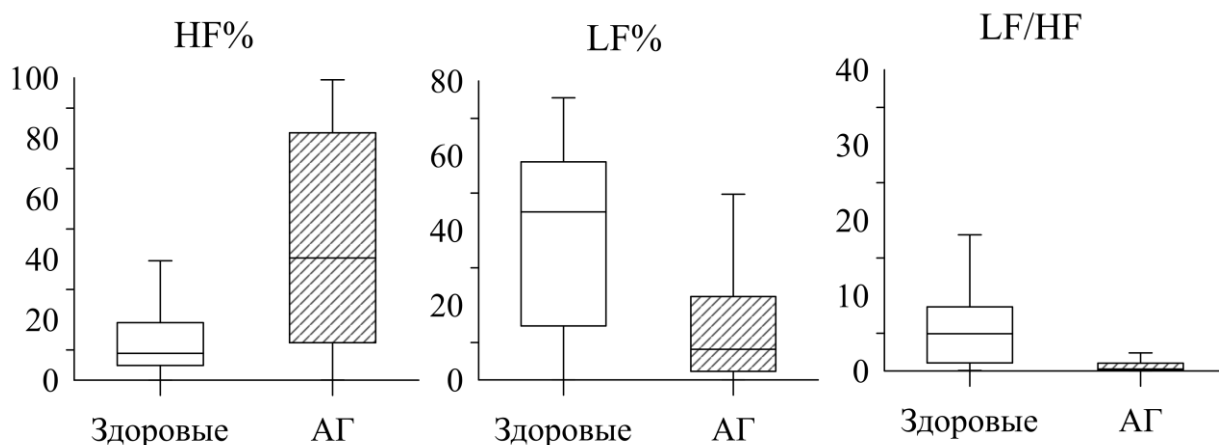


Рис. 24. Вклад спектральных характеристик в общую мощность спектра фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией

Таблица 14

**Характеристика распределения спектральных показателей у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией**

Показатели спектра	Здоровые (N=53)	Пациенты с АГ (N=200)	<i>p</i>
HF%, Me (LQ; UQ)	8,86 (4,86; 19)	40,42 (12,35; 81,82)	<b>&lt;0,001</b>
LF%, Me (LQ; UQ)	44,96 (14,44; 58,36)	8,19 (2,29; 22,3)	<b>&lt;0,001</b>
LF/HF, Me (LQ; UQ)	4,94 (1,06; 8,5)	0,25 (0,05; 1,03)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: АГ-артериальная гипертензия; данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; жирным выделены статистически значимые различия показателей (U-критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ).

Далее, для оценки возможности клинического применения методики спектрального анализа сигнала фотоплетизмографии для скрининга артериальной гипертензии был проведен ROC-анализ (рисунок 25).

На рисунке 25 представлено, что спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы демонстрирует достаточную чувствительность и специфичность для скрининга артериальной гипертензии. Численные значения, а также дискриминационный порог для низкочастотного показателя представлены в таблице 15.

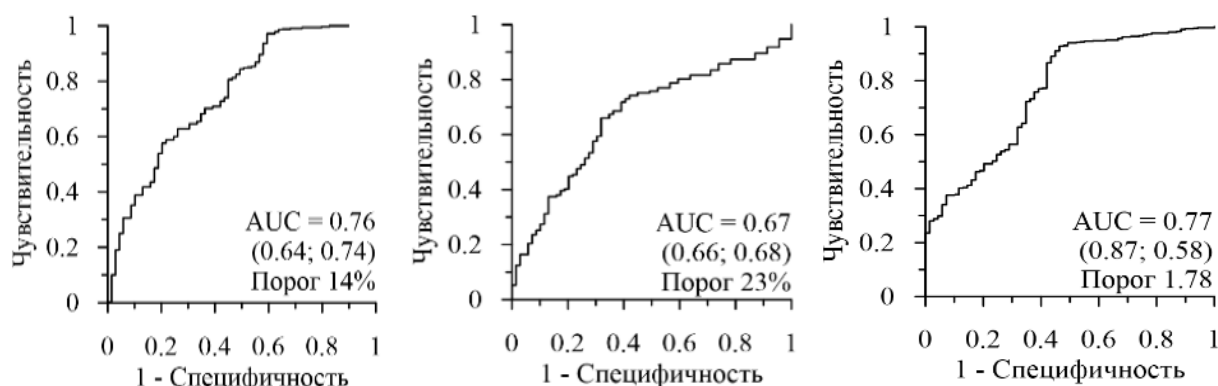


Рис. 25. ROC-кривые показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с артериальной гипертензией (LF%, HF%, LF/HF)

Таблица 15

### Результаты ROC-анализа показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с артериальной гипертензией (n=200)

Показатели	Порог	Sens., %	Sp., %	AUC
LF%	14	64	74	<b>0,76</b>
HF%	23	66	68	<b>0,68</b>
LF/HF	1,78	87	58	<b>0,77</b>

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; Sens. (sensitivity) – чувствительность метода; Sp. (specificity) – специфичность метода, AUC (area under curve) – площадь под кривой, достоверными были приняты значения  $AUC \geq 0,5$ .

Таким образом, методика спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы позволяет достоверно выявить вегетативную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией, а по данным ROC-анализа обладает достаточной чувствительностью специфичностью, что делает его потенциально применимым для практического применения.

#### 4.4. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца. ROC-анализ

В исследование были включены лица из категории 2 (здоровые лица (53 человека, средний возраст  $31,5 \pm 7,9$  год) и пациенты из категории 3: пациенты со стабильной формой ИБС, получающие терапию согласно современным рекомендациям (54 человека, средний возраст  $54,5 \pm 6,0$  года). Клиническая характеристика исследуемых групп представлена, а также оценка их сопоставимости представлены в таблице 6.

Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ . Для определения чувствительности и специфичности метода был проведен ROC-анализ.

В таблице 16 представлены результаты анализа спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таблица 16

#### Характеристика распределения спектральных показателей у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатели спектра	Здоровые (n=53)	Пациенты с ИБС (n=54)	<i>p</i>
HF%, Me (LQ; UQ)	8,86 (4,86; 19)	81,26 (38,95; 91,79)	<b>&lt;0,001</b>
LF%, Me (LQ; UQ)	44,96 (14,44; 58,36)	2,59 (1,66; 6,46)	<b>&lt;0,001</b>
LF/HF, Me (LQ; UQ)	4,94 (1,06; 8,5)	0,03 (0,02; 0,11)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; жирным выделены статистически значимые различия показателей (U-критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ).

Очевидно, что пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца, демонстрируют статистически значимые различия всех показателей в

сравнении со здоровыми лицами. При этом отмечено увеличение вклада HF%-колебаний в 9 раз, снижение вклада LF%-колебаний в 17 раз. В соответствии с этим снижался и симпато-вагальный индекс (рисунок 26).

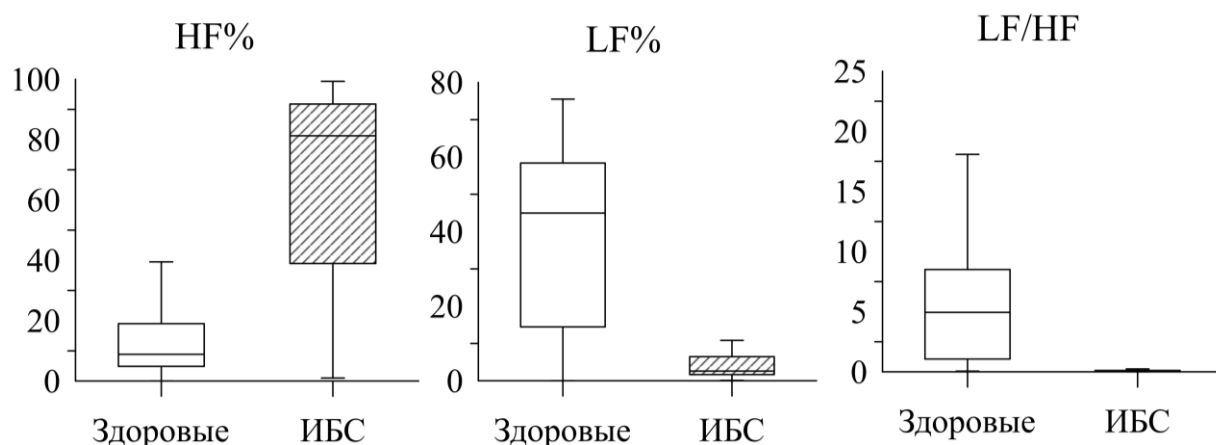


Рис. 26. Вклад спектральных характеристик в общую мощность спектра фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца

Следующим шагом был произведен ROC-анализ спектральных показателей фотоплетизмограммы у пациентов с ишемической болезнью сердца. ROC-кривые представлены на рисунке 27. Численные значения, а также дискриминационный порог для низкочастотного показателя представлены в таблице 17.

Согласно данным ROC-анализа, спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы демонстрирует достаточную чувствительность и специфичность, что позволяет его применять для скрининга ишемической болезни сердца.

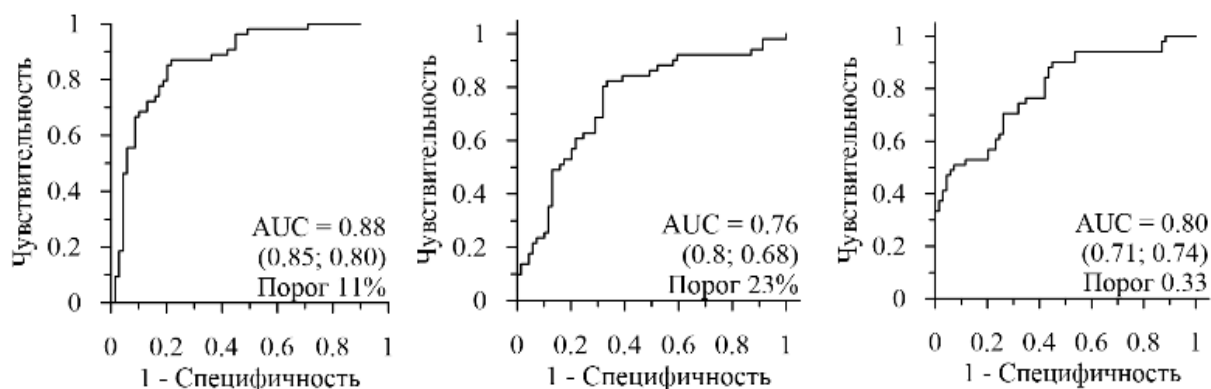


Рис. 27. ROC-кривые показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с ишемической болезнью сердца (LF%, HF%, LF/HF)

Таблица 17

**Результаты ROC-анализа показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с ишемической болезнью сердца (n=54)**

Показатели	Порог	Sens., %	Sp., %	AUC
LF%	11	87	80	<b>0,88</b>
HF%	23	82	68	<b>0,76</b>
LF/HF	0,33	71	74	<b>0,80</b>

Примечание: ИБС-ишемическая болезнь сердца; Sens. (sensitivity) – чувствительность метода; Sp. (specificity) – специфичность метода, AUC (area under curve) – площадь под кривой, достоверными были приняты значения  $AUC \geq 0,5$ .

**4.5. Сопоставление спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с аортальным стенозом. ROC-анализ**

В исследование были включены лица из категории 2 (здоровые лица (53 человека, средний возраст  $31,5 \pm 7,9$  год) и пациенты из категории 3: пациенты с тяжелым аортальным стенозом, нуждающиеся в оперативном лечении (30 человек, средний возраст  $49,8 \pm 11,0$  лет).

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена, а также оценка их сопоставимости представлены в таблице 6.

Процесс обработки сигналов описан в подразделе 2.3. Статистическая обработка сигналов представлена в подразделе 2.4. Статистическая значимость отличий принималась при уровне  $p < 0,05$ . Для определения чувствительности и специфичности метода был проведен ROC-анализ.

Спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы показал, что пациенты с аортальным стенозом также имеют вегетативную дисфункцию в виду увеличения вклада высокочастотных колебаний более, чем в 5 раз и снижения симпато-вагального индекса (рисунок 28, таблица 18).

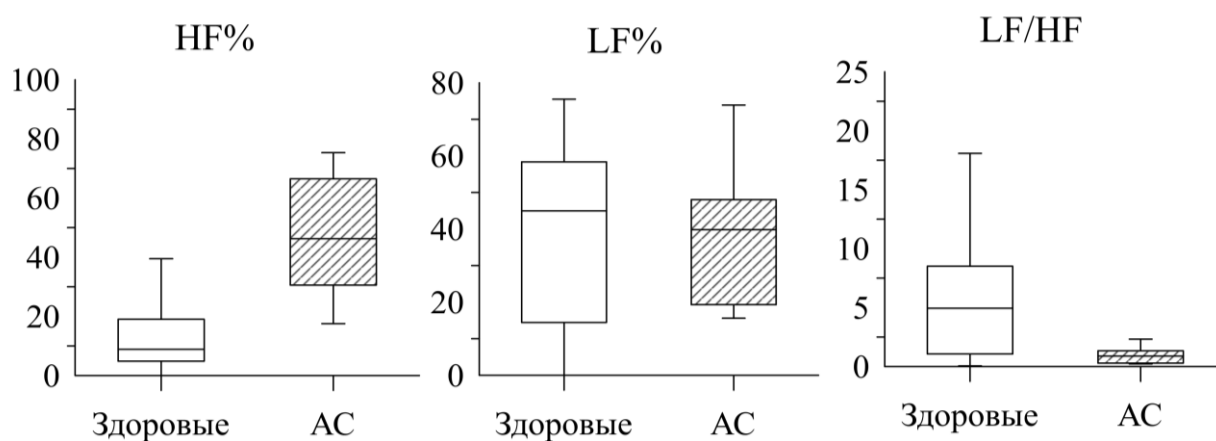


Рис. 28. Вклад спектральных характеристик в общую мощность спектра фотоплетизмограммы у здоровых лиц и пациентов с аортальным стенозом

Таблица 18

### Характеристика распределения спектральных показателей у здоровых лиц и пациентов с аортальным стенозом

Показатели спектра	Здоровые (n=53)	Пациенты с АС (n=30)	<i>p</i>
HF%, Me (LQ; UQ)	8,86 (4,86; 19)	52 (30; 66)	<b>&lt;0,001</b>
LF%, Me (LQ; UQ)	44,96 (14,44; 58,36)	38 (22; 53)	0,069
LF/HF, Me (LQ; UQ)	4,94 (1,06; 8,5)	0,7 (0,4; 1,8)	<b>&lt;0,05</b>

Примечание: АС – аортальный стеноз; данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; жирным выделены статистически значимые различия показателей (U-критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ).

При этом изменения вклада низкочастотных колебаний не выявлено, в отличие от пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезни сердца (таблицы 14, 16).

Последующий ROC-анализ спектральных характеристик сигнала фотоплетизмограммы также продемонстрировал достаточный уровень чувствительности и специфичности метода для скрининга аортального стеноза (рисунок 29, таблица 19).

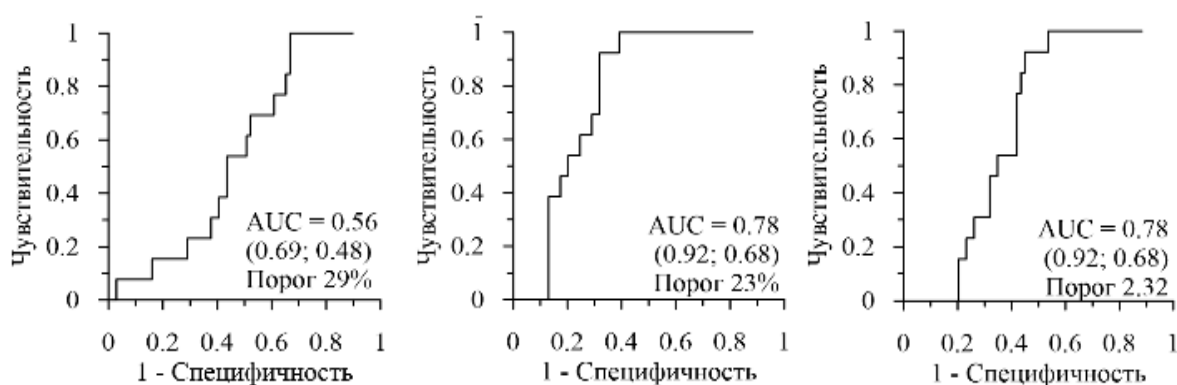


Рис. 29. ROC-кривые показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с аортальным стенозом (LF%, HF%, LF/HF)

Таблица 19

**Результаты ROC-анализа показателей сигнала фотоплетизмограммы у пациентов с аортальным стенозом (n=30)**

Показатели	Порог	Sens., %	Sp., %	AUC
LF%	29	69	48	<b>0,56</b>
HF%	23	92	68	<b>0,78</b>
LF/HF	2,32	92	55	<b>0,65</b>

Примечание: АС – аортальный стеноз. Sens. (sensitivity) – чувствительность метода; Sp. (specificity) – специфичность метода, AUC (area under curve) – площадь под кривой, достоверными были приняты значения  $AUC \geq 0,5$ .

## Резюме

В ходе данной главы были проанализированы записи фотоплетизмограммы у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией (200 человек, средний возраст  $47,7 \pm 7,7$  лет), пациенты со стабильной формой ИБС, получающие терапию согласно современным рекомендациям (54 человека, средний возраст  $54,5 \pm 6,0$  года), и пациенты с тяжелым аортальным стенозом, нуждающиеся в оперативном лечении (30 человек, средний возраст  $49,8 \pm 11,0$  лет), в сравнении со здоровыми лицами (53 человека, средний возраст  $31,5 \pm 7,9$  год). Общее количество исследуемых 337 человек.

Спектральный анализ сигналов фотоплетизмограммы показал, что у всех пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы имеются статистически значимые изменения, указывающие на вегетативную дисфункцию, в виде увеличения вклада HF% колебаний в 4,73 раза. При этом, LF%-колебания и LF/HF снижают свои значения в 5,92 и в 21,5 раз, соответственно.

Далее, в ходе анализа полученных данных был произведен анализ возрастной изменчивости спектральных характеристик фотоплетизмографической волны в двух возрастных группах: от 20 до 40 лет (подгруппа «А») и от 40 до 60 лет (подгруппа «Б»). Было показано, что возраст не оказывает существенного влияния на соотношение вкладов колебаний высоких и низких частот ни у здоровых лиц, ни у пациентов. Получены сведения об изменении значений спектральных показателей фотоплетизмограммы, что требует дальнейшего изучения, вне рамок данного исследования.

Поскольку спектральный анализ фотоплетизмограммы позволили выявить вегетативную дисфункцию у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системой, но не продемонстрировал значимых изменений, связанных с возрастом, целесообразно далее оценить особенности



вегетативной дисфункции в зависимости от конкретной нозологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аортального стеноза).

У всех пациентов имеется схожая динамика значений спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы. Отмечено, что LF%-колебания у здоровых и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы снижаются в следующей последовательности: здоровые → пациенты с АС → пациенты с АГ → пациенты с ИБС. А именно: снижение значений в 1,2 раза, 5,5 раз и 17 раз соответственно. Аналогичная динамика наблюдалась и при анализе значений симпато-вагального индекса: снижение в 7 раз, 19,76 раз и 164 раза, соответственно. Несколько иная ситуация при анализе HF%-колебаний. Повышение значений в последовательности: здоровые → пациенты с АГ → пациенты с АС → пациенты с ИБС. А именно: увеличение значений в 4,5 раза, в 5 раз и в 9 раз, соответственно.

Таким образом, у всех групп пациентов в той или иной степени имеется повышение сосудистого тонуса и снижение эластичности сосудистой стенки, которая, несмотря на повышенную активность симпатического влияния, все же не способна реагировать на эфферентные влияния. Вероятно, данный феномен проявляется в виде снижения показателя LF%. При этом увеличение показателя HF%, скорее всего, имеет реципрокный характер.

Учитывая, что данные изменения были выявлены, в том числе, и до клинической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, методика спектрального анализа фотоплетизмограммы может быть перспективной для задач скрининга статуса здоровья населения. Об этом также свидетельствуют результаты ROC-анализа, поскольку показана достаточная чувствительность и специфичность метода у всех категорий пациентов для возможного его практического применения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопрос изучения функциональных механизмов системы автономного контроля по-прежнему остается актуальным и активно исследуется научными коллективами [133]. Однако многие вопросы остаются неизученными и требуют более углубленного исследования. Так, например, известно о сложном анатомическом строении и функциональной организации вегетативного управления деятельности сердечно-сосудистой системы [2, 39, 68]. А именно, система вегетативной регуляции кровообращения представляет собой сложноорганизованную структуру с множеством как внутрисистемных (в пределах сердечно-сосудистой системы), так и межсистемных (кардиореспираторных) взаимодействий. Внутри кардиоваскулярной системы, в разных ее отделах, выявляются схожие по биофизической природе колебания в низкочастотном диапазоне, с частотой около 0,1 Гц, обладающие способностью к синхронизации и имеющие направление. Изучение природы данных низкочастотных колебаний, а также колебаний в других диапазонах (высокочастотных, очень низкочастотных) возможно при помощи оценки вариабельности сердечного ритма, вариабельности периферического кровенаполнения, вариабельности АД [8, 45, 53, 58, 173]. Однако более точное описание механизмов внутрисистемного взаимодействия при различных условиях (у здоровых людей при физической нагрузке или при смене положения тела, у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, пороки клапанов)) показано не было.

Поскольку известно о роли вегетативной дисфункции в патогенезе патологии сердечно-сосудистой системы, то поиск методов ее быстрого выявления является весьма актуальным вопросом. В настоящее время известно, что спектральный анализ сигнала ФПГ может быть одним из перспективных направлений для данной задачи. Кроме того, результаты

применения данной методики сопоставимы с более распространенными методиками (например, оценка ВСР, ЛДФ). Тем не менее, применение данного метода не так широко распространено в клинической практике и заслуживает отдельного изучения.

Для определения возможности применения спектрального анализа как для определения адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы в ходе функциональных проб с физической нагрузкой, так и с целью скрининга сердечно-сосудистых заболеваний было произведено последовательное трехэтапное исследование. В первую очередь, были набраны группы исследуемых, соответствующих критериям включения и исключения (см. раздел 2.1). Всего в исследование было включено 337 человек. Далее был произведен спектральный и нелинейный анализ сигналов фотоплетизмограммы, вариабельности сердечного ритма и дыхательных колебаний у 30 здоровых мужчин (категория 1) в ходе пробы Мартинес-Кушелевского (20 глубоких приседаний в течение 30 секунд). Затем был произведен спектральный анализ сигналов фотоплетизмограммы у 53 здоровых человек (категория 2) для оценки механизмов адаптации и адаптационных резервов в ходе пассивной ортостатической пробы с исследованием различий показателей в зависимости от пола. Затем была произведена спектральная оценка сигнала фотоплетизмограммы у 3 категории лиц: у пациентов с артериальной гипертензией (200 человек), ишемической болезнью сердца (54 человека) и аортальным стенозом (30 человек), в сравнении со здоровыми лицами из категории 1.

Следующим этапом стал анализ полученного массива данных. Спектр мощности оценивался методом Велча [186] в двухминутных окнах со сдвигом на одну минуту. Было рассчитано критическое значение мощности спектральных компонентов, статистически значимыми считались значения  $p=0,5$ . Затем, используя подход, аналогичный тому, который применялся для анализа вариабельности сердечного ритма [169, 186], для этих спектров были рассчитаны следующие спектральные индексы вариабельности

фотоплетизмографической волны: LF% (полоса низких частот 0,04–0,15 Гц, в процентах от полной спектральной мощности, 0–0,4 Гц), HF% (высокочастотная полоса 0,15–0,4 Гц, в процентах от общей спектральной мощности, 0–0,4 Гц) и отношение LF/ HF. Для оценки кардиореспираторных взаимодействий у исследуемых 1 категории дополнительно был проведен анализ функции когерентности с помощью оценки кросс-спектра [17] и направленных связей методом моделирования фазовой динамики между, ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла в низкочастотном диапазоне; связь между колебаниями ритма сердца и дыханием, кровенаполнением периферического сосудистого русла и дыханием в высокочастотном диапазоне. После предварительного анализа данных, описанного выше, была произведена статистическая обработка полученного массива данных. Статистический анализ производили при помощи программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 6,0 (Stat Soft Inc., США). При нормальном распределении вариационные ряды характеризовали в виде среднего со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ), при ненормальном – в виде медианы и интерквартильного диапазона – Me (25%; 75%). Статистическая значимость различий групп при попарном их сравнении по количественным переменным оценивали на основе U-критерия Манна-Уитни (при  $p < 0,05$ ). Для оценки возможности клинического применения метода был проведен ROC-анализ.

Также были продемонстрированы биофизические феномены, важные для понимания вопроса взаимодействия и адаптации сердечно-сосудистой и респираторной систем при физической нагрузке. Было показано, что при физической нагрузке в процесс адаптации активно включаются динамические связи между сердечно-сосудистой и дыхательной системами, составляющие, так называемое, кардиореспираторное взаимодействие. Было выявлено, что у здоровых молодых мужчин после функциональной пробы имеет место некоторое увеличение среднего уровня когерентности между

сигналами ВСР, ФПГ и дыхательными колебаниями. Кроме того, показано, что когерентность имеет большую вариативность при индивидуальном анализе.

Было зарегистрировано изменение силы направленных связей после функциональной пробы между колебаниями в LF- и HF-диапазонах в дыхании, ритме сердца и периферическом кровотоке, что характеризует свойства адаптационных процессов в сердечно-сосудистой и респираторной системах. Показано, что после физической нагрузки выявлено доминирование направления связи от ритма сердца к дистальному сосудистому руслу в низкочастотном диапазоне, в высокочастотном диапазоне стали сильнее связи в направлении от дыхательных колебаний к кровенаполнению дистального сосудистого русла, а также от дыхательных колебаний к ритму сердца. Анализ направленных связей между кровенаполнением дистального сосудистого русла и дыхательными колебаниями позволил выявить временные запаздывания в связи порядка нескольких секунд, которые могут указывать на сложный характер взаимодействия изучаемых процессов. Иными словами, были приведены факты, позволяющие по-новому взглянуть на процессы взаимодействия кардиоваскулярной и респираторной систем при физической нагрузке.

Выявленные на основе моделирования фазовой динамики закономерности взаимодействия двух систем (сердечно-сосудистой и дыхательной) позволяют взглянуть по-новому на уже имеющиеся данные об их содружественном функционировании и вызывают интерес. Известно, что колебательные процессы в сердечно-сосудистой системе и дыхании активно взаимодействуют друг с другом [89, 160]. При этом потенциальное клиническое значение имеют как особенности кардиореспираторного взаимодействия [92], так и взаимодействие колебательных процессов между отделами сердечно-сосудистой системы [152].

Изучение принципов взаимодействия регуляторных процессов, проявляющихся в виде колебаний ВСР и вариабельностью кровенаполнения дистального сосудистого русла, и их связь с дыханием, имеет важное фундаментальное и прикладное значение. Взаимодействие между подобными колебаниями может быть описано путем определения времени запаздывания и силы направленной связи.

Для оценки связанности между элементами сердечно-сосудистой и дыхательной систем, учитывая их сложность (значительное число взаимодействующих компонентов), нелинейность, распределенный характер, а также наличие во внешних биологических сигналах шумов и искажений различной природы, требуется аккуратный и обоснованный выбор чувствительных методов анализа данных и их параметров. В таких условиях перспективными методами анализа свойств связей могут являться методы, основанные на анализе мгновенных фаз сигналов. Фаза является чувствительной характеристикой сигнала, заметно реагируя на внешнее воздействие, прежде чем существенные изменения отразятся в значениях его амплитуды [142, 162].

Для анализа данных биологической природы широко используются методы диагностики направленной связи с помощью моделирования фазовой динамики, которые были предложены впервые в работе [168], модифицированы и дополнены в работах коллег [167, 170]. В частности, они успешно применялись для анализа сложных сигналов электрических потенциалов головного мозга [144].

Ранее была предпринята попытка изучения интенсивности связи между низкочастотными (LF) колебаниями (с основной частотой около 0,1 Гц) в ритме сердца и периферическом кровотоке, оцененном по сигналу фотоплетизмограммы (ФПГ), на основе оценки времени запаздывания и силы связи по записям биологических сигналов длительностью 10 минут [132]. Было показано, что у здоровых лиц направление связи от ритма сердца к

кровенаполнению дистального сосудистого русла преобладает по быстрдействию относительно связи обратной направленности, однако, вопрос точности оценки интенсивности связи между такими системами в существенной степени требует уточнения. Ранние исследования (в том числе основанные на математическом моделировании) показали, что LF-колебания в ритме сердца обусловлены свойствами барорефлекторной регуляции [164, 114, 80], а в сигнале ФПГ ассоциированы в определенной мере с симпатической регуляцией периферического сосудистого тонуса [89, 113, 163,], а также с собственными миогенными колебаниями сосудистой стенки [138] и колебаниями крови в периферическом сосудистом русле [171]. Учитывая выявленные взаимодействия между контурами регуляции, ответственными за формирование LF-колебаний, у здоровых людей [152], можно предположить, что один колебательный процесс доминирует над другим, или, иными словами, является ведущим и определяющим динамику ведомого.

Позже было проведено отдельное исследование, направленное на выбор значений свободных параметров данных методов для повышения чувствительности и специфичности оценки параметров связи регуляторных процессов в сердечно-сосудистой системе, проявляющихся в формировании LF-колебаний в сигналах ВРС и ФПГ [131]. В ходе такого исследования уточнялись методика и параметры предварительной фильтрации данных, метод введения мгновенной фазы и его параметры, значение приращения времени при моделировании рядов фазы, длительность временных реализаций, допустимых для анализа, методика оценки статистической значимости при диагностике направленной связи (неопубликованные данные). Также было показано, что использование записей биологических сигналов длительностью более 20 минут существенно увеличивает точность оценки свойств связи и уменьшает дисперсию оценок [103]. Это обусловило целесообразность повторения исследования по анализу параметров связи

между LF-колебаниями в сигналах ВРС и ФПГ для уточнения результатов, ранее полученных по коротким временным рядам [132], а также расширения дизайна исследования за счет изучения кардиореспираторных взаимодействий и оценки коллективной динамики процессов вегетативной регуляции при умеренных физических нагрузках.

Результаты данного исследования показывают эффекты во взаимоотношении различных колебаний в ритме сердца, периферическом кровотоке и дыхании у здоровых лиц в покое и после умеренной физической нагрузки, имеющие важное значение для понимания биофизических основ физиологии кровообращения. Значительный вклад колебаний кровенаполнения периферического сосудистого русла в формирование сигнала ФПГ позволяет использовать его для оценки регуляции периферического кровотока [110].

LF-колебания присутствуют в разных процессах сердечно-сосудистой системы: ритме сердца, артериальном давлении, периферическом кровотоке [80, 89, 98, 161, 177]. При этом показана функциональная автономность LF-колебаний в ритме сердца и периферическом кровотоке, оцененном по сигналу ФПГ [175]. Взаимодействие данных регуляторных процессов проявляется тем, что у здоровых людей данные колебания синхронизованы значительную часть времени [152], а при сердечно-сосудистой патологии уровень синхронизации снижается, что имеет потенциальное клиническое значение [152].

Поскольку с физиологической точки зрения обоснованным будет более детальный анализ направленных связей между ритмом сердца и кровенаполнением дистального сосудистого русла в низкочастотном диапазоне (см. выше), а взаимодействие между сердечно-сосудистой системой и дыханием в высокочастотном диапазоне (см. выше), дальнейшее рассмотрение полученных результатов будет происходить согласно этой логике.



При изучении характера взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем показано, что у здоровых лиц в LF-диапазоне до проведения функциональной пробы с нагрузками выявлена двунаправленная значимая связь между ритмом сердца и периферическим кровенаполнением, с преобладанием по силе связи в направлении «ритм сердца → кровенаполнение дистального сосудистого русла» (рисунок 14). После умеренной физической нагрузки связи в обоих направлениях увеличивают свои значения, несколько больше в направлении «ритм сердца → кровенаполнение дистального сосудистого русла», что может свидетельствовать о преобладании вегетативного контроля деятельности сердца над регуляцией сосудистого тонуса в ходе адаптации в нагрузке.

При анализе дыхания и ритма сердца в HF диапазоне до физической нагрузки выявлены значимые связи как в направлении «ритм сердца → дыхательные колебания», так и обратно (рисунок 12). При этом после проведения пробы связи в обоих направлениях становятся сильнее. Связь в направлении «дыхательные колебания → ритм сердца» была сильнее как до функциональной пробы, так и после нее. Наличие такого сложного взаимодействия систем может быть обусловлено как механическим воздействием грудной клетки (при физической нагрузке увеличивается глубина и частота дыхания, в связи с чем увеличивается «присасывающая» функция грудной клетки и нарастает венозный возврат [157]), так центральным механизмом вегетативной регуляции, посредством усиления парасимпатической активности. Ассоциация HF-колебаний в сигналах ВСР с парасимпатическими и дыхательными влияниями сообщалась учеными уже достаточно давно [123].

При изучении сигналов ФПГ и дыхательной волны и в HF-диапазоне (0,14 – 0,4 Гц) в покое выявлена значимая связь в направлении «дыхание → кровенаполнение дистального сосудистого русла» (большая по силе), а также в обратном направлении. HF-колебания кровотока связаны с пассивным

воздействием дыхания [172], что делает выявленную связь физиологически обоснованной. После умеренной физической нагрузки связь не пропадает, однако связи как в направлении «дыхательные колебания → кровенаполнение дистального сосудистого русла», так и обратно становятся сильнее (рисунок 11). Увеличение сил связи в обоих направлениях после физической нагрузки, вероятно, обусловлено усилением воздействия дыхания на вариабельность кровенаполнения дистального сосудистого русла и с улучшением микроциркуляции в условиях физической нагрузки [79]. Анализ направленных связей «кровенаполнение дистального сосудистого русла → дыхательные колебания» позволил выявить временные запаздывания в связи порядка нескольких секунд, которые могут указывать на сложный характер взаимодействия изучаемых процессов.

При анализе функции когерентности было выявлено, что как до пробы с физической нагрузкой, так и после нее сигналы ВСР, ФПГ и дыхательные колебания обладают высокой когерентностью между собой (рисунки 2–6), характеризуются трендом к увеличению своих значений после физической нагрузки, хоть и не характеризуются статистической достоверностью. Такое «поведение» функции когерентности изучаемых биологических сигналов после умеренной физической нагрузки, учитывая наличие направленных связей (см. текст выше), может указывать на несомненное участие центральных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой и респираторной систем в процесс адаптации, подчеркивая при этом возможное единство происхождения колебательных процессов этих регуляторных центров. Немаловажно, что при индивидуальном анализе функции когерентности у каждого исследуемого, были получены результаты, указывающие на высокую вариативность адаптационных процессов у здоровых людей в ходе пробы с физической нагрузкой.

Поскольку в настоящее время существуют литературные данные о том, что оценка состояния микроциркуляторного звена позволяет достаточно

точно оценить изменения, происходящие в более крупных отделах сердечно-сосудистой системы [153], целесообразно предпринять попытку более прицельного изучения механизмов адаптации на уровне микроциркуляции посредством оценки спектральных характеристик сигнала пальцевой фотоплетизмограммы, при этом сделав акцент и на половых различиях, расширив уже полученные результаты.

В ходе диссертационного исследования подробно разобраны процессы адаптации сердечно-сосудистой системы при пассивной смене положения тела (тилт-тест), что также позволит, в перспективе, приблизиться к более полному понятию проблемы диагностики вегетативной дисфункции у здоровых людей до появления осложнений в виде патологии сердечно-сосудистой системы. При спектральном анализе сигнала ФПГ у здоровых людей при пассивной смене положения тела (тилт-тест) были выявлены половые особенности в распределении частотных составляющих сигнала ФПГ. Так, у мужчин были обнаружены признаки (оценивались по уровню LF%) повышенной симпатической активности, относительно женщин, на всех этапах теста. При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное выявлено значимое усиление дыхательных влияний (оценивались по уровню HF%) на составляющие сигнала ФПГ, более выраженное у женщин.

Представленные результаты отражают особенности вклада различных регуляторных процессов в формирование variability периферического кровотока у здоровых людей, связанные с половой принадлежностью. Анализ и изучение данных процессов имеют важное значение для понимания биофизических основ физиологии регионарного кровообращения в части участия в них центральных и локальных механизмов регуляции.

Генез HF-колебаний традиционно связывают с механическим воздействием дыхания на периферический кровоток [89], в то время как LF-колебания присутствуют в разных процессах сердечно-сосудистой системы:

ритме сердца, артериальном давлении и периферическом кровотоке [78]. В ритме сердца и артериальном давлении LF-колебания обусловлены свойствами барорефлекторной регуляции [89, 113], а в аналогичные колебания в ФПГ вносят вклад симпатические модуляции периферического сосудистого тонуса [89, 113], собственные миогенные колебания сосудов микроциркуляторного русла [37] и колебания кровенаполнения дистальных артерий [171]. При этом показана функциональная автономность LF-колебаний в ритме сердца и периферическом кровотоке, оцененном по сигналу ФПГ [175]. Известно влияние гормонального статуса мужчин и женщин в разные периоды жизни на показатели вегетативной регуляции кровообращения, оцененные, прежде всего, по вариабельности ритма сердца [116]. При этом гендерные особенности оценок вегетативного статуса, получаемые при спектральном анализе сигнала ФПГ, не уточнены.

В проведенном исследовании при оценке вклада LF-колебаний в сигнал ФПГ в положении лежа, было выявлено, что у мужчин вклад данных колебаний достоверно преобладает по значениям над показателями у женщин. Однако при переходе в вертикальное положение (и у мужчин, и у женщин) нарастание данного показателя незначительно. В то время как вклад HF-колебаний, характеризующих, прежде всего, механическое воздействие дыхания, возрастает в обеих группах.

Как известно, при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела кровь, под действием силы тяжести, устремляется в нижние отделы и депонируется, преимущественно, в венозном русле нижних конечностей и внутренних органов [181]. Снижение центрального венозного давления приводит к уменьшению кровенаполнения полостей сердца и, как следствие, падению ударного объема крови [81]. Согласно данным литературы, в норме время перераспределения крови составляет около 10–15 секунд [140]. У здоровых людей данные процессы сохраняются в течение 30–60 секунд [156] и впоследствии компенсируются рядом механизмов [144,

174], один из которых увеличение чувствительности каротидных барорецепторов [129]. Уменьшение растяжения и инактивация (разгрузка) барорецепторов приводит к вазоконстрикции сосудов органов брюшной полости [183] и к пассивной эластической отдаче скопившейся крови в нижних конечностях и органах брюшной полости, что частично противодействует потере центрального объема крови [183]. Ослабление воздействия на кардиопульмональные барорецепторы также способствует рефлекторной вазоконстрикции [91]. Снижение артериального давления обычно происходит только во время временного механического дисбаланса начальной гипотензии. После этого систолическое и диастолическое артериальное давление, как правило, немного повышается по сравнению с горизонтальным положением. Несмотря на неизменное или даже повышенное артериальное давление, сохраняется высокая симпатическая активность, что еще раз говорит о важности кардиопульмонального рефлекса [174].

Имеются сведения, что диастолическое артериальное давление коррелирует в большей степени с активностью мышечного симпатического нерва [184] и во время смены положения тела имеет тенденцию к более выраженному увеличению своих значений в сравнении с систолическим артериальным давлением [174]. Помимо этого, также известно о динамической взаимосвязи между фазами дыхания и активностью вегетативной нервной системы: возрастание активности мышечного симпатического нерва в конце выдоха и снижение – в конце вдоха [172] с одновременным нарастанием диастолического давления в эту фазу [157]. Данные взаимосвязи могут быть обусловлены функционально едиными механизмами вегетативного управления респираторной и кардиоваскулярной системами [90, 151].

Как уже было отмечено ранее, HF-колебания связаны с пассивными дыхательными воздействиями на периферическое сосудистое русло [136].

Учитывая, что процесс дыхания в периферическом кровотоке ассоциирован в большей степени с веноулярным руслом, вполне логично ожидать более выраженное нарастание значений HF-колебаний (при повышении диастолического давления) при относительно менее выраженном повышении значений LF-колебаний в процессе адаптации к смене положения тела. Тогда как более высокий вклад LF-колебаний в формирование спектра ФПГ в покое у мужчин, возможно, обусловлен повышенной активностью мышечного симпатического нерва, относительно женщин [135].

При сравнении показателей LF% и HF% у мужчин и женщин в вертикальном положении, были выявлены значимые различия по обоим показателям. Предполагается, что данное явление может быть обусловлено особенностями механизмов гуморальной регуляции и может являться предметом дальнейшего изучения.

Ограничением исследования является относительно небольшая численность групп. Однако полученные результаты достигают необходимого уровня статистической значимости, позволяя признать численность групп как достаточную для достижения цели исследования.

Для более полного понимания вопроса особенностей вегетативного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы были рассмотрены особенности распределения составляющих спектра сигнала ФПГ у здоровых лиц, пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом.

По данным спектрального анализа сигнала ФПГ, у пациентов всех пациентов с патологией сердечно-сосудистой системой были выявлены признаки вегетативной дисфункции в виде увеличения вклада HF% колебаний в 4,73 раза. При этом, LF%-колебания и LF/HF снижают свои значения в 5,92 и в 21,5 раз, соответственно.

Данное наблюдение отражает специфический физиологический феномен, характеризующий сложность и многокомпонентность вегетативной

регуляции сердечно-сосудистой системы, как у здоровых людей, так и у пациентов с патологией системы кровообращения.

Поскольку известно о значительной роли вегетативной дисфункции в патогенезе кардиоваскулярной патологии [34; 106], изучение функций и свойств вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы остается по-прежнему актуально для повышения качества фундаментального знания и их использования в клинической работе [58, 79].

Ввиду современных тенденций, акцентирующих внимание на профилактику заболеваний как на меру снижения смертности от патологии сердечно-сосудистой системы [5], изучение факторов, провоцирующих данную патологию (например, вегетативной дисфункции) особенно актуально. При этом особый интерес представляют изменения структуры и функции сосудистой стенки вследствие вегетативных и гемодинамических нарушений в ходе прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы [95, 176], а также в ходе естественного старения сосудов [34]. так как в настоящее время существуют доказательства, что высокая жесткость артериальной стенки коррелирует с высоким сердечно-сосудистым риском по Фрамингемской шкале [107].

Интерес к данному вопросу подтверждается недавним исследованием американской группы ученых. Среди 8 млн. человек в возрасте от 20 до 60 лет были оценены показатели ВСР по данным, полученным со смарт-часов (сигнал ФПГ) в течение суток [125]. Было показано, что и у мужчин, и у женщин с возрастом снижается мощность спектральных показателей (и LF-колебания, и HF-колебания), причем мощность LF-колебаний у мужчин была значительно выше. Помимо этого, была показана и циркадная зависимость данных показателей: и у мужчин, и у женщин мощность всех показателей была выше в утренние и дневные часы (от 06.00 до 18.00). Однако данное сплошное исследование не отражает особенности вегетативной регуляции

здоровых людей и пациентов с различными патологиями, но дает представление об общих изменениях вегетативной регуляции с возрастом.

Далее, в ходе анализа полученных данных был произведен анализ половой и возрастной изменчивости спектральных характеристик фотоплетизмографической волны. Для оценки половой изменчивости проанализированы спектральные характеристики сигнала фотоплетизмограммы у 185 мужчин и 99 женщин, страдающих патологией системы кровообращения. Было показано, что у мужчин имеет место более значимый вклад высокочастотного компонента в общую мощность спектра (значения HF% выше в 1,9 раз) и менее значимый вклад низкочастотного компонента (значения LF% ниже в 2,2 раза). Далее была произведена оценка возрастной изменчивости показателей спектра фотоплетизмограммы в двух возрастных группах: от 20 до 40 лет (подгруппа «А») и от 40 до 60 лет (подгруппа «Б»). Было показано, что возраст не оказывает существенного влияния на соотношение вкладов колебаний высоких и низких частот ни у здоровых лиц, ни у пациентов.

В ходе исследования был затронут вопрос о возможностях ранней диагностики «сосудистого старения», поскольку в настоящее время данный феномен относят к предикторам кардиоваскулярной патологии [22]. Патогенетические механизмы «возрастного» ремоделирования сосудистой стенки в основном связаны с нарушением функции и структуры эндотелия, повышением проницаемости сосудов [61]. Эти механизмы включают в себя: повреждение эндотелия в результате окислительного стресса, связанного с накоплением анион-радикалов, индуцирующих синтез провоспалительных цитокинов (молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и т.д.), что приводит как к альтерации эндотелиоцитов, так и к подавлению синтеза ими оксида азота (NO), который, в свою очередь, является естественным вазодилататором и оказывает ангиопротективное



действие [21]. Помимо этого, немаловажную роль также играет репликативное старение эндотелиоцитов (лимит Хейфлика) [40] и апоптоз эндотелиоцитов как в результате старения [27, 29, 59], так и в результате гиперпродукции эндотелием NO, активный метаболит которого (пероксинитрит) является проапоптотическим фактором [18]. Поскольку эндотелий сосудов обладает мощным рецепторным аппаратом, способным воспринимать механические (давление крови и скорость кровотока [150]) и химические сигналы (напряжение кислорода, уровни гормонов, медиаторов, метаболитов [62]), нарушение его структуры и функции приводит к угнетению способности отвечать на физиологические стимулы [61].

В настоящее время учеными для определения сосудистой жесткости применяют несколько методик: определение скорости распространения пульсовой волны [139], определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса [111], расчет индекса отражения (RI – reflection index) и индекса ригидности (SI – stiffness index), которые позволяют определить растяжимость артериальной стенки [148].

Поскольку спектральный анализ фотоплетизмограммы позволили выявить вегетативную дисфункцию у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системой, но не продемонстрировал значимых изменений, связанных с возрастом, далее была произведена оценка особенностей вегетативной дисфункции в зависимости от конкретной нозологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аортального стеноза).

У всех пациентов имеется схожая динамика значений спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы. Отмечено, что LF%-колебания у здоровых и пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы снижаются в следующей последовательности: здоровые → пациенты с АС → пациенты с АГ → пациенты с ИБС. А именно: снижение значений в 1,2 раза, 5,5 раз и 17 раз соответственно. Аналогичная динамика наблюдалась и при

анализе значений симпато-вагального индекса: снижение в 7 раз, 19,76 раз и 164 раза, соответственно. Несколько иная ситуация при анализе HF%-колебаний. Повышение значений в последовательности: здоровые → пациенты с АГ → пациенты с АС → пациенты с ИБС. А именно: увеличение значений в 4,5 раза, в 5 раз и в 9 раз, соответственно.

Как уже было отмечено ранее, вклад LF-диапазона в общий спектр колебаний характеризует воздействие большего количества регуляторных звеньев и механизмов в периферическом сосудистом русле, однако не отражает напрямую активность именно управляющих систем. В рамках данной работы в большей степени обсуждению будет подлежать именно этот показатель.

Достаточно давно известно о роли симпато-адреналовой системы в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и АГ [154]. Активация симпато-адреналовой системы приводит к увеличению ЧСС [84], что, в свою очередь, снижает время диастолического наполнения левого желудочка, способствует гипертрофии и ишемии миокарда [143]. Все эти явления неуклонно приводят к нарушению адекватной гемодинамики [112], повреждению эндотелия сосудов, и, следовательно, к увеличению сосудистой жесткости и нарастанию базального тонуса сосудов [176]. При этом, у пациентов с ИБС, изменения сосудистой стенки и барорефлекторной регуляции усугубляются еще и наличием атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, что ускоряет описанные выше процессы [20]. Увеличение показателя HF%, скорее всего, имеет реципрокный характер.

В отличие от пациентов с АГ и ИБС, пациенты с декомпенсированным аортальным стенозом имеют свои особенности. А именно: выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка не способна обеспечивать адекватный сердечный выброс [83], что также сопровождается компенсаторным увеличением ЧСС и снижением времени диастолического наполнения левого желудочка, обеспечивая тем самым еще более низкую

фракцию выброса [119]. Ввиду этого, в дистальном сосудистом русле нарастает сосудистое сопротивление, приводящее к вазоконстрикции и снижению перфузии тканей [137].

Для определения возможности практического применения спектрального анализа сигналов ФПГ в качестве скринингового метода диагностики сердечно-сосудистой патологии был проведен ROC-анализ. В ходе данного анализа у пациентов с артериальной гипертензией для показателя LF% выявлены чувствительность 64%, специфичность 74% (AUC – 0,76); для HF% – чувствительность 66%, специфичность 68% (AUC – 0,68); для LF/HF – чувствительность 87%, специфичность 58% (AUC – 0,77). По результатам ROC-анализа у пациентов с ИБС для показателя LF% чувствительность составила 87%, специфичность 80% (AUC – 0,88); для HF% – чувствительность 82%, специфичность 68% (AUC – 0,76); для LF/HF – чувствительность 71%, специфичность 74% (AUC – 0,80). При ROC-анализе у пациентов с аортальным стенозом получены следующие данные: для LF% – чувствительность 69%, специфичность 48% (AUC – 0,56); для HF% – чувствительность 92%, специфичность 68% (AUC – 0,78); для LF/HF – чувствительность 92%, специфичность 55% (AUC – 0,65).

Помимо этого, немаловажным является тот факт, что спектральный анализ, являясь достаточно чувствительным и специфичным методом, позволяет довольно четко и быстро судить о наличии или отсутствии вегетативной дисфункции, влияющей на развитие патологии системы кровообращения. Данное наблюдение очередной раз подтверждает возможность практического применения методики для задач скрининга заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ограничением исследования является относительно небольшая численность некоторых групп. Однако полученные результаты достигают необходимого уровня статистической значимости, позволяя признать численность групп как достаточную для достижения цели исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Адаптационные механизмы сердечно-сосудистой и дыхательной систем при умеренной физической нагрузке (проба Мартине-Кушелевского) у здоровых лиц проявляются в виде увеличения силы двунаправленных динамических взаимосвязей между ритмом сердца, дыханием и кровенаполнением дистального сосудистого русла.

2. Спектральный анализ сигнала фотоплетизмограммы позволил выявить, что мужской пол ассоциирован с повышенными симпатическими (LF% выше в 3,7 раз) и сниженными дыхательными влияниями (HF% ниже в 1,3 раза) на вариабельность кровенаполнения дистального сосудистого русла, относительно женщин, при этом возрастные различия выявлены не были.

3. Половые различия сохраняются в процессе адаптации на этапах тилт-теста, несмотря на увеличение вклада симпатической низкочастотной составляющей в общую спектральную мощность фотоплетизмограммы у мужчин в 1,4 раза и у женщин в 5,2 раза, при этом возраст не оказывает значимого влияния на динамику показателей спектра.

4. У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы выявлены изменения механизмов вегетативной регуляции в виде более высокого вклада высокочастотных колебаний (HF% выше в 4,73 раза), сниженного вклада низкочастотных колебаний и снижения симпатовагального индекса (LF% и LF/HF ниже 5,92 и 21,5 раз, соответственно). При этом возраст не оказывает значимого влияния на динамику показателей спектра ни у здоровых, ни у пациентов.

5. Анализ спектральных показателей фотоплетизмограммы показал, что у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом имеется нарушение механизмов вегетативной регуляции в виде снижения LF%-колебаний в 5,5, 17 и 1,2

раза, соответственно; увеличение вклада HF%-колебаний в 4,5, 9 и 5 раз, соответственно.

6. Спектральные оценки сигнала фотоплетизмограммы обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности и могут применяться для доклинического скрининга статуса здоровья населения в части выявления признаков вегетативной дисфункции кровообращения, характерных для пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В ходе проведения профилактических медицинских осмотров рекомендуется применять методику спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы у здоровых лиц, вне зависимости от пола и возраста, с целью определения состояния адаптационных резервов организма в ходе проб Мартине-Кушелевского, а также пассивной ортостатической пробы (пассивный титл-тест).

2. Проведение спектрального анализа сигнала фотоплетизмограммы целесообразно применять в системе профилактических мероприятий сердечно-сосудистых заболеваний для выявления характерных признаков вегетативной дисфункции.

3. При обнаружении вегетативной дисфункции (снижении значений показателей LF%, LF/HF и повышении значения показателя HF%) рекомендуется комплексное обследование пациента для своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе доклинических проявлений артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и аортального стеноза, и снижения риска неблагоприятных событий.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В настоящее время практическое здравоохранение акцентирует внимание на профилактику и раннее выявление заболеваний. Учитывая это, целесообразно разрабатывать и внедрять новые методики, позволяющие на доклиническом этапе выявлять заболевания сердечно-сосудистой системы. Непосредственное применение биофизических методов записи и обработки биологических сигналов (в том числе и спектрального анализа сигнала фтоплетизмограммы) перспективно в данном контексте. Целесообразно расширение групп изучаемых патологий, которых можно детектировать посредством спектрального анализа фтоплетизмограммы как для раннего выявления заболеваний, так и для контроля качества проводимой терапии, а также дальнейшее совершенствование подходов в обработке сигналов и возможное сокращение времени записи сигналов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АС – аортальный стеноз  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время  
ВНС – вегетативная нервная система  
ВСР – вариабельность сердечного ритма  
ВЭМ – велоэргометрия  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИММ – индекс массы миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
КАГ – коронароангиография  
КИГ - кардиоинтервалограмма  
КДО – конечно-диастолический объем  
КДР – конечно-диастолический размер  
КСО – конечно-систолический объем  
КСР – конечно-систолический размер  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОИМ – острый инфаркт миокарда

САД – систолическое артериальное давление  
САС – симпато-адреналовая система  
СД – сахарный диабет  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ФН – физическая нагрузка  
ФПГ – фотоплетизмограмма  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография  
HF – высокочастотный диапазон  
LF – низкочастотный диапазон  
LF/HF – симпато-вагальный индекс  
VLF – очень низкочастотный диапазон  
ULF – сверхнизкочастотный диапазон



**БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ**

1. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Ч. 1 / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. 2002. № 24. С. 65.
2. Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно-сосудистой системы в норме и условиях патологии / В.Н. Швалев, В.П. Реутов, А.Н. Рогоза [и др.] // Морфологические ведомости. 2012. № 3. С. 6-11.
3. Анализ фазовых взаимосвязей между колебательными процессами в сердечно-сосудистой системе человека / А.В. Танканаг, А.А. Гриневич, И.В. Тихонова, Н.К. Чемерис // Биофизика. 2020.Т. 65, № 1.С. 184-189.
4. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций / П.К. Анохин. М: Наука, 1973. С. 5-61.
5. Ассоциации артериального давления и частоты сердечных сокращений и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин в российской популяции 25-64 лет. / С.А. Шальнова, В.А. Куценко, А.В. Капустина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, №5. С. 759-769.
6. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине // Физиология человека. 2002. Т. 28, № 2. С. 70-82.
7. Баевский Р.М, Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2001. № 3. С.295.
8. Баевский Р.М, Нидеккер И.Г. Спектральный анализ функции сердечного автоматизма // Статистическая электрофизиология. Часть 1. Вильнюс,1968. С. 49-55.

9. Баевский Р.М, Смирнова Т.М. Применение вариационной пульсометрии в оценке суточной динамики сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца и функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 1978. № 4. С. 44-50.

10. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма в космической медицине // В сб.: Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов. Ижевск, 2016. С.15-19.

11. Баевский Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. М.: Наука, 1984. 221 с.

12. Биянов А.Н, Софронова Л.В., Зубов Е.В. Кардиоритмография как метод формирования групп риска по развитию артериальной гипертензии у подростков // Современные технологии в медицине, 2013. Т. 5, № 1. С. 110-112.

13. Вегетативная регуляция сердечной деятельности у пациентов с нейрорефлекторными синкопальными состояниями / О.В. Гребенюк, Т.В. Казенных, В.М. Алифирова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 5(68). С. 60-64.

14. Взаимодействие 0,1 Гц–колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла / А.Р. Киселев, В.С. Хорев, В.И. Гриднев [и др.] // Физиология человека. 2012. Т. 38, № 3. С.92-99.

15. Взаимодействие низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального артериального русла на фоне применения метопролола у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А.Р. Киселев, В.С. Хорев, В.А. Шварц [и др.] // Креативная кардиология. 2017. Т. 11, № 4. С. 315–25.

16. Гендерные различия функции проводящей системы сердца в условиях велоэргометрии у подростков с различными типами организации электроэнцефалограммы / Н.А. Ярыгина, Л.В. Поскотинова, Е.А. Соснина, В.В. Морозова // Вестник клинической нейрофизиологии. 2016. № 5. С. 34-35.

17. Горшенков А.А., Кликушин Ю.Н. Некоторые закономерности идентификационных измерений спектров сигналов // Журнал радиоэлектроники. 2011. № 2.

18. Горшунова Н.К., Шевченко Ю.Ф. Патогенетическое значение маркеров субклинического воспаления и апоптоза при эссенциальной артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 1. С. 47-52.

19. Гриневич А.А., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Исследование зависимости спектров сердечного ритма человека от контролируемой частоты дыхания // Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т. 8, № 2. С. 537-552.

20. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца при различных сроках физической реабилитации / О.А. Иванова, С.Г. Куклин, О.Г. Ivanova, V.E. Oshirov // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 105, № 6. С. 49-51.

21. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: Геотар-Мед, 2011. 369 с.

22. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, №5. С. 74-82.

23. Дробинская А.О. Анатомия и физиология человека: учебник / 2-е изд., пер. и доп. М.: Юрайт, 2016. 414 с.
24. Дудникова Е.А., Герасименко М.В. Временные соотношения элементов ЭКГ и частоты сердечных сокращений человека в покое // В мире научных открытий. 2016. Т. 3, № 75. С. 101-113.
25. Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Механизмы взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106, № 2. С. 189-204.
26. Зильбернагель С., Деспопулос А. Наглядная физиология // пер. с англ. 2-е изд, перераб и доп. М.: Лаборатория знаний, 2019. 424 с.
27. Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и центральное систолическое артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии // Наука и образование в современном мире. 2015. Т. 8, № 8. С. 9-14.
28. Информационно-статистический анализ variability сердечного ритма в оценке функционального состояния вегетативной нервной системы человека / А.В. Иляхинский, П.А. Пахомов, М.А. Ануфриев [и др.] // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 3. С. 67-72.
29. Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией // Евразийский кардиологический журнал. 2019. № 4. С. 86-96.
30. Капелько В.И. Физиология сердца и сосудистой системы: физиология сердца // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. 2017. № S1. С. 78-86.

31. Киселева Н.В., Марцевич С.Ю. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее (I часть). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14, №2. С. 80-87.
32. Кислухина Е.В., Кислухин В.В. Стохастический анализ аритмии сердечных сокращений и вариаций периферической перфузии (ПП), измеряемой лазер-доплером (ЛДФ) // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 4. С. 74-6.
33. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. 2013. №4. С. 52-63.
34. Концепция раннего сосудистого старения / Н.В. Бурко, И.В. Авдеева, В.Э. Олейников, С.А. Бойцов // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, №5. С.742-749.
35. Королев С.А., Сорокина Л.В. Индивидуально-типологические особенности вегетативной регуляции у военнослужащих в стрессовых ситуациях // Перспективы науки. 2014. Т. 58, № 7. С. 7-9.
36. Космическая кардиология / В.В. Парин, Р.М. Баевский, Ю.Н. Волков, О.Г. Газенко. Л.: Медицина, 1967. – 206 с.
37. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, №1. С. 83-99.
38. Кузнецов А.А. Структурно-частотный анализ ритмограмм больных людей // Измерительная техника. 2014. № 4. С. 46-51.
39. Курьянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований // Астрахань: Астраханский ун-т, 2008. 139 с.

40. Малыгина Н.А. Старение клеток и возрастзависимые заболевания // Клиническая геронтология. 2014. Т. 20, № 3-4. С. 30-34.

41. Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. Использование спектральных показателей variability ритма сердца в диагностике вегетативных нарушений у больных с нейрогенными обмороками: методические рекомендации по использованию медицинской технологии // Новокузнецк, 2014. 29 с.

42. Медленная динамика степени синхронизованности контуров вегетативной регуляции ритма сердечно-сосудистой системы / В.В. Сказкина, Е.И. Боровкова, Д.Д. Кульминский [и др.] // Информационно-управляющие системы. 2017. № 6 . С. 123-131.

43. Механизмы парасимпатических влияний на сердце в развитии противоишемического эффекта дистантного кондиционирования миокарда / А.Г. Мрочек, А.Г. Булгак, М.В. Басалай [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. 2014. № 1. С. 81-88.

44. Михайлова, Л.А., Мальцева Е.А. Гемодинамические показатели здоровых лиц юношеского возраста с различным типом вегетативной реактивности // Сибирское медицинское обозрение. 2012. Т. 1, №73. С. 46-50.

45. Морфофункциональные и психофизиологические особенности адаптации школьников к учебной деятельности / Д.З. Шибкова, П.А. Байгужин, М.В. Семенова, А.А. Шибков. Челябинск: «Южно-Уральский гос. гуман. пед.университет», 2016. 380 с.

46. Морфофункциональные исследования нейрогенной природы заболеваний сердечно-сосудистой системы / В.Н. Швалев, В.П. Реутов, А.Н. Рогоза [и др.] // Морфологические ведомости. 2014. № 1. С. 6-19.

47. Нелинейный анализ variability сердечного ритма с использованием графиков Пуанкаре / Л.А. Манило, П.Ю. Тимофеева, Б.Э. Алексеев, А.П. Немирко // Биотехносфера. 2019. Т. 6, № 64. С. 33-36.

48. Нормальная физиология: учебник; изд. 2-е. испр. и доп. / Р.С. Орлов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 832 с.

49. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 (ред. от 13.07.2012 г.).

50. Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2012 г. № 1011н.

51. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н.

52. Оценка симпатической иннервации сердца и бета-адренореактивности у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения аритмии / Е.В. Борисова, И.В. Кистенева, Р.Е. Баталов [и др.] // Вестник аритмологии. 2018. № 91. С. 40-43.

53. Парин В.В., Баевский. Р.М. Введение в медицинскую кибернетику М.: Медицина, 1966. 220 с.

54. Резонансно-подобное взаимодействие колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека при контролируемом дыхании / Г.В.Красников, Г.М. Пискунова, А.В. Танканаг А.В. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 15-17.

55. Розенштраух Л.В. Физиология сердца и сосудистой системы: электрофизиология сердца // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. 2017. № S1. С. 68-77.

56. Симонян М.А., Посненкова О.М., Киселев А.Р. Возможности фотоплетизмографии как метода скрининга патологии сердечно-сосудистой системы // Кардио-ИТ. 2020. Т. 7, №1. С.е0102.

57. Симпатическая иннервация сердца у пациентов с артериальной гипертонией и персистирующей фибрилляцией предсердий до и после радиочастотной аблации / И.В. Кистенева, Р.Е. Баталов, С.В. Попов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2015. Т. 30, № 1. С. 36-39.

58. Сосиновская Е.В., Черкасов Н.С., Цоцонава Ж.М. Актуальность применения метода изучения variability сердечного ритма у детей // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т.8, № 3. С. 31-35.

59. Сосудистый возраст как предиктор нарушений здоровья у работников электровозостроительного предприятия / Е.П. Конторович, Н.В. Дроботя, Ю.Ю. Горблянский, Э.Ш. Гусейнова // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 3. С. 22-26.

60. Спектральный анализ сердечного ритма велосипедистов в возрастном аспекте по показателям variability сердечного ритма / А.В. Шаханова, С.С. Гречишкина, Т.В. Чельшкова [и др.] // Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2020. Т. 4, №34. С. 164-173.

61. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т.11, №4. С. 93-100.

62. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия / И.В. Бабушкина, А.С. Сергеева, Ю.И. Пивоваров [и др.] // Кардиология. 2015. Т. 2. С. 82-86

63. Таджибаева Д.Р., Сулаймонова Д.Р. Физиология сердца и изменения сердечного ритма при физической нагрузке // Теория и практика современной науки. 2020. Т. 6, №60. С. 344-347.



64. Усынин А.Ф., Столяров В.В., Болдуев В.А. Морфометрическое исследование различных отделов проводящей системы сердца при острой коронарной недостаточности и инфаркте миокарда // Вестник СурГУ. Медицина. 2015. Т. 3, № 25. С. 31-35.

65. Физиология: учебник для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия»; 6-е издание, испр. и доп. / Н.А. Барбараш, М.Д. Берг, Н.Р. Григорьев [и др.]; под ред. В. М. Смирнова, Д. С. Свешникова, А. Е. Умрюхина. М.: Издательство "Медицинское информационное агентство", 2019. 520 с.

66. Филатова О.В. Физиология сердечно-сосудистой системы / Барнаул: Алтайский гос. ун-т, 2013. 194 с.

67. Формирование респираторно зависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания / М.Й. Тюрина, Г.В. Красников, А.В. Танканаг [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. Т. 10, № 3. С. 31-37.

68. Холл Д.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу; 2-е, испр. и доп. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.

69. Шутов А.Б., Мацканюк А.А., Корней К.В. Определение факторных влияний центров вегетативной нервной системы в управлении ритмом сердца при выполнении ортостатической пробы // Инновационная наука. 2021. № 3. С. 141-151.

70. Якимов В.Н., Машков А.В. Цифровой спектральный анализ на основе знакового оценивания корреляционной функции и косинус-преобразования корреляционного окна // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. 2015. Т. 58, № 8. С. 606-613.

71. A Close Examination of the Use of Systolic Time Intervals in the Calculation of Impedance Derived Cardiac Autonomic Balance and Regulation / C.R. Wiley, V. Pourmand, J.F. Thayer, D.P. Williams // *Front Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 625276.
72. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers / A.R. Kiselev, S.A. Mironov, A.S. Karavaev [et al.] // *Physiol. Meas.* 2016. V. 37, N. 4. P.580-595.
73. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health / J.F. Thayer, F. Ahs, M. Fredrikson [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* 2012. V. 36, N 2. P. 747-56.
74. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care / D. Castaneda, A. Esparza, M. Ghamari [et al.] // *Int J Biosens Bioelectron.* 2018. Vol. 4. № 4. P. 195-202.
75. Abellán-Aynés O., Manonelles P., Alacid F. Cardiac Parasympathetic Withdrawal and Sympathetic Activity: Effect of Heat Exposure on Heart Rate Variability // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. V. 18, N 11. P. 5934.
76. Accuracy of subject-specific prediction of end-systolic time in MRI across a range of RR intervals / C. Meyer, J. Felblinger, P.A. Vuissoz, L. Bonnemains // *PLoS One.* 2017. V. 12, N 6. P. e0179011.
77. Advances in photoplethysmography signal analysis for biomedical applications / L. Jermana, I.D. Moraes, X. Matheus [et al.] // *Sensors.* 2018. Vol. 18. P. 1894.
78. An improved method to evaluate heart rate variability based on time-variant cardiorespiratory relation / B. Liu, S. Yan, X. Wang [et al.] // *J Appl Physiol (1985).* 2019. V. 127, N 2. P. 320-327.

79. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing / G.V. Krasnikov, M.Y. Tyurina, A.V. Tankanag [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013. V. 185, № 3. P. 562–570.
80. Ang R., Marina N. Low-Frequency Oscillations in Cardiac Sympathetic Neuronal Activity // *Front Physiol.* 2020. V. 11. P. 236.
81. Arterial baroreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity at rest and during stress / A.V. Incognito, S.G. Duplea, J.B. Lee [et al.] // *J Physiol.* 2019 V. 597, N 18. P. 4729-4741.
82. Assessment of Baroreflex Sensitivity Using Time-Frequency Analysis during Postural Change and Hypercapnia / A. Kazimierska, M.M. Placek, A. Uryga [et al.] // *Comput Math Methods Med.* 2019. P. 4875231.
83. Assessment of left ventricular function with tissue Doppler echocardiography and of B-type natriuretic peptide levels in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / I.O. Yüksel, S. Arslan, G. Cagirci [et al.] // *Rev Port Cardiol.* 2017. V. 36, N 5. P. 377-383.
84. Association of resting heart rate and its change with incident cardiovascular events in the middle-aged and older Chinese / J. Tian, Y. Yuan, M. Shen [et al.] // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 6556.
85. Attarpour, A. Ward J., Chen J.J. Vascular origins of low-frequency oscillations in the cerebrospinal fluid signal in resting-state fMRI: Interpretation using photoplethysmography // *Hum Brain Mapp.* 2021. V. 42, N 8. P. 2606-2622.
86. Autonomic control of cardiorespiratory coupling in healthy subjects under moderate physical exercises / A.R. Kiselev, E.I. Borovkova, M.A. Simonyan [et al.] // *Russian Open Medical Journal.* 2019. Vol. 8. P. e0403.
87. Barman S.M., Yates B.J. Deciphering the Neural Control of Sympathetic Nerve Activity: Status Report and Directions for Future Research // *Frontiers in Neuroscience.* 2017. V. 11.

88. Bergersen T.K., Skytjoti M., Elstad M. Cold-induced sympathetic tone modifies the impact of endothelium-dependent vasodilation in the finger pulp // *Auton Neurosci*. 2017. V. 203. P. 97-102.
89. Buchner T. A quantitative model of relation between respiratory-related blood pressure fluctuations and the respiratory sinus arrhythmia // *Med Biol Eng Comput*. 2019 V. 57, N 5. P. 1069-1078.
90. Cardiac vagal preganglionic neurones: An update / A.V Gourine, A. Machhada, S. Trapp, K.M. Spyer // *Auton Neurosci*. 2016. V. 199. P. 24-8.
91. Cardio-postural interactions and muscle-pump baroreflex are severely impacted by 60-day bedrest immobilization / D. Xu, M.F. Tremblay, A.K. Verma [et al.] // *Sci Rep*. 2020. V. 10, N 1. P. 12042.
92. Cardiorespiratory coupling in health and disease. / A.J. 3rd Garcia, J.E. Koschnitzky, T. Dashevskiy [et al.] // *AutonNeurosci*. 2013. Vol.175. № 1-2. P.26-37.
93. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control / T.S. Moreira, A.C. Takakura, R.S. Damasceno [et al.] // *Braz J Med Biol Res*. 2011. V. 44, N 9. P. 883-9.
94. Changes in Heart Rate Variability During Heartfulness Meditation: A Power Spectral Analysis Including the Residual Spectrum / A. Léonard, S. Clément, C.D. Kuo, M. Manto // *Front Cardiovasc Med*. 2019. V. 6. P. 62.
95. Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Importance of local hemodynamic conditions in the atherosclerotic effect of increased heart rate // *J Am Coll Cardiol*. 2011. V. 57, N 21. P. 2206.
96. Cheshire W.P., Goldstein D.S. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine // *Clin Auton Res*. 2019. Vol.29, №2. P.215-230.
97. Comparison of pulse wave velocity derived from accelerometer and reflective photo-plethysmography signals placed at the carotid and femoral artery / J. Muehlsteff, E. Bresch, L. Schmitt [et al.] // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016. P. 6481-6484.

98. CORP: Standardizing methodology for assessing spontaneous baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans / S.W. Holwerda, J.R. Carter, H. Yang [et al. ] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021. V. 320, N 2. P. H762-H771.

99. Correlation of skin temperature and blood flow oscillations / A.A. Sagaidachnyi, D.A. Usanov, A.V. Skripal [et al.] // Proc. SPIE 8337, Saratov Fall Meeting 2011: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XIII. 2012. P.83370A1.

100. Correlations Between Cardiovascular Autonomic Control Indices During the Two-hour Immobilization Test in Healthy Subjects / A.R. Kiselev, V.A. Shvartz, A.S. Karavaev [et al.] // Open Cardiovasc Med J. 2016. V. 10. P. 35-43.

101. Cramer L., Hettiarachchi I.T., Hanoun S. Effects of Dynamic Resilience on the Reactivity of Vagally Mediated Heart Rate Variability // Front Psychol. 2021. Vol.11. P.579210.

102. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability // Handb Clin Neurol. 2013. V. 117. P. 379-93.

103. Diagnostics of directional coupling between blood circulation regulation loops using analysis of time series of mathematical model of human cardiovascular system / V.S. Khorev, Yu.M. Ishbulatov, E.E. Lapsheva [et al.] // Informatsionno-Upravliaiushchie Sistemy. 2018. №1. P. 42-48.

104. Effect of sympathetic nerve blockade on low-frequency oscillations of forearm and leg skin blood flow in healthy humans / G.J. Hodges, M.M. Mallette, Z.T. Martin, A.T. Del Pozzi // Microcirculation. 2017. V. 24, N 7.

105. Efficacy of Electrical Baroreflex Activation Is Independent of Peripheral Chemoreceptor Modulation / K. Heusser, A. Thöne, A. Lipp [et al.] // Hypertension. 2020. V. 75, N 1. P. 257-264.

106. Elevated resting heart rate as a predictor of inflammation and cardiovascular risk in healthy obese individuals / F. Al-Rashed, S. Sindhu, A. Al Madhoun [et al.] // *Sci Rep*. 2021. V. 11, N 1. P. 13883.
107. Estimating Blood Pressure from the Photoplethysmogram Signal and Demographic Features Using Machine Learning Techniques / M.H. Chowdhury, M.N.I. Shuzan, M.E.H. Chowdhury [et al.] // *Sensors (Basel)*. 2020. V. 20, N 11. P. 3127.
108. Estimation of delay times in coupling between autonomic regulatory loops of human heart rate and blood flow using phase dynamics analysis / V.S. Khorev, A.S. Karavaev, E.E. Lapsheva [et al.] // *The Open Hypertension Journal*. 2017. Vol. 9. P. 16-22.
109. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system / A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, M.D. Prokhorov [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012. V. 17, N 3. P. 204-13.
110. Evaluation of biases in remote photoplethysmography methods / A. Dasari, S.K.A. Prakash, L.A. Jeni, C.S. Tucker // *NPJ Digit Med*. 2021. V. 4, N1. P. 91.
111. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) / K.Shirai, J. Utino, A. Saiki [et al.] // *Curr Hypertens Rev*. 2013. № 1. P. 66-75.
112. Ferrari R., Fox K. Heart rate reduction in coronary artery disease and heart failure // *Nat. Rev. Cardiol*. 2016. Vol. 13. P. 493.
113. Fingertip photoplethysmographic waveform variability and systemic vascular resistance in intensive care unit patients / P.M Middleton, G.SH Chan, E. Steel, [et al.] // *Med. Biol. Eng. Comput*. 2011. Vol. 49. P. 859-866.
114. Fisher J.P., Young C.N., Fadel P.J. Autonomic adjustments to exercise in humans // *Compr Physiol*. 2015. V. 5, N 2. P. 475-512.

115. Functional selectivity of cardiac preganglionic sympathetic neurones in the rabbit heart / R.A. Chauhan, J. Coote, E. Allen [et al.] // *Int J Cardiol.* 2018. V. 264. P. 70-78.
116. Gender differences of heart rate variability in healthy volunteers / S. Saleem, M.M. Hussain, S.M. Majeed [et al.] // *J Pak Med Assoc.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 422-5.
117. Glass D.S., Jin X., Riedel-Kruse I.H. Nonlinear delay differential equations and their application to modeling biological network motifs // *Nat Commun.* 2021. V. 12, N. 1. P. 1788.
118. Grassi G., Mark A., Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension // *Circ Res.* 2015. V. 116, №6. P. 976-990.
119. Grotle A.K., Macefield V.G., Farquhar W.B. Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease // *Auton Neurosci.* 2020. V. 228. P. 102698.
120. Hanna P., Ardell L.J., Shivkumar-Kalyanam K. Cardiac Neuroanatomy for the Cardiac Electrophysiologist // *J Atr Fibrillation.* 2020. V. 13, N 1. P. 2407.
121. Heart Rate Asymmetry Analysis During Head-Up Tilt Test in Healthy Men / R. Pawłowski, K. Buszko, J.L. Newton [et al.] // *Front Physiol.* 2021. V. 2. P. 657902.
122. Heart Rate Variability (HRV) and Pulse Rate Variability (PRV) for the Assessment of Autonomic Responses / E. Mejía-Mejía, K. Budidha, T. Y. Abay // *Frontiers in Physiology.* 2020. V. 11.
123. Heart Rate Variability Duration: Expanding the Ability of Wearable Technology to Improve Outpatient Monitoring? / D.C. Sheridan, K.N. Domingo, R. Dehart, S.D. Baker // *Front Psychiatry.* 2021. V. 12. P. 682553.
124. Heart rate variability today / B. Xhyheri, O. Manfrini, M. Mazzolini [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* 2012. V. 55, N 3. P. 321-31.

125. Heart rate variability with photoplethysmography in 8 million individuals: a cross-sectional study / A. Natarajan, A. Pantelopoulos, Emir-Farinas [et al.] // *The Lancet Digital Health*. 2020. Vol. 2, № 12. P. e650–e657.
126. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine / B.W. Johnston, R. Barrett-Jolley, A. Krige, I.D. Welters // *J Intensive Care Soc*. 2020. V. 2. P. 148-157.
127. Heath R. Detecting Nonlinearity and Edge-of-Chaos Phenomena in Ordinal Data // *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci*. 2015. V. 19, N 3. P. 229-48.
128. High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling / R.S. Stephenson, A. Atkinson, P. Kottas [et al.] // *Sci Rep*. 2017. V. 7, N 1. P. 7188.
129. Hinghofer-Szalkay H. Gravity, the hydrostatic indifference concept and the cardiovascular system // *Eur J Appl Physiol*. 2011. V. 111, N 2. P. 163-74.
130. Identifying the pulsed neuron networks' structures by a nonlinear Granger causality method / M.J. Zhu, C.Y. Dong, X.Y. Chen [et al.] // *BMC Neurosci*. 2020. V. 21, N 1. P. 7.
131. Influence of nonlinear amplitude dynamics on estimated delay time of coupling between self-oscillatory systems / E.V. Sidak, D.A. Smirnov, G.V. Osipov [et al.] // *Technical Physics Letters*. 2016. Vol. 42, №. 3. P. 287-290.
132. Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability / A.R. Kiselev, V.S. Khorev, V.I. Gridnev [et al.]. // *Hum Physiol*. 2012. Vol. 38, № 3. P. 303-309.
133. Introduction to Focus Issue: nonlinear and stochastic physics in biology / S. Bahar, A.B. Neiman, P. Jung [et al.] // *Chaos*. 2011. V. 21, N 4. P. 047501.



134. Is Heart Rate a Confounding Factor for Photoplethysmography Markers? A Systematic Review / R.L. Lazim, A. Aminuddin, K. Chellappan [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17. P. 259.
135. Joyner M.J., Wallin B.G., Charkoudian N. Sex differences and blood pressure regulation in humans // *Exp Physiol*. 2016. V. 101, N 3. P. 349-55.
136. Kiselev A.R., Karavaev A.S. The intensity of oscillations of the photoplethysmographic waveform variability at frequencies 0.04–0.4 Hz is effective marker of hypertension and coronary artery disease in males // *Blood Pressure*. 2020. Vol. 29, N 1. P. 55-62.
137. Krohova J., Faes L., Czippelova B. Multiscale Information Decomposition Dissects Control Mechanisms of Heart Rate Variability at Rest and During Physiological Stress // *Entropy (Basel)*. 2019. V. 21, N 5. P. 526.
138. Krupatkin A.I. Blood flow oscillations – new diagnostic language in microvascular research // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2014. Vol. 13, N 1. P. 83-99.
139. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk // *J Hypertens*. 2012. P. 3-8.
140. Lei L.Y., Chew D.S., Raj S.R. Differential diagnosis of orthostatic hypotension // *Auton Neurosci*. 2020. V. 228. P. 102713.
141. Li K., Heinz R., Ziemssen T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters // *Front Neurol*. 2019. V. 10. P. 545.
142. Li Q., Lin R.-C. A New Approach for Chaotic Time Series Prediction Using Recurrent Neural Network // *Mathematical Problems in Engineering*. 2016. P. 1-9.
143. Liao F., Burns S., Jan Y.K. Skin blood flow dynamics and its role in pressure ulcers // *J Tissue Viability*. 2013. V. 22, N 2. P. 25-36.
144. Lind-Holst M., Cotter J. D., Helge J. W. Cerebral autoregulation dynamics in endurance-trained individuals // *J. Appl. Physiol*. 2011. V.110. P.1327-1333.

145. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia / A.R. Kiselev, E.I. Borovkova, V.A. Shvartz [et al.] // *Scientific Reports*. 2020. V.10. P. 2118.
146. Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test / Y.M. Ishbulatov, A.S. Karavaev, A.R. Kiselev [et al.] // *Sci Rep*. 2020. V. 10, N 1. P. 16525.
147. Maturation of the Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children and Adolescents / L.M. Hartevelde, I. Nederend, A.D.J. Ten Harkel [et al.] // *J Am Heart Assoc*. 2021. V. 10, N 4. P. e017405.
148. Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels / J.P. Mynard, A. Kondiboyina, R. Kowalski [et al.] // *Front Physiol*. 2020. V. 11. P. 1085.
149. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar / Z. Ungvari, S. Tarantini, F. Sorond [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2020. V. 75, N 8. P. 931-941.
150. Medical and Revascularization Management of Stable Ischemic Heart Disease: An Overview / Q. Radaideh, N.W. Shamma, G.E. Daher, R.J. Rachwan // *Int J Angiol*. 2021. V. 30, N 1. P. 83-90.
151. Menuet C., Connelly A.A., Bassi J.K. PreBötzing complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate // *Elife*. 2020. V. 9. P. e57288.
152. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability / A.R. Kiselev, A.S. Karavaev, V.I. Gridnev [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. 2016. Vol. 5. P. e0101.
153. Microvascular inflammation in atherosclerosis / L., Vitiello, I., Spoletini, S., Gorini, [et al.] // *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014. Vol. 3. P. 1-7.

154. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure / A.S. Karavaev, Yu.M. Ishbulatov, V.I. Ponomarenko [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension: JASH* 10 3. 2016. P. 235-43.

155. Nitzan M., Nitzan I., Arieli Y. The Various Oximetric Techniques Used for the Evaluation of Blood Oxygenation // *Sensors (Basel)*. 2020. V. 20, N 17. P. 4844.

156. Noninvasive beat-to-beat finger arterial pressure monitoring during orthostasis: a comprehensive review of normal and abnormal responses at different ages / V.K. van Wijnen, C. Finucane, M.P.M. Harms [et al.] // *J Intern Med*. 2017. V. 282, N 6. P. 468-483.

157. Non-invasive detection of hypovolemia or fluid responsiveness in spontaneously breathing subjects / E. Zöllei, V. Bertalan, A. Németh [et al.] // *BMC Anesthesiol*. 2013. V. 13, N 1. P. 40.

158. Novel photoplethysmography cardiovascular assessments in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a pilot study / N.D. McKay, B. Griffiths, C. Di. Maria [et al.] // *Rheumatology*. 2014. Vol. 53. P. 1855-1863.

159. Nurses' and patients' experiences and preferences of the ankle-brachial pressure index and multi-site photoplethysmography for the diagnosis of peripheral arterial disease: A qualitative study / J. Scott, J. Lecouturier, N. Rousseau [et al.] // *PLoS One*. 2019. V. 14, N 11. P. e0224546

160. On the difference of cardiorespiratory synchronisation and coordination / H. Krause, J.F. Kraemer, T. Penzel [et al.] // *Chaos*. 2017. Vol. 27, № 9. P. 093933.

161. Paced Breathing Increases the Redundancy of Cardiorespiratory Control in Healthy Individuals and Chronic Heart Failure Patients / A. Porta, R. Maestri, V. Bari [et al.] // *Entropy (Basel)*. 2018. V. 20, N 12. P. 949.

162. Palivonaite R., Lukoseviciute K., Ragulskis M. Short-term time series algebraic forecasting with mixed smoothing // *Neurocomputing*. 2016. V. 171. P. 854-865.
163. Peripheral photoplethysmography variability analysis of sepsis patients / P.M. Middleton, C.H. Tang, G.S. Chan [et al.] // *MedBiolEngComput*. 2011. Vol. 49. P. 337-347.
164. 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 / A.S. Karavaev, A.R. Kiselev, V.I. Gridnev [et al.] // *Hum Physiol*. 2013. V. 39. P. 416-425.
165. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving / A.S. Pikovsky, M.G. Rosenblum, G.V. Osipov, Jü. Kurths // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1997. V. 104. N 3–4. P. 219-238.
166. Quantifying the correlation between photoplethysmography and laser Doppler flowmetry microvascular low-frequency oscillations / I. Mizeva, C.D. Maria, P. Frick [et al.] // *J. of Biomedical Optics*. 2015. Vol. 20, № 3. P. 037007.
167. Reconstruction of ensembles of coupled time-delay systems from time series / I.V. Sysoev, M.D. Prokhorov, V.I. Ponomarenko, B.P. Bezruchko // *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2014. V. 89, N 6. P. 062911.
168. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E*. 2001. V. 64. P. 045202.
169. Sliding trend fuzzy approximate entropy as a novel descriptor of heart rate variability in obstructive sleep apnea / Y. Li, W. Pan, K. Li [et al.] // *IEEE JBiomed Health Inform*. 2019. Vol. 23. P.175-183.
170. Smirnov D.A., Sidak E.V., Bezruchko B.P. Detection of coupling between oscillators with analytic tests for significance // *EurPhysJSpecialTopics*. 2013. Vol. 222. P. 2441-2451.

171. Sources of Inaccuracy in Photoplethysmography for Continuous Cardiovascular Monitoring / J. Fine, K.L. Branan, A.J. Rodriguez [et al.] // *Biosensors (Basel)*. 2021. V. 11, N 4. P. 126.

172. Spectra of heart rate deviations under controlled breath conditions in human / M.Y. Tyurina, G.V. Krasnikov, A.V. Tankanag [et al.]. // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2011. Vol. 10, № 2. P. 64-70.

173. Spectral analysis of heart rate variability predicts mortality and instability from vascular injury / K.R. Koko, B.D. McCauley, J.P. Gaughan // *J Surg Res*. 2018. V. 224. P. 64-71.

174. Stewart J. M. Mechanisms of sympathetic regulation in orthostatic intolerance // *J. Appl. Physiol*. 2012. V. 113. P. 1659-1668.

175. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system / A.S. Karavaev, M.D. Prokhorov, V.I. Ponomarenko [et al.] // *Chaos*. 2009. Vol. 19. P. 033112.

176. Taku I., Ohya Y. Elevated Heart Rate, A Risk Factor and Risk Marker of Cardiovascular Disease // *Current Hypertension Reviews*. 2011. V. 7. P. 29-40.

177. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis / D. Fuchs, P.P. Dupon, L.A. Schaap, R. Draijer // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. V. 16, N 1. P. 11.

178. The Cardiorespiratory Network in Healthy First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients / S. Schulz, J. Haueisen, K.-J. Bär, A. Voss // *Frontiers in Neuroscience*. 2020. V. 14.

179. The Current State of Mobile Phone Apps for Monitoring Heart Rate, Heart Rate Variability, and Atrial Fibrillation: Narrative Review. / K.H.C. Li, F.A. White, T. Tipoe [et al] // *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019. Vol. 7, № 2. P. e11606.

180. The Dynamics of 0.1 Hz Oscillations Synchronization in Cardiovascular System during the Treatment of Acute Myocardial Infarction Patients / A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, A.S. Karavaev [et al.] // *Appl. Med. Inform.* 2011. Vol. 28, № 1. P. 1.

181. Tilt testing with combined lower body negative pressure: a "gold standard" for measuring orthostatic tolerance / C.L. Protheroe, H.R. Ravensbergen, J.A. Inskip, V.E. Claydon // *J Vis Exp.* 2013. V. 73. P. e4315.

182. Traube-Hering waves are formed by interaction of respiratory sinus arrhythmia and pulse pressure modulation in healthy men / W.H. Barnett, E.M. Latash, R.A. Capps [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). 2020. V. 129, N 5. P. 1193-1202.

183. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments / E.A. Tansey, L.E.A. Montgomery J.G. Quinn [et al.] // *Adv Physiol Educ.* 2019. V. 43, N 3. P. 423-429.

184. Vascular Responses to High-Intensity Battling Rope Exercise between the Sexes / E.M. Marshall, J.C. Parks, T.J. Singer [et al.] // *J Sports Sci Med.* 2021. V. 20, N 2. P. 349-356.

185. Very High Frequency Oscillations of Heart Rate Variability in Healthy Humans and in Patients with Cardiovascular Autonomic Neuropathy / M. Estévez-Báez, C. Machado, J. Montes-Brown [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* 2018. V. 1070. P. 49-70.

186. Welch P.D. The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms // *IEEE Trans Audio Electroacoust.* 1967. Vol. 15. P. 70-73.