

УДК 612.13

## АНАЛИЗ ФАЗОВЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ КОЛЕБАТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2020 г. А.В. Танканаг, А.А. Гриневич, И.В. Тихонова, Н.К. Чемерис

*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», 142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3*

*E-mail: tav@icb.psn.ru*

Поступила в редакцию 28.11.2019 г.

После доработки 28.11.2019 г.

Принята к публикации 06.12.2019 г.

Проанализированы фазовые взаимосвязи между вариабельностью сердечного ритма, дыханием, колебаниями объемной скорости кровотока кожи предплечья (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) и кровенаполнения мягких тканей подушечки пальца (по данным фотоплетизмографии) у условно-здоровых добровольцев в покое. Степень синхронизации фаз оценивали по величине функции фазовой вейвлет-когерентности. Обнаружена значительная фазовая синхронизация между колебаниями объемной скорости кровотока кожи предплечья и колебаниями кровенаполнения мягких тканей подушечки пальца в области низких частот (0.0095–0.1 Гц) и на частоте сердечных сокращений (~1 Гц). На частоте дыхания (~0.3 Гц) выявлены различия в фазовой синхронизации колебаний периферической гемодинамики (кровенаполнение и объемная скорость) как с вариабельностью сердечного ритма, так и с дыханием. Для колебаний кровенаполнения мягких тканей пальца наблюдалась высокая фазовая синхронизация как с вариабельностью сердечного ритма, так и с частотой дыхания, а для колебаний объемной скорости кровотока – низкая фазовая синхронизация в обоих случаях.

*Ключевые слова:* микроциркуляция, вариабельность сердечного ритма, фазовая синхронизация, колебания объемной скорости кровотока, колебания кровенаполнения, фазовая вейвлет-когерентность.

DOI: 10.31857/S0006302920010202

Известно, что в сердечно-сосудистой системе человека существуют колебания различной природы. Некоторые колебания имеют центральное происхождение, в то время как другие регулируются не только центральными, но и локальными (местными) механизмами. Известно, что интервал между двумя последовательными сердечными сокращениями не является постоянной величиной. Это явление было впервые обнаружено Альбрехтом фон Галлером в 1760 г. и названо вариабельностью сердечного ритма (ВСР). В настоящее время анализ ВСР является одним из широко используемых неинвазивных методов оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности [1]. Кроме того, для оценки функционирования системы микроциркуляции как важного звена сердечно-сосудистой системы широко используются различные неинвазивные методики. Двумя основными технологиями для исследований периферической гемодинамики в коже являются лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и

фотоплетизмография (ФПГ). Метод ЛДФ позволяет оценить параметры микроциркуляторного кровотока в коже исследуемого участка [2], тогда как фотоплетизмограмма, с одной стороны, несет информацию о регуляции в периферических сосудах кожи (локальный уровень), а с другой – отражает влияние системных процессов вегетативной регуляции, поскольку основным фактором, модулирующим кровенаполнение, является сердечный выброс [3]. При этом как для ЛДФ-сигналов, так и для ФПГ-сигналов характерно наличие колебаний, которые обусловлены изменением давления крови в сосудах за счет сердечного выброса и движения легких во время дыхания, а также колебаний, отражающих функционирование механизмов локальной регуляции периферической гемодинамики. Таким образом, в функционировании сердечно-сосудистой системы человека принимают участие различные процессы, которые могут быть синхронизованы между собой. В настоящее время наиболее изученной является синхронизация между сердечным ритмом и частотой дыхания [4–9], а фазовые взаимосвязи между ВСР, дыханием и гемодинамическими па-

*Сокращения:* ВСР – вариабельность сердечного ритма, ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия, ФПГ – фотоплетизмография, ФВК – фазовая вейвлет-когерентность.

раметрами периферических сосудов (объем и скорость движения крови) остаются мало исследованными. Мы полагаем, что анализ ВСР, ЛДФ- и ФПГ-сигналов, зарегистрированных одновременно, позволит получить новые диагностические критерии для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку фазовые соотношения между колебательными процессами при патологиях могут существенно изменяться по сравнению с физиологической нормой.

Целью настоящего исследования было выявить и количественно оценить фазовые взаимосвязи между колебаниями в сердечно-сосудистой системе человека в состоянии покоя по данным фотоплетизмографии, лазерной доплеровской флоуметрии и электрокардиографии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Участники и протокол исследования.** В исследовании принимали участие 22 условно здоровых испытуемых (9 женщин и 13 мужчин) нормального телосложения без острых и хронических патологий (средний возраст  $33 \pm 8$  лет, рост —  $172 \pm 4$  см, вес —  $68 \pm 11$  кг, артериальное давление —  $109 \pm 13/74 \pm 10$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений —  $68 \pm 11$  уд/мин). Исключаяющим критерием было наличие острых и хронических сердечно-сосудистых и дыхательных заболеваний, диабета и других патологий. Испытуемые воздерживались от курения, приема вазоактивных препаратов, алкогольных и кофеиносодержащих напитков по меньшей мере за 12 ч до исследования.

Регистрацию проводили в тихой комнате при  $20-24^\circ\text{C}$  после двадцатиминутной предварительной адаптации. Во время измерений участники находились в положении лежа на спине. Для каждого испытуемого одновременно регистрировали четыре записи — электрокардиограмму, дыхательный ритм, ЛДФ-грамму и фотоплетизмограмму. Длительность всех сигналов составляла 15 мин.

Изменения объемной скорости кожного кровотока регистрировали при помощи доплеровского флоуметра ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Россия; длина волны 1.06 мкм, мощность излучения 1.2 мВт) на наружной поверхности правого предплечья вблизи лучезапястного сустава. Частота дискретизации ЛДФ-грамм составляла 20 Гц.

При помощи аппаратно-программного комплекса «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия) регистрировали электрокардиограмму во II стандартном отведении и дыхательный ритм — посредством температурного датчика, расположенного в области рта и носа. Частота дискретизации для электрокардиограммы и ритма дыхания составляла 1 кГц. Зарегистрированные электрокардиограммы подвергали математической обработке в программе «Поли-Спектр» («Нейро-

софт», Россия) с целью обнаружения QRS-комплексов и преобразования в последовательности RR-интервалов (интервалограммы).

Динамику кровенаполнения мягких тканей регистрировали на указательном пальце правой руки при помощи фотоплетизмографа «Ангиоскан» («Ангиоскан-Электроникс», Россия; длины волн 665 и 935 нм) с частотой 2 кГц.

Для последующего анализа интервалограммы записи дыхательного ритма и ФПГ-сигналы пересемплировали с частотой 20 Гц. На рис. 1 представлены фрагменты анализируемых сигналов для одного из участников.

**Анализ фазовых взаимосвязей.** Степень скоррелированности фаз анализируемых сигналов определяли по величине функции фазовой вейвлет-когерентности (ФВК) [10–12], которую рассчитывали следующим образом. Для каждого сигнала находили комплексную спектральную функцию  $X(\omega_k, t_n) = a_{k,n} + ib_{k,n}$ , которая описывает спектральные свойства сигнала  $x(t)$  в частотно-временной области. Для пары сигналов  $x_1(t)$  и  $x_2(t)$  вычисляли разность фаз и находили коэффициенты

$$\cos(\Delta\varphi_{k,n}) = \frac{a_{1k,n}a_{2k,n} + b_{1k,n}b_{2k,n}}{\sqrt{a_{1k,n}^2 + b_{1k,n}^2}\sqrt{a_{2k,n}^2 + b_{2k,n}^2}}$$

и

$$\sin(\Delta\varphi_{k,n}) = \frac{b_{1k,n}a_{2k,n} - a_{1k,n}b_{2k,n}}{\sqrt{a_{1k,n}^2 + b_{1k,n}^2}\sqrt{a_{2k,n}^2 + b_{2k,n}^2}}.$$

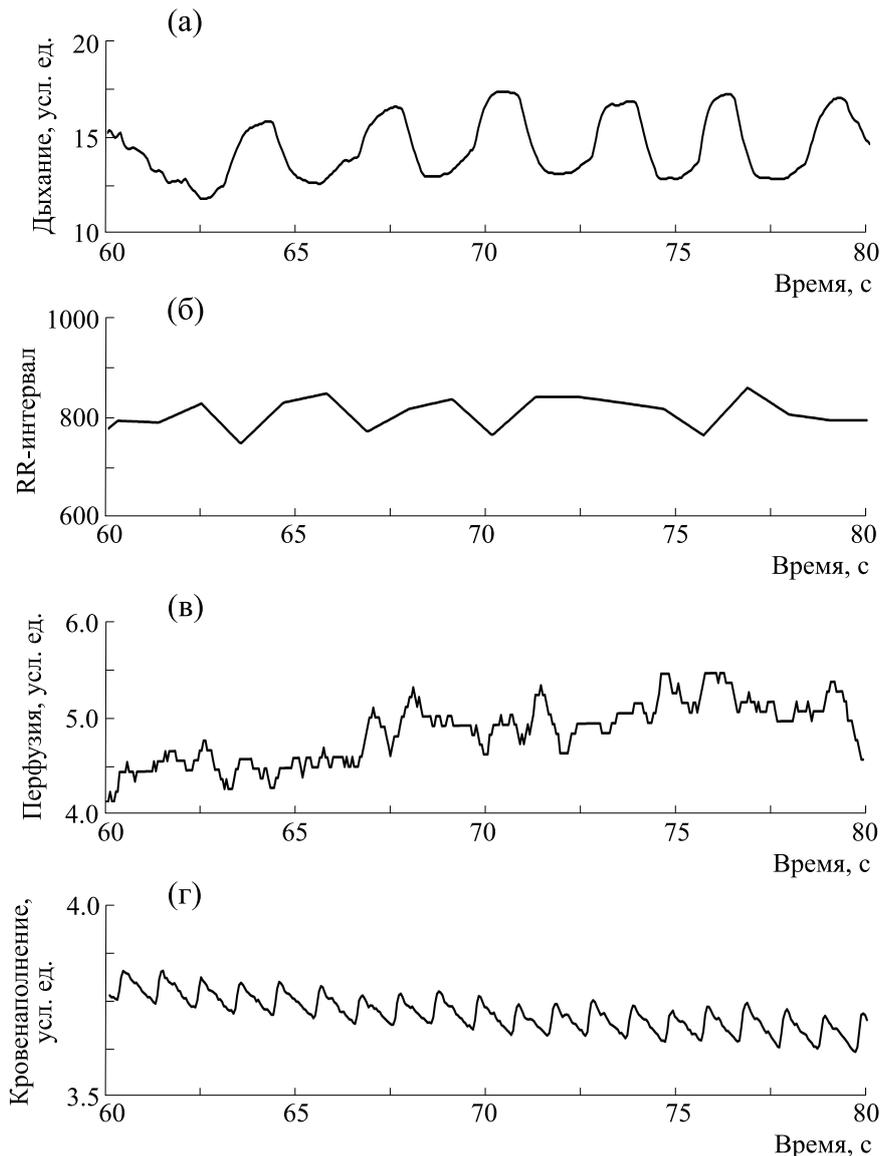
Затем рассчитывали усредненную по времени функцию

$$C_\varphi(\omega_k) = \sqrt{\langle \cos(\Delta\varphi_{k,n}) \rangle^2 + \langle \sin(\Delta\varphi_{k,n}) \rangle^2},$$

которая принимает значения от 0 до 1 и несет информацию о степени фазовой когерентности двух сигналов  $x_1(t)$  и  $x_2(t)$  на частоте  $\omega_k$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования обнаружена значительная фазовая синхронизация между колебаниями скорости микроциркуляторного кровотока кожи предплечья и динамикой кровенаполнения мягких тканей подушечки пальца в области низких частот (0.0095–0.1 Гц) и на частоте сердечных сокращений (~ 1 Гц) (рис. 2). Медианные значения ФВК для этих частотных областей равны ~ 0.5. Известно, что колебания микроциркуляторного кровотока в области низких частот обусловлены различными физиологическими процессами: активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов, нейрогенным контролем и сосудодвигательной активностью эндотелия [13]. Для колебаний кровенаполнения тканей подушечки пальца, регистрируемых мето-

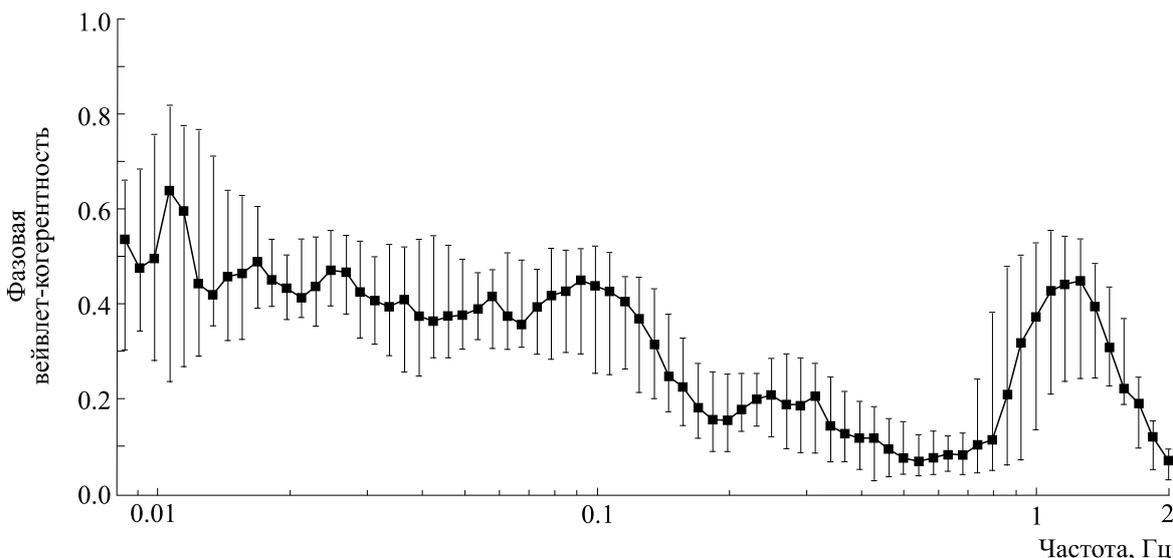


**Рис. 1.** Фрагменты анализируемых сигналов для одного участника: (а) – дыхание, (б) – ВСР, (в) – объемный кровоток кожи предплечья, (г) – кровенаполнение подушечки указательного пальца.

дом ФПГ, также выделяют несколько частотных интервалов, колебания в которых имеют различное физиологическое происхождение. Однако трактовка их генезиса, особенно в области низких частот, у разных авторов отличается. Так, например, некоторые исследователи [14–16] придерживаются границ частотных интервалов, принятых при исследовании кожной микрогемодинамики. Другие авторы склоняются к частотным диапазонам, характерным для анализа спектрального состава ВСР [2, 17] и выделяют среди низкочастотных колебаний в ФПГ-сигналах колебания симпатического тонуса и эфферентной вагусной активности, колебания, обусловленные функционированием энергосберегающих механизмов и механизмов терморегуляции, а также колебания, вызываемые миогенным ответом на изменение

давления в сосудах. Кроме того, как для колебаний кожной микрогемодинамики, так и для колебаний кровенаполнения общими являются диапазоны, связанные с респираторной и сердечной активностью. Таким образом, наблюдаемая фазовая синхронизация колебаний скорости кожного кровотока и кровенаполнения тканей на частоте сердечного ритма обусловлена общим механизмом генерации колебаний – сердечным выбросом, а в области низких частот – общими механизмами, регулирующими как объемную скорость кожного кровотока, так и кровенаполнение мягких тканей подушечки пальца.

Анализ фазовых взаимосвязей между колебаниями периферической гемодинамики (по данным ЛДФ и ФПГ) и частотой дыхания показал следующие результаты (рис. 3). На частоте дыха-



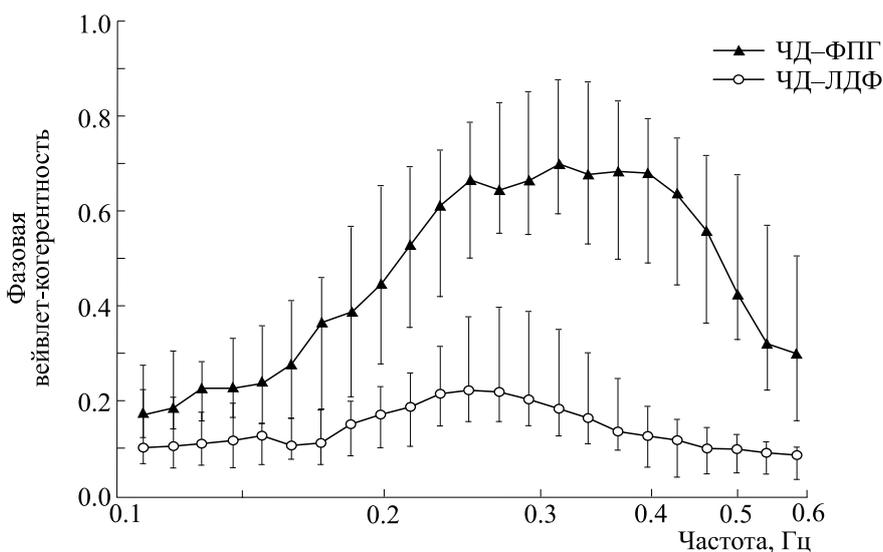
**Рис. 2.** Значения функции ФВК между колебаниями кровенаполнения подушечки указательного пальца и колебаниями кожного кровотока предплечья. Приведены медианы, 25-й и 75-й процентиля.

ния (~ 0.3 Гц) наблюдается высокая фазовая синхронизация ( $Me \sim 0.7$ ) между дыхательным ритмом и колебаниями кровенаполнения мягких тканей и низкая фазовая синхронизация ( $Me \sim 0.2$ ) между дыханием и колебаниями скорости кожного кровотока.

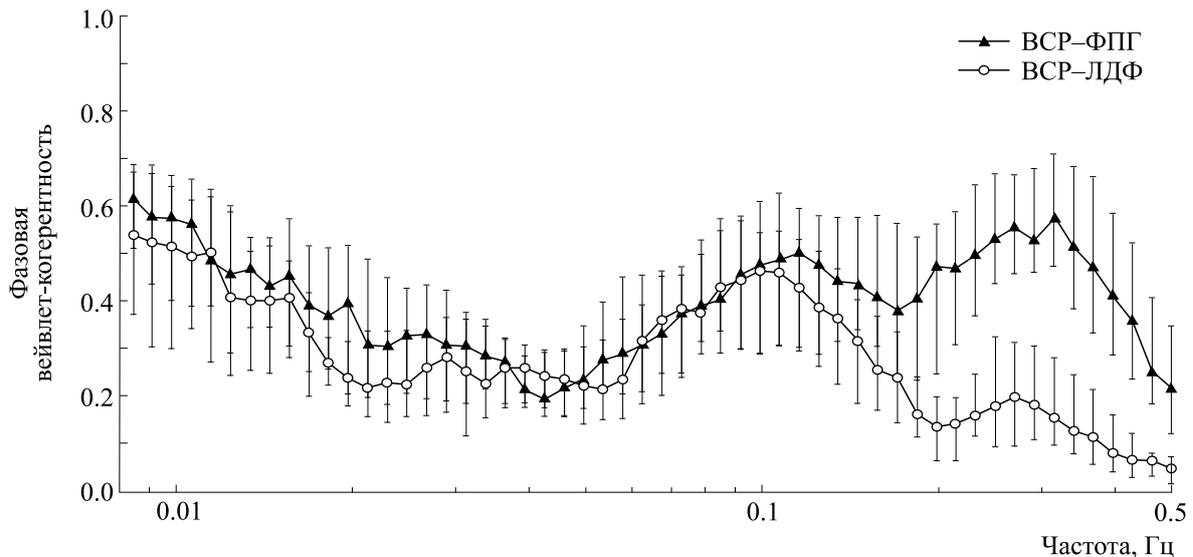
Сходные результаты наблюдались и для фазовых взаимосвязей колебаний периферической гемодинамики с ВСР (рис. 4). На частоте дыхания (~ 0.3 Гц) обнаружена значительная фазовая синхронизация ( $Me \sim 0.6$ ) между ВСР и колебаниями кровенаполнения мягких тканей и низкая фазо-

вая синхронизация ( $Me \sim 0.2$ ) между ВСР и колебаниями скорости кожного кровотока. Кроме того, как для колебаний объемной скорости кровотока, так и для колебаний кровенаполнения мягких тканей пальца наблюдается значительная фазовая синхронизация ( $Me \sim 0.5$ ) с ВСР на частотах ~ 0.01 Гц и ~ 0.1 Гц (рис. 4).

Наблюдаемые различия в фазовой синхронизации колебаний объемной скорости кожного кровотока и кровенаполнения мягких тканей пальца с ВСР и дыхательным ритмом на частоте дыхания могут быть объяснены следующим обра-



**Рис. 3.** Значения функции ФВК между частотой дыхания и колебаниями кровенаполнения подушечки указательного пальца («ЧД–ФПГ»), а также между частотой дыхания и колебаниями кожного кровотока предплечья («ЧД–ЛДФ»). Приведены медианы, 25-й и 75-й процентиля.



**Рис. 4.** Значения функции ФВК между ВСП и колебаниями кровенаполнения подушечки указательного пальца («ВСП–ФПГ»), а также между ВСП и колебаниями кожного кровотока предплечья («ВСП–ЛДФ»). Приведены медианы, 25-й и 75-й процентиля.

зом. Известно, что респираторно-связанные колебания периферической гемодинамики более выражены в веноулярной части сердечно-сосудистого русла. В нашей работе был использован пальцевой вариант регистрации кровенаполнения, т. е. ФПГ-зонд закрепляли на дистальной фаланге, и в зондируемый объем попадали все сосуды, в том числе вены, мелкие артерии, артериовенозные анастомозы и микрососуды. Напротив, при регистрации кожной перфузии методом ЛДФ в измеряемый объем попадали преимущественно микрососуды (артериолы, капилляры и вены). Поэтому в состоянии покоя респираторно-связанные колебания в ФПГ-сигналах могут быть выражены в большей степени, чем в ЛДФ-сигналах. Кроме того, следует также отметить, что на полученные результаты может оказывать влияние различная плотность симпатической иннервации в месте регистрации ФПГ- и ЛДФ-сигналов. Известно, что существует связь между дыханием и активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы. В частности, паттерн симпатической активности возрастает во время вдоха и достигает пика во время позднего вдоха и начала постинспираторной активности [18–20]. В настоящем исследовании регистрация ФПГ- и ЛДФ-сигналов осуществлялась с подушечки пальца и кожи предплечья соответственно, т. е. с участков, имеющих различную выраженность иннервации симпатическими волокнами вегетативной нервной системы. Кожа предплечья характеризуется меньшей плотностью симпатической иннервации по сравнению с кожей пальца [21]. Таким образом, респираторная активность через симпатически опосредованную вазоконстрикцию может по-разному модулировать ФПГ-

и ЛДФ-сигналы [22]. Однако высказанные предположения требуют проведения дополнительных исследований с использованием различных функциональных тестов, например, дыхательных проб.

Выявленная значительная фазовая синхронизация между ВСП и колебаниями периферической гемодинамики (по данным ФПГ и ЛДФ) на частотах  $\sim 0.01$  Гц и  $\sim 0.1$  Гц также свидетельствует в пользу гипотезы об общих механизмах, регулирующих объемную скорость кожного кровотока и кровенаполнение мягких тканей пальца, но это предположение нуждается в дополнительном экспериментальном подтверждении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование фазовых взаимоотношений между ВСП, частотой дыхания, колебаниями объемной скорости кровотока кожи предплечья (по данным ЛДФ) и колебаниями кровенаполнения мягких тканей пальца (по данным ФПГ) у условно здоровых добровольцев в состоянии покоя. В области низких частот (0.0095–0.1 Гц) обнаружена значительная фазовая синхронизация между колебаниями объемной скорости кровотока кожи предплечья и колебаниями кровенаполнения мягких тканей. Кроме того, выявлена значительная фазовая синхронизация между ВСП и колебаниями кожной гемодинамики (объемная скорость и кровенаполнение) на частотах  $\sim 0.01$  Гц и  $\sim 0.1$  Гц. На частоте дыхания ( $\sim 0.3$  Гц) выявлены различия в фазовой синхронизации колебаний периферической гемодинамики (по данным ЛДФ и ФПГ) как с ВСП, так и с частотой дыхания. Для колебаний кровенаполнения мягких тканей пальца наблюда-

лась высокая фазовая синхронизация как с ВСР, так и с частотой дыхания, а для колебаний объемной скорости кровотока — низкая фазовая синхронизация в обоих случаях. Полученные результаты могут послужить основой для создания новых диагностических критериев оценки состояния микрососудистого русла при различных патологиях.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-015-00292).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2002 г. Каждый испытуемый был проинформирован о протоколе и целях исследования и дал свое согласие на участие в исследовании.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия и И. В. Волковская, *Анналы аритмологии*, № 4, 21 (2009).
2. *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность: Руководство для врачей*, под ред. А. И. Крупаткина и В. В. Сидорова (Либроком, М., 2013).
3. J. Allen, *Physiol. Meas.* **28**, R1 (2007).
4. C. Schafer, M. G. Rosenblum, J. Kurths, and H.-H. Abel, *Nature* **392**, 239 (1998).
5. C. Schafer, M. G. Rosenblum, H.-H. Abel, and J. Kurths *J. Phys. Rev. E.* **60**, 857 (1999).
6. A. Bracic-Lotric and A. Stefanovska, *Physica A* **283**, 451 (2000).
7. N. B. Janson, A. G. Balanov, V. S. Anishchenko, and P. V. E. McClintock. *Phys. Rev. Lett.* **86**, 1749 (2001).
8. S. Rzecinski, N. B. Janson, A. G. Balanov, and P. V. E. McClintock, *Phys. Rev. E* **66**, 051909 (2002).
9. R. Bartsch, J. W. Kantelhardt, T. Penzel, and S. Havlin, *Phys. Rev. Lett.* **98**, 054102 (2007).
10. A. Bandrivskyy, A. Bernjak, P. McClintock, and D. A. Usanov, *Cardiovasc. Eng.* **4**, 89 (2004).
11. A. V. Tankanag, A. A. Grinevich, T. V. Kirilina, et al., *Microvasc. Res.* **95**, 53 (2014).
12. А. В. Танканаг, А. А. Гриневич, И. В. Тихонова и др., *Биофизика* **62** (4), 769 (2017).
13. A. Stefanovska, M. Bracic, and H. D. Kvernmo, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **46**, 1230 (1999).
14. A. A. Sagaidachnyi, A. V. Skripal, A.V. Fomin, and D. A. Usanov, *Physiol Meas.* **35** (2), 153 (2014).
15. I. Mizeva, C. Di Maria, P. Frick, et al., *J. Biomed. Optics* **20** (3), 037007 (2015).
16. L. M. Rodrigues, C. Rocha, H. Ferreira, and H. Silva. *Sci. Rep.* **9**, 16951 (2019).
17. L. M. Nilsson, *Anesth. Analg.* **117** (4), 859 (2013).
18. T. Miyawaki, J. Minson, L. Arnolda, et al., *Am. J. Physiol.* **271** (5, Pt 2), R1221 (1996).
19. D. B. Zoccal, A. E. Simms, L. G. H. Bonagamba, et al., *J. Physiol.* **586** (13), 3253 (2008).
20. J. H. Costa-Silva, D. B. Zoccal, and B. H. Machado. *J. Neurophysiol.* **103** (4), 2095 (2010).
21. M. E. Muck-Weymann, H. P. Albrecht, D. Hager, et al., *Microvasc. Res.* **52**, 69 (1996).
22. M. Nitzan, I. Faib, and H. Friedman. *J. Biomed. Optics* **11** (4), 040506 (2006).

## Analysis of Phase Interactions between Oscillatory Processes in Human Cardiovascular System

A.V. Tankanag, A.A. Grinevich, I.V. Tikhonova, and N.K. Chemeris

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

The phase interactions between heart rate variability, respiration, forearm skin blood flow oscillations (with laser Doppler flowmetry) and finger-pad tissue blood volume oscillations (with photoplethysmography) in healthy subjects at rest were analyzed. The degree of synchronization between phases of analyzed signals was estimated with the value of wavelet phase coherence function. High phase synchronization between tissue blood volume oscillations and skin blood flow ones was found in low frequency band (0.0095–0.1 Hz) and at frequency of the heart rate (~1 Hz). At frequency of respiration (~0.3 Hz) there are differences in phase synchronization between peripheral hemodynamic oscillations (blood volume and blood flow) and heart rate variability or respiration. High phase synchronization was found between finger-pad blood volume oscillations and heart rate variability or respiration. On the contrary, low phase synchronization was observed between forearm skin blood flow oscillations and heart rate variability or respiration.

*Keywords: microcirculation, heart rate variability, phase synchronization, skin blood flow oscillations, tissue blood volume oscillations, wavelet phase coherence*