

## СИНХРОНИЗАЦИЯ КОЛЕБАНИЙ НИЗКОЧАСТОТНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ ДЫХАНИЕМ С ИЗМЕНЯЮЩЕЙСЯ ВО ВРЕМЕНИ ЧАСТОТОЙ

**А. С. Караваяев** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, кандидат физико-математических наук; **А. Е. Руннова** — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю. А.», доцент кафедры автоматизации, управления и мехатроники, кандидат физико-математических наук; **Е. И. Боровкова** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», ассистент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии; **Ю. М. Ишбулатов** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», кафедра математического моделирования и биомедицинской инженерии, магистрант; **В. С. Хорев** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, кандидат физико-математических наук; **А. Р. Киселев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор медицинских наук; **М. О. Журавлев** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», доцент кафедры физики открытых систем, кандидат физико-математических наук; **В. И. Пonomarenko** — ФГБУН «Саратовский филиал института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН», ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук; **М. Д. Прохоров** — ФГБУН «Саратовский филиал института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН», заведующий лабораторией, доктор физико-математических наук; **Б. П. Безручко** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, доктор физико-математических наук; **А. А. Короновский** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», проректор по научно-исследовательской работе, профессор, доктор физико-математических наук.

## SYNCHRONIZATION OF LOW-FREQUENCY RHYTHMS IN ELECTROENCEPHALOGRAM BY RESPIRATION WITH LINEAR DEPENDENT TIME FREQUENCY

**A. S. Karavaev** — Saratov State University, Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical Technologies, Assistant Professor, Candidate of Physical and Mathematical Science; **A. E. Runnova** — Saratov State Technical University, Department of Automation, Control and Mechatronics, Assistant Professor, Candidate of Physical and Mathematical Science; **E. I. Borovkova** — Saratov State University, Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical Technologies, Assistant; **Y. M. Ishbulatov** — Saratov State University, Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical Technologies, Graduate; **V. S. Khorev** — Saratov State University, Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical Technologies, Assistant Professor, Candidate of Physical and Mathematical Science; **A. R. Kiselev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Department of New Cardiological Informational Technologies, Leading Research Assistant, Doctor of Medical Science; **M. O. Zhuravlev** — Saratov State University, Department of Open Systems Physics, Assistant Professor, Candidate of Physical and Mathematical Science; **V. I. Ponomarenko** — Saratov Branch of Institute of Radioengineering and Electronics, Leading Research Assistant, Doctor of Physical and Mathematical Science; **M. D. Prokhorov** — Saratov Branch of Institute of Radioengineering and Electronics, Head of Laboratory of Modelling in Nonlinear Dynamics, Professor, Doctor of Physical and Mathematical Science; **B. P. Bezruchko** — Saratov State University, Department of Dynamical Modeling and Biomedical Engineering of Faculty of Nano- and Biomedical Technologies, Professor, Doctor of Physical and Mathematical Science; **A. A. Koronovsky** — Saratov State University, Vice-rector for Research Work, Professor, Doctor of Physical and Mathematical Science.

Дата поступления — 3.10.2016 г.

Дата принятия в печать — 30.11.2016 г.

**Караваяев А. С., Руннова А. Е., Боровкова Е. И., Ишбулатов Ю. М., Хорев В. С., Киселев А. Р., Журавлев М. О., Пonomarenko В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П., Короновский А. А.** Синхронизация колебаний низкочастотных составляющих электроэнцефалограмм дыханием с изменяющейся во времени частотой. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (4): 541–548.

**Цель:** изучение особенностей взаимодействия медленных ритмов дельта-диапазона поверхностных электроэнцефалограмм (ЭЭГ) и процессов вегетативной регуляции кровообращения с дыханием. **Материал и методы.** Анализировались синхронные записи 19 каналов ЭЭГ, фотоплетизмограмм (ФПГ) и дыхания у четырех условно здоровых мужчин (19–25 лет), выполненные во время функциональных проб с линейно нарастающей (в течение 30 мин) частотой дыхания. С использованием современных методов нелинейной динамики оценивалось наличие фазовой и частотной синхронизации между процессом дыхания и дельта-ритмами в отведениях ЭЭГ и низкочастотными колебаниями в ФПГ. **Результаты.** Выявлены значительные по длительности участки синхронизации между линейно нарастающим по частоте дыханием и дельта-ритмами в затылочных отведениях ЭЭГ, а также дыханием и низкочастотными ритмами в ФПГ. **Заключение.** Полученные результаты свидетель-

ствуют в пользу известной гипотезы о том, что низкочастотные ритмы барорефлекторной регуляции кровообращения находятся в сложном динамическом взаимодействии со структурами ствола головного мозга. Предложена методика количественной оценки степени синхронизованности дыхания и медленных ритмов электрической активности мозга в ходе физиологических проб с дыханием, частота которого линейно нарастает во времени.

**Ключевые слова:** дельта-диапазон, электроэнцефалограмма, вегетативная регуляция, сердечно-сосудистая система, процесс дыхания, физиологическая проба, синхронизация, нелинейная динамика, анализ сигналов.

**Karavaev AS, Runnova AE, Borovkova EI, Ishbulatov YM, Khorev VS, Kiselev AR, Zhuravlev MO, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Bezruchko BP, Koronovsky AA. Synchronization of low-frequency rhythms in electroencephalogram by respiration with linear dependent time frequency. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12(4): 541–548.**

*The aim* of the present study was to investigate the features of interaction of low-frequency rhythms in delta band of electroencephalogram (EEG) and processes in vegetative regulation of circulation with respiration. *Materials and methods.* 19 leads of EEG, photoplethysmogram (PPG) and respiration were simultaneously recorded in four healthy males (19–25 years old) during 30 minutes physiological test with linearly increasing frequency of respiration. Modern methods of nonlinear dynamics were used to diagnose the presence of phase and frequency synchronization between respiration and low-frequency rhythms in delta band of EEG and in PPG. *Results.* We found significantly long sections of synchronization of delta rhythms in cervical leads of EEG and low-frequency rhythms in PPG by respiration with linearly increasing frequency. *Conclusion.* Obtained results correlate well with established hypothesis which suggest that low-frequency rhythms in baroreflexory regulation of circulation are in complex dynamic relationships with structures of brain stem. A method was proposed for quantitative evaluation of synchronization strength between respiration and low-frequency rhythms in electrical brain activity in physiological tests with respiration with frequency linearly increasing in time.

**Key words:** delta band, electroencephalogram, vegetative regulation, cardio-vascular, respiration, physiological test, synchronization, nonlinear dynamics, signals processing.

**Введение.** Первые упоминания о наблюдениях медленных колебаний электрических потенциалов (ритмы с периодом более 1 секунды), регистрируемых с поверхности головы, встречаются уже в работах изобретателя электроэнцефалографии Ханса Бергера [1]. Однако на протяжении многих лет основное внимание исследователей привлекало прежде всего анализ более высокочастотных ритмов (альфа- и бета-) в электроэнцефалограммах (ЭЭГ) [2]. Вместе с тем некоторыми исследователями отмечается важность изучения колебаний дельта-диапазона частот (0–4 Гц) в ЭЭГ [2] при диагностике патологий мозга [3–9] и исследовании патологических поведенческих реакций [10–12].

В целом ряде работ делался вывод о том, что сверхмедленные колебания потенциала (СМКП) ЭЭГ, которые относят к дельта-диапазону, в отличие от более высокочастотных составляющих ЭЭГ, не могут быть результатом самостоятельной активности нейронов головного мозга, а являются скорее отражением активности контуров автономной регуляции и других процессов, скорости протекания которых существенно меньше скоростей, характерных для нейронной активности [13, 14]. Известные работы указывают на связь СМКП с регуляцией ритма сердца, артериального давления, дыханием и другими процессами [15, 16]. При этом в экспериментальных исследованиях было исключено влияние на формирование СМКП непосредственных механических воздействий со стороны кровеносных сосудов, обеспечивающих питание кожи и мышц головы, пульсаций ликвора, а также температуры, изменения парциального давления кислорода в процессе дыхания и других факторов. Отмечается сложный динамический механизм формирования СМКП, связанных с регуляторной деятельностью на разных уровнях центральной нервной системы в результате взаимодействия различных контуров нервной регуляции [15].

Важную роль в названных процессах играет, по-видимому, явление синхронизации [17–21]. Группой авторов в экспериментах на анестезированных животных с помощью методов нелинейной динамики,

ориентированных на анализ нестационарных данных, была диагностирована фазовая синхронизация между систолическим артериальным давлением, активностью эфферентного почечного симпатического нерва и колебаниями в структурах ствола мозга, оцениваемыми по экстраклеточным записям активности ядра одиночного тракта (*lat. nucleus tractus solitarius*). Кроме того, выявлена связь активности дельта-ритмов ЭЭГ затылочных отведений и сигнала экстраклеточной записи нейронов ретикулярной формации ствола мозга [16, 22]. Данные выводы согласуются с заключением Г.Г. Князева (2012) [23], предположившего наличие корреляции между активностью контуров вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) и ритмами ЭЭГ дельта-диапазона.

В работе R. Vandenhoueten и соавт. (2000) [22] особо отмечается прикладное значение и важность фундаментальных аспектов изучения дельта-ритмов для физиологии. Однако в данном исследовании выводы сделаны на основании результатов анализа короткого (менее 7 мин) участка записи сигналов собаки в пассивном эксперименте (в отсутствие априорно известных внешних тестовых воздействий) без привлечения статистической обработки результатов и контроля их статистической значимости. Очевидно, что особенно для пассивных экспериментов подобный анализ значимости результатов крайне желателен. Кроме того, необходимо дальнейшее продвижение в направлении изучения особенностей функционирования головного мозга с точки зрения синхронной динамики и расширение круга объектов исследований, включая мозг человека.

Ранее в наших экспериментальных исследованиях на основе известных и развиваемых нами методов показано наличие фазовой и частотной синхронизации между ритмами вегетативной регуляции ССС и процессом дыхания. При этом достоверность полученных выводов подтверждалась активным характером экспериментов, в которых испытуемые осуществляли вдохи с линейно нарастающей частотой по звуковому сигналу [24–29]. Кроме того, разработана диагностическая методика оценки степени фазовой синхронизации между механизмами регуляции деятельности ССС в пассивном эксперименте по сигналам кардиоинтерваллограммы и фотоплетиз-

**Ответственный автор** — Караваев Анатолий Сергеевич  
Тел.: +7 (8452) 524689  
E-mail: karavaevas@gmail.com

мограммы (ФПГ), сопровождаемая контролем статистической значимости результатов исследования [28–32]. С помощью данной методики на значительных выборках здоровых людей и пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями показано значение оценки степени синхронизации различных колебаний в биологических сигналах для изучения функционального состояния вегетативной регуляции кровообращения [32–38], оценки персонального сердечно-сосудистого риска [35] и оптимизации медикаментозной терапии [36–38].

**Цель данного исследования:** изучение возможности качественной и количественной оценки фазовой и частотной синхронизации низкочастотных колебаний в вегетативной регуляции кровообращения и СМКП в неинвазивных ЭЭГ у здоровых людей в ходе физиологических проб с изменяющейся во времени частотой дыхания.

**Материал и методы.** В экспериментальных исследованиях приняли участие 4 условно здоровых мужчины в возрасте от 19 до 25 лет, обладающих средним уровнем физической активности. Все испытуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен этической комиссией Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского.

Проводилась синхронная регистрация сигналов ФПГ, дыхания и ЭЭГ в ходе функциональных проб с дыханием, линейно нарастающим по частоте от 0,05 до 0,25 Гц в течение 30 минут. Изменение частоты дыхания обеспечивалось с помощью специально разработанного программного обеспечения («Программа генерации звуковых сигналов с переменной частотой для проведения функциональных проб (SynchroBeeper)». Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2010611340 от 16.02.2010 г.), генерирующего короткие звуковые сигналы в моменты времени, когда испытуемый должен был осуществить форсированный вдох. Выдох испытуемым осуществлялся произвольно. Запись сигналов проводилась в утренние часы при естественном освещении, с закрытыми глазами, после предшествующего полноценного ночного отдыха добровольцев.

Для регистрации данных использовалось электроэнцефалографическое оборудование «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия), позволяющее регистрировать многоканальные ЭЭГ в течение продолжительного времени. Для записей ЭЭГ применялись монополярный метод регистрации и стандартная международная система размещения электродов «10–20» [39] для регистрации 19 каналов ЭЭГ. Частота дискретизации сигналов составляла 250 Гц, частотный диапазон находился в пределах от 0,016 до 70 Гц с аппаратным режекторным фильтром на 50 Гц.

Для выделения из экспериментальных сигналов колебаний, характерных для вегетативной регуляции кровообращения, имеющих собственные частоты около 0,1 Гц (так называемый «низкочастотный диапазон»), осуществлялась фильтрация сигналов ЭЭГ и ФПГ в полосе 0,05–0,25 Гц и переывборка временных рядов до частоты дискретизации 5 Гц [40]. Такая фильтрация позволила исключить из анализа частотные составляющие, отражающие медленные процессы гуморальной регуляции с характерными частотами менее 0,05 Гц, шумы различной природы и высокочастотные ритмы [40].

Спектральный анализ сигналов осуществлялся с помощью построения вейвлет-спектров с использованием материнской функции Морле — удобного инструмента, ориентированного на анализ нестационарных данных. По абсциссе вейвлет-спектров отложено время относительно начала записи, по ординате — частота в рассматриваемом диапазоне (0,05–0,25 Гц). Вейвлет-спектры нормировались на максимальное значение и кодировались яркостью цвета. Таким образом, более яркий оттенок на данной частоте в данный момент времени соответствует большей спектральной плотности мощности.

Известен ряд методов диагностики фазового и частотного захвата, которые успешно апробировались при анализе стационарных данных [41–47], а также ряд специализированных подходов, разработанных для анализа нестационарных сигналов биологической природы [41–47]. При выявлении фазового и частотного захвата нестационарных сигналов для повышения точности и достоверности анализа важно параллельно применять несколько таких методов. Для выявления и изучения синхронизованности каналов ЭЭГ и сигнала ФПГ в активных экспериментах, в ходе которых частота дыхания испытуемых менялась по известному закону (как уже отмечалось), одновременно использовались четыре метода анализа с целью повышения достоверности результатов.

Подстройка частоты неавтономного контура регуляции под частоту дыхания диагностировалась с помощью построения диаграмм частотного захвата [48]. На них по абсциссе откладывалась известная основная частота воздействующего сигнала (сигнал дыхания, частота которого линейно нарастала во времени в наших экспериментах), а по ординате — основная частота, выделенная из данного анализируемого сигнала, как максимальное значение вейвлет-спектра в данный момент времени в полосе 0,05–0,25 Гц.

Для диагностики захвата мгновенных фаз колебаний анализировалась разность мгновенных фаз ( $\Delta\varphi$ ) дыхания и анализируемого сигнала. Мгновенные фазы выделялись с помощью непрерывного вейвлетного преобразования вдоль временного масштаба воздействующего сигнала дыхания. В соответствии с результатами, полученными в работе [41–43, 46, 47], интервалам синхронизации должны соответствовать участки  $\Delta\varphi$ , линейно спадающие на  $\pi$ .

Построение синхрограмм — еще один способ диагностики фазовой синхронизации, используемый в работе. Синхрограмма строится путем отождествления значения свернутой мгновенной фазы, выделенной из анализируемого сигнала, в фиксированные моменты времени, соответствующие моментам пересечения свернутой мгновенной фазы воздействующего сигнала с некой секущей [44].

При диагностике захвата фаз по экспериментальным данным использовался также широко распространенный метод расчета коэффициента фазовой когерентности ( $\gamma$ ) [18]. Коэффициент  $\gamma$  рассчитывается как амплитуда первой Фурье-моды распределения свернутой разности мгновенных фаз. Фазовому захвату незашумленных осцилляторов соответствует  $\sigma$ -распределение разности мгновенных фаз, при этом  $\gamma=1$ . Распределение разности фаз несинхронных осцилляторов равномерное, в этом случае  $\gamma=0$ . Для анализа экспериментальных данных в условиях изменяющейся частоты воздействия расчет  $\gamma$  осуществлялся в скользящих окнах длительностью 100 секунд (около 10 характерных периодов) со сдвигом 10 секунд. Расчет сопровождался статистическим



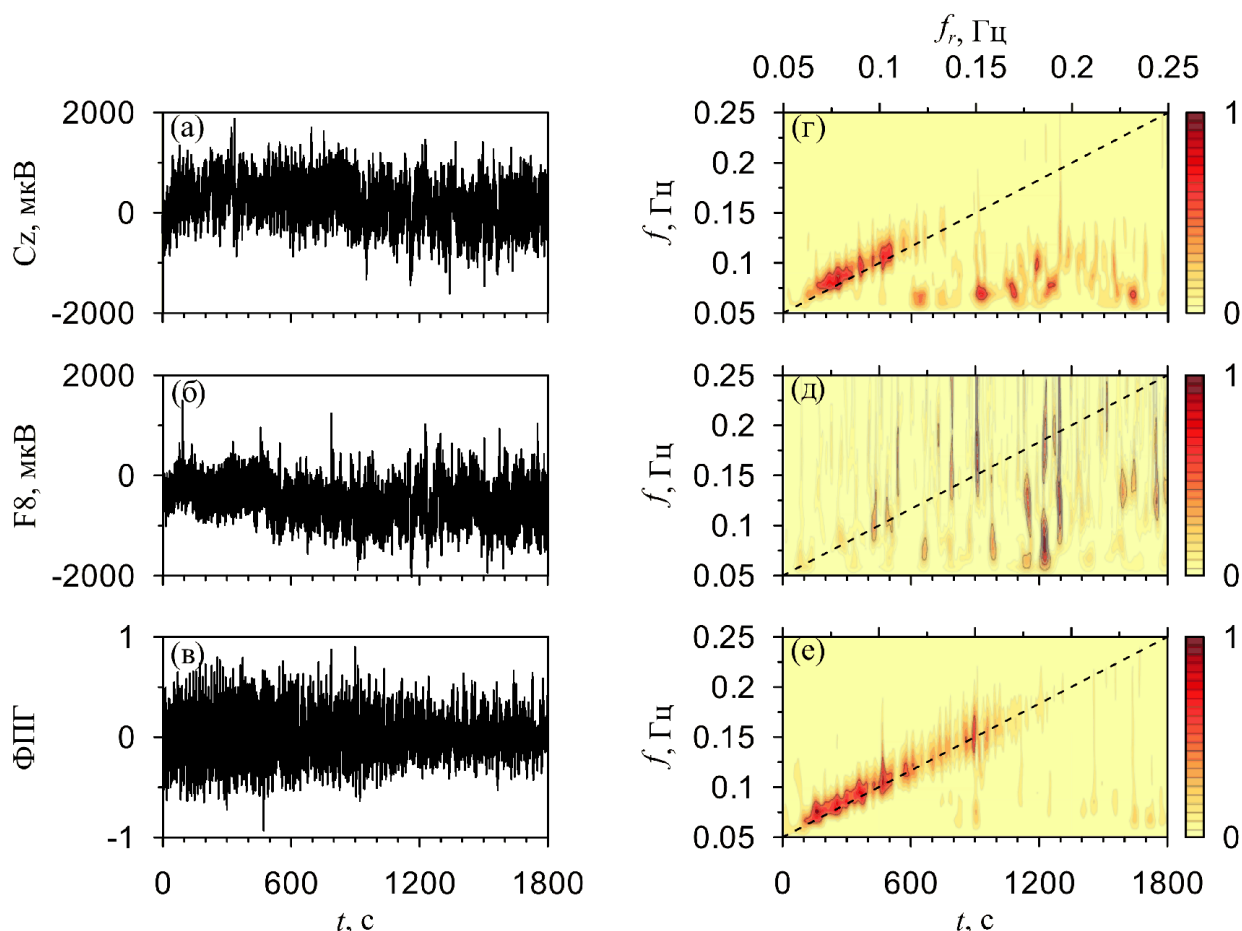


Рис. 1. Примеры записей отведений ЭЭГ и ФПГ и их вейвлет-спектров для испытуемого Л.  
 П р и м е ч а н и я . Временные реализации сигналов: (а) — отведение Cz; (б) — отведение F8; (в) — ФПГ (в условных единицах). Нормированные на максимальное значение вейвлет-спектры сигналов: (г) — отведение Cz; (д) — отведение F8; (е) — ФПГ. Диагональной пунктирной линией на вейвлет-спектрах отмечена зависимость частоты сигнала дыхания от времени.

тестом, подразумевающим случайное перемешивание временных реализаций мгновенных фаз в окнах по 100 секунд с расчетом полного 95%-ного уровня значимости полученных значений  $\gamma$ . Ширина и сдвиг окон были выбраны из соображений обеспечения удовлетворительного временного разрешения, согласно работе [25].

Для построения синхрограмм и расчета коэффициента  $\gamma$  выделение мгновенных фаз исследуемых колебаний осуществлялось с помощью преобразования Гильберта — широкополосного фазовращателя на  $-\pi/2$  [49, 50] после фильтрации экспериментальных реализаций в полосе 0,05–0,25 Гц.

Для количественного анализа синхронизованности с помощью описанных методов в качестве сигнала мгновенной фазы дыхания использовалась мгновенная фаза линейно частотно модулированного гармонического сигнала, частота  $f_r$  которого нарастала от 0,05 до 0,25 Гц за время эксперимента — 30 минут.

**Результаты.** Типичные записи нескольких каналов ЭЭГ, ФПГ и их вейвлет-спектры представлены на рис. 1. Пунктирная линия на вейвлет-спектрах (см. рис. 1 (г)–(е)) соответствует закону изменения частоты процесса дыхания. Из рис. 1 видно, что основные частоты сигналов электроэнцефалографического затылочного отведения Cz и ФПГ следуют за частотой внешнего сигнала в некотором интервале частот около характерной частоты процессов симпатиче-

ской регуляции деятельности ССС (~0,1 Гц), а затем наблюдается скачкообразное изменение основной частоты анализируемых сигналов. Такая картина типична для генераторов, находящихся под внешним воздействием, частота которого нарастает, позволяя наблюдать режим захвата частот колебаний, а затем скачкообразный срыв синхронизации после выхода частоты воздействующего сигнала за границы клюва синхронизации [41–43, 46–48]. Для испытуемого Л (см. рис. 1) признаков захвата частот колебаний в затылочном отведении ЭЭГ F8 по вейвлет-спектрам не наблюдается.

В ходе проведенного исследования для четырех испытуемых проведен попарный анализ сигналов для выявления синхронизации между процессом дыхания и отведениями ЭЭГ, а также процессом дыхания и сигналом ФПГ с помощью четырех описанных методов.

Все использованные методы позволили наблюдать участки захвата фаз и частот колебаний низкочастотных составляющих сигналов отведений ЭЭГ и сигнала ФПГ, причем наиболее длительные участки синхронизации в ЭЭГ диагностировались по затылочным отведениям. Признаки синхронизации во фронтальных отведениях наблюдались лишь спорадически и были выражены слабее.

Примеры результатов анализа синхронизации различных отведений ЭЭГ представлены на рис. 2.

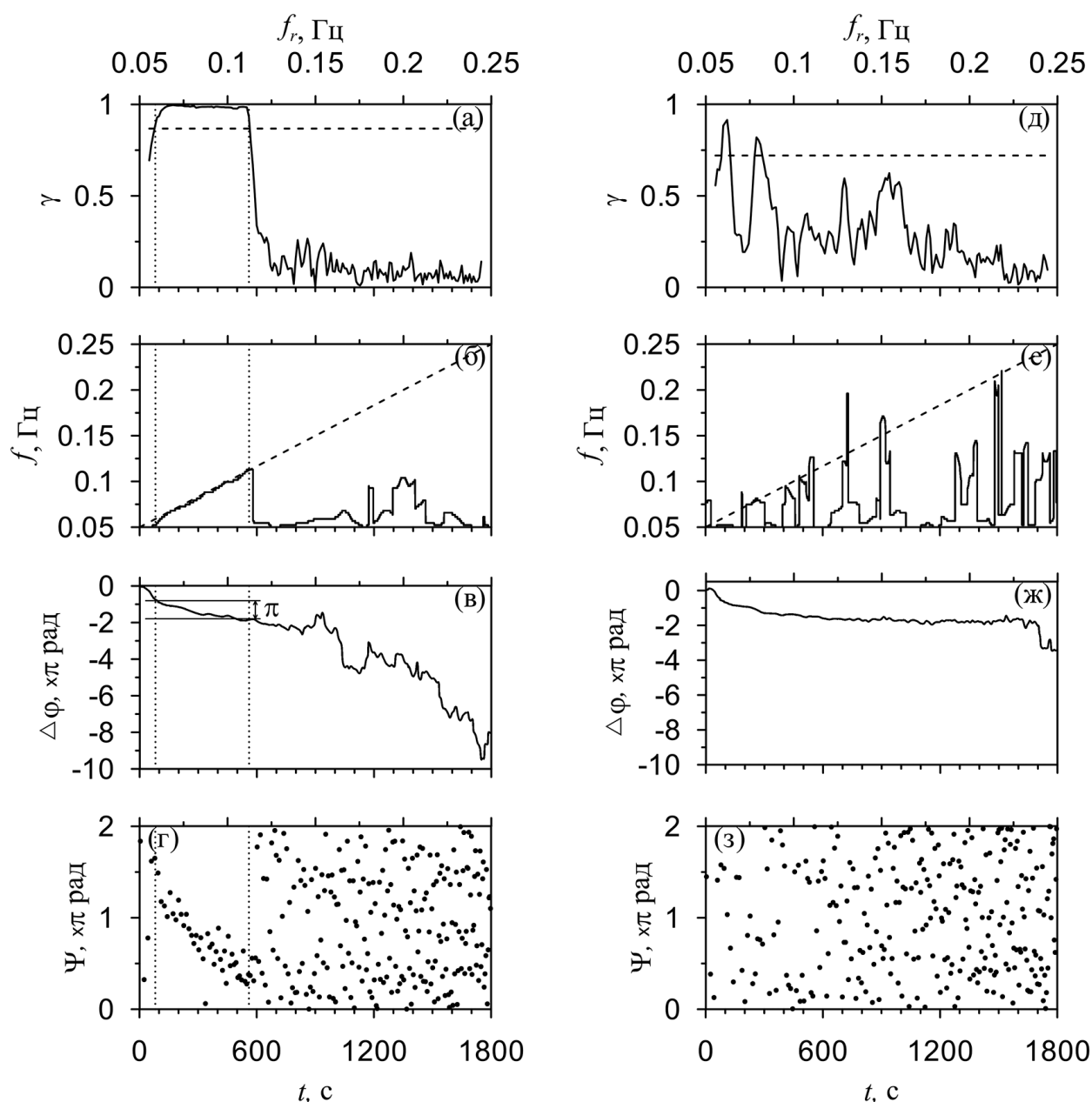


Рис. 2. Результаты диагностики частотного и фазового захвата дельта-ритмов отведений ЭЭГ испытуемого L. *Примечания.* Левый столбец — для сигнала отведения Cz; правый — F8. Коэффициенты фазовой когерентности, рассчитанные в скользящих окнах: (а) — отведение Cz; (д) — отведение F8. Горизонтальный пунктир на панелях (а, д) отмечает 95%-ный уровень значимости. Диаграммы частотного захвата: (б) — отведение Cz; (е) — отведение F8. Диагональной пунктирной линией отмечена зависимость частоты сигнала дыхания от времени. Разности мгновенных фаз: (в) — отведение Cz; (ж) — отведение F8. Синхрограммы: (г) — отведение Cz; (з) — отведение F8. Вертикальные точечные линии на панелях отмечают границы выявленного интервала синхронизации, диагностированного как участок, на котором значения  $\gamma$  остаются статистически значимыми (лежат выше уровня значимости).

Для количественного анализа синхронизованности использован коэффициент фазовой когерентности — численный индекс, снабженный оценкой статистической значимости результата. Интервалы синхронизации диагностировались как участки, на которых значения  $\gamma$  остаются статистически значимыми (лежат выше уровня значимости), причем их суммарная длительность превышает 90 секунд, что составляет 5% от общей длительности записи (см. рис. 2 (а), (д)). Границы диагностированного таким образом интервала синхронизованности отведения Cz отмечены на панелях рис. 2 (а)–(е) вертикальными пунктирными линиями. Зависимость  $\gamma$  от времени, рассчитанная для сигнала фронтального отве-

дения F8, представлена на рис. 2 (д): наблюдаются только два коротких участка, на которых значение  $\gamma$  превышает 95%-ный уровень значимости. Так как суммарная длительность этих участков значительно меньше 5% времени эксперимента, то результат диагностики синхронизованности полагается незначимым и не учитывается при статистическом анализе.

На диаграмме частотного захвата сигнала отведения Cz (см. рис. 2 (б)) видно, что частота основной спектральной составляющей Cz следует за частотой внешнего сигнала дыхания в полосе частот от 0,06 до 0,11 Гц, затем наблюдается срыв синхронизации, и далее основная частота Cz остается в низкочастотном диапазоне, оставаясь независимой от частоты

Результаты диагностики синхронизованности четырех исследованных испытуемых для отведений ЭЭГ Cz, Pz, ЭЭГ и сигнала ФПГ

| Субъект | Наиболее длительный интервал в отведении Cz, Гц | Суммарная длительность синхронных участков в Cz, с | Наиболее длительный интервал в отведении Pz, Гц | Суммарная длительность синхронных участков в Pz, с | Наиболее длительный интервал синхронизации в ФПГ, Гц | Суммарная длительность синхронных участков в ФПГ, с |
|---------|---|--|---|--|--|---|
| В       | 0,10–0,11                                       | 170  | -   | —  | 0,12–0,14  | 250   |
| G       | 0,06–0,07                                       | 160  | -   | —  | 0,06–0,09  | 190   |
| K       | 0,06–0,07                                       | 280  | 0,10–0,12                                       | 530  | 0,07–0,11  | 450   |
| L       | 0,06–0,1  | 480  | 0,06–0,12                                       | 540  | 0,06–0,13  | 660   |

Примечания. Проверки соответствуют отведениям, где значимая синхронизация не была выявлена. Приведены полосы частот, в которых наблюдался наиболее длительный непрерывный интервал захвата, а также суммарные длительности интервалов, на которых у остается значимым.

дыхания  $f_r$ . Характер диаграммы частотного захвата для сигнала F8 (см. рис. 2 (е)) качественно иной и характерен для несинхронного поведения. Спорадические совпадения основных частот F8 и  $f_r$  могут быть связаны с просачиванием (линейным подмешиванием) сигнала дыхания.

Разность мгновенных фаз F8 (см. рис. 2 (ж)) выходит на почти горизонтальное плато, что в условиях воздействия сигналом переменной частоты также может быть признаком линейного просачивания [41–43, 46, 47]. При этом разность мгновенных фаз сигнала Cz (см. рис. 2 (з)) демонстрирует наклонный участок монотонного падения на  $\pi$  радиан, что характерно для режима фазовой синхронизации [41–43, 46, 47].

Примерно в том же частотном диапазоне значения синхрограммы Cz (см. рис. 2 (д)) ложатся вблизи наклонной (примерно на  $\pi$  радиан) линии, что позволяет говорить о режиме фазовой синхронизации. Синхрограмма F8 (см. рис. 2 (з)) демонстрирует рассеяние точек без признаков синхронизации.

На рис. 2 (а)–(г) представлен типичный пример хорошего соответствия результатов диагностики синхронной динамики разными методами по сигналу Cz. Рисунки 2 (д)–(з) демонстрируют картину, характерную для фронтальных отведений рассмотренных испытуемых, где признаки синхронизации отсутствуют или слабо выражены.

Результаты количественной оценки длительности интервалов синхронизации некоторых сигналов приведены в таблице.

По сигналам отведения Cz ЭЭГ и ФПГ диагностированы значимые участки синхронизации для всех четырех испытуемых. Для Cz средняя длительность составляет 272,5 секунды, для ФПГ — 378,5 секунды. Наиболее длительный участок синхронизации отведений ЭЭГ наблюдаются для Pz — 540 секунд. Наиболее длительный участок синхронизации среди всех сигналов — 660 секунд для сигнала ФПГ (см. таблицу). Последнее соответствует полученным нами ранее результатам по исследованию синхронизации в системе кровообращения [51–53]. По остальным каналам синхронизация либо диагностируется в более узких интервалах, либо не диагностируется совсем. Например, для отведения F8 значимых участков синхронизации выявлено не было.

**Обсуждение.** Используя преимущества активно-физиологического эксперимента, удалось впервые показать, что в эксперименте с функциональной пробой, подразумевающей осуществление испытуемым вдохов, частота которых линейно нарастала, можно наблюдать длительные интервалы захвата дыханием фаз и частот по сигналам СМКП некоторых отведений стандартной поверхностной ЭЭГ. До-

стоверность результатов анализа подчеркивается тем, что различные методы анализа, используемые одновременно, дают близкие результаты. Примечательно, что для построения синхрограмм и расчета коэффициента фазовой когерентности фазы вводились с фильтрацией данных в достаточно широкой полосе. Такая широкополосная фильтрация позволила наблюдать при анализе части сигналов признаки захвата фаз высших порядков, что согласуется с результатами, полученными ранее [22, 27–29], однако является более тонким эффектом и требует отдельного исследования.

Синхронизация с линейно меняющимся дыханием отчетливо наблюдалась в затылочных отведениях ЭЭГ и не наблюдалась или была слабо выражена во фронтальных отведениях, при этом интервалы синхронизации с дыханием низкочастотных колебаний в ФПГ шире, чем аналогичные для СМКП в отведениях ЭЭГ. Данные результаты подтверждают ранее высказанные исследователями гипотезы о том, что СМКП, регистрируемые с затылочных отведений ЭЭГ, скорее отражают сложное динамическое взаимодействие механизмов вегетативной регуляции с регуляторными центрами ствола мозга, а не являются результатом самостоятельной активности этих центров [13–16, 22, 23].

Важно отметить, что анализ СМКП в отведениях ЭЭГ у людей ранее осуществлялся преимущественно во время сна, так как у бодрствующих людей активация различных областей коры головного мозга затрудняет линейный корреляционный и спектральный анализ составляющих дельта-диапазона, имеющих, как правило, невысокие амплитуды [23]. В представленном исследовании анализ синхронизованности СМКП в ЭЭГ у людей осуществлен впервые в бодрствующем состоянии в ходе анализа неинвазивных записей биологических сигналов, что стало возможным благодаря использованию физиологической пробы с контролируемым внешним воздействием (в частности, управляемым по частоте дыханием) и аккуратному использованию современных подходов нелинейной динамики, перспективность которых для такого анализа уже отмечалась в известных работах [18, 22, 54, 55].

В нашем исследовании удалось впервые выявить сильное взаимодействие составляющих поверхностных ЭЭГ дельта-диапазона с дыханием и низкочастотными колебаниями в ФПГ (характеризующими барорефлекторную регуляцию кровообращения [32]), приводящее к их синхронизации. Благодаря постановке активного физиологического эксперимента в данной работе удалось продвинуться относительно результатов, представленных в ра-

боте R. Vandenhouten и соавт. (2000) [22], где отмечалось лишь модулирующее воздействие активности в дельта-диапазоне ЭЭГ на элементы системы вегетативной регуляции кровообращения, которое авторы объясняли активностью высших корковых структур.

Учитывая небольшое количество испытуемых, принявших участие в данном исследовании, необходимо продолжить исследования особенностей взаимодействия системы вегетативной регуляции кровообращения, процесса дыхания и активности структур ствола головного мозга.

**Заключение.** В ходе проведения функциональных проб с изменяющейся во времени частотой дыхания впервые выявлены, с использованием нелинейных методов анализа нестационарных сигналов, длительные интервалы синхронизации СМКП затылочных отведений ЭЭГ и низкочастотных колебаний ФПГ здоровых людей дыханием. Полученные результаты свидетельствуют в пользу высказанной ранее гипотезы о том, что ритмы вегетативной регуляции кровообращения (в частности, исследуемый в данной работе ритм с собственной частотой около 0,1 Гц, связываемый с барорефлекторной регуляцией артериального кровотока) находятся в сложном динамическом взаимодействии со структурами ствола головного мозга.

В ходе работы продемонстрирована возможность исследования динамики СМКП в ЭЭГ, отражающих активность центров вегетативной регуляции ствола мозга, на бодрствующих людях в неинвазивном эксперименте. Это открывает широкие перспективы практического использования описанного подхода для дальнейшего изучения функциональных свойств и дисфункции структур ствола мозга и механизмов вегетативной регуляции.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-12-00224).

### References (Литература)

- Millett D, Hans Berger: from psychic energy to the EEG. *Perspect Biol Med* 2001; 44 (4): 522–542.
- Nuwer MR, Lehmann D, da Silva FL, et al. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. In: Deuschl G. and Eisen A., eds. *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Physiology*. Elsevier Science, 1999; 304 p.
- Galimov NM, Vildanov ER, Khidiyatov II, et al. The overslow physiological processes of human and animal brain in experimental and clinical research. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2009; 4 (3): 63–69. Russian (Галимов Н.М., Вильданов Э.Р., Хидиятов И.И., и др. Сверхмедленные физиологические процессы головного мозга человека и животных в экспериментальных клинических исследованиях. *Медицинский вестник Башкортостана* 2009; 4 (3): 63–69.)
- Gloor P, Ball G, Schaul N. Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology* 1977; 27 (4): 326–333.
- Harmony T, Fernandez — Bouzas A, Marosi E, et al. Frequency source analysis in patients with brain lesions. *Brain Topogr* 1995; 8 (2): 109–117.
- Accolla EA, Kaplan PW, Maeder-Ingvar M, et al. Clinical correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). *Clin Neurophysiol* 2011; 122 (1): 27–31.
- Spironelli C, Angrilli A. EEG delta band as a marker of brain damage in aphasic patients after recovery of language. *Neuropsychologia* 2009; 47 (4): 988–994.
- Ingvar DH, Sulg IA. Regional cerebral blood flow and EEG frequency content in man. *Scand J Clin Invest* 1969; 23: 47–66.
- Fedderson B, Ausserer H, Neupane P, et al. Right temporal cerebral dysfunction heralds symptoms of acute mountain sickness. *J Neurol* 2007; 254 (3): 359–363.
- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 171–183.
- Chabot RJ, di Michele F, Prichep L, John ER. The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (2): 171–186.
- Penolazzi B, Spironelli C, Angrilli A. Delta EEG activity as a marker of dysfunctional linguistic processing in developmental dyslexia. *Psychophysiology* 2008; 45 (6): 1025–1033.
- Lorincz ML, Geall F, Bao Y, et al. ATP-dependent infra-slow (<0.1 Hz) oscillations in thalamic networks. *PLoS One* 2009; 4 (2): e4447.
- Aladjalova NA. Infra-slow rhythmic oscillations of the steady potential of the cerebral cortex. *Nature* 1957; 179: 957–959.
- Aladjalova NA. *Psychophysiological aspects infraslow rhythmic brain activity*. Moscow: Nauka, 1979; 214 p. Russian (Аладжалова Н.А. Психофизиологические аспекты сверхмедленной ритмической активности головного мозга. Москва: Наука, 1979; 214 с.)
- Lambertz M, Langhorst P. Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz. *J Auton Nerv Syst* 1998; 68 (1-2): 58–77.
- Koronovsky AA. *Chaos synchronization: fundamental approaches and practical applications*. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta, 2015. Russian (Короновский А.А., Москаленко О.И., Пономаренко В.И. и др. Синхронизация хаоса: фундаментальные подходы и практические приложения. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2015).
- Schäfer C, Rosenblum MG, Kurths J, Abel H-H. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 1998; 392 (6673): 239–240.
- Pecora LM, Carroll TL. Synchronization in chaotic systems. *Physical Review Letters* 1990; 64 (8): 821–824.
- Mormann F, Lehnerz K, David P, Elger CE. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Phys D* 2000; 144: 358.
- Anishchenko VS, Vadivasova TE. Synchronization of self-oscillations and noise-induced oscillations. *J Commun Technol Electron* 2002; 47 (2): 117–148.
- Vandenhouten R, Lambertz M, Langhorst P, Grebe R. Nonstationary time-series analysis applied to investigation of brainstem system dynamics. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47 (6): 729–737.
- Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2012; 36 (1): 677–695.
- Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Karavaev AS, et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment. *Eur Phys J Spec Top* 2013; 222 (10): 2687–2696.
- Karavaev AS, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. Phase and frequency locking of 0.1-Hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. *Human Physiology* 2013; 39 (4): 416–425.
- Borovkova YI, Karavaev AS, Bezruchko BP, et al. Uncovering frequency locking for systems affected by chirping. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics* 2011; 75 (12): 1601–1604.
- Ponomarenko VI, Gridnev VI, Prokhorov MD, et al. Synchronization of heart rhythm and vascular tone regulation with breathing. *Biomedical Radioelectronics* 2004; (8-9): 40–51. Russian (Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Прохоров М.Д. и др. Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника* 2004; (8-9): 40–51.)
- Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Gridnev VI, et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys Rev E* 2003; 68 (4, Pt 1): 41913.
- Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Bespyatov AB, et al. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons and Fractals* 2005; 23: 1429–1438.
- Karavaev AS, Prokhorov MD, Ponomarenko VI, et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos* 2009; 19: 33112.



31. Bezruchko BP, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Method of study the synchronization of 0.1 Hz oscillations in the human cardiovascular system. *Izvestia VUZ. Applied Nonlinear Dynamics* 2009; 17 (6): 44–56. Russian (Безручко Б.П., Грднев В.И., Караваев А.С. и др. Методика исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0,1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика* 2009; 17 (6): 44–56).
32. Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, et al. Method of assessment of synchronization between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmogram. *Cardio-IT* 2016; 3 (1): e0101. Russian (Киселев А.Р., Караваев А.С., Грднев В.И. и др. Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме. *Кардио-ИТ* 2016; 3 (1): e0101).
33. Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, et al. Dynamic synchronization of subsystems of the autonomic control of heart rate and blood pressure at the two-hour immobilisation in healthy subjects. *Bulletin of Medical Internet-Conferences* 2012; 2 (8): 604–607. Russian (Киселев А.Р., Караваев А.С., Грднев В.И. и др. Динамика синхронизованности подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и артериального давления на фоне двухчасовой иммобилизации в горизонтальном положении у здоровых лиц. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2012; 2 (8): 604–607).
34. Karavaev AS, Sidak EV, Ponomarenko VI, et al. A method for evaluating the functional state of the cardiovascular system. *Novus Trends* 2010; (1): 30–31. Russian (Караваев А.С., Сидак Е.В., Пономаренко В.И. и др. Способ оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы человека. *Информационно-аналитический журнал Novus Trends* 2010; (1): 30–31).
35. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Evaluation of five-year risk of lethal outcome and development of cardiovascular disorders in patients with acute myocardial infarction on basis of 0.1-Hz rhythms synchronization in cardiovascular system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2010; 6 (2): 328–338. Russian (Киселев А.Р., Грднев В.И., Караваев А.С. и др. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6 (2): 328–338).
36. Kiselev AR, Gridnev VI, Posnenkova OM, et al. Assessment of dynamics of the autonomic cardiovascular system regulation based on low-frequency rhythm synchronization in patients with ischemic heart diseases complicated by myocardial infarction treated with metoprolol. *Ter Arkh* 2007; 79 (4): 23–31. Russian (Киселев А.Р., Грднев В.И., Посненкова О.М. и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив* 2007; 79 (4): 23–31).
37. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Combination therapy with atenolol and amlodipine and correction of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2012; (6): 66–71. Russian (Киселев А.Р., Грднев В.И., Караваев А.С. и др. Коррекция вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией на основе комбинированной терапии атенололом и амлодипином. *Российский кардиологический журнал* 2012; (6): 66–71).
38. Kiselev AR, Gridnev VI, Karavaev AS, et al. Individual approach to antihypertensive drug selection in hypertensive patients based on individual features of autonomic cardiovascular dysfunction. *Arterial Hypertension* 2011; 17 (4): 354–360. Russian (Киселев А.Р., Грднев В.И., Караваев А.С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертонией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертония* 2011; 17 (4): 354–360).
39. Jasper HH. The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371–375.
40. Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. The analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems. *Vestnik Aritmologii* 2002; (24): 65–86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии* 2001; (24): 65–86).
41. Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Hramov AE. Diagnostics of the synchronization of self-oscillatory systems by an external force with varying frequency with the use of wavelet analysis. *Journal of Communications Technology and Electronics* 2007; 52 (5): 544–554.
42. Hramov AE, Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform. *Phys Rev E* 2007; 75 (5): 056207.
43. Hramov AE, Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency. *Phys Rev E* 2006; 73 (2): 026208.
44. Wu MC, Hu CK. Empirical mode decomposition and synchrogram approach to cardiorespiratory synchronization. *Phys Rev E* 2006; 73 (5 Pt 1): 051917.
45. Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Phys D Nonlinear Phenom* 2000; 144 (3): 358–369.
46. Koronovskii AA, Hramov AE, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Method of studying the synchronization of self-sustained oscillations using continuous wavelet analysis of univariate data. *Technical Physics. The Russian Journal of Applied Physics* 2007; 52 (9): 1106–1116.
47. Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Hramov AE. The study of synchronization of self-oscillations on the universal data when changing the frequency of the external effects of using wavelet analysis. *Pis'ma v Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki* 2006; 32 (11): 81–88. Russian (Короновский А.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Храмов А.Е. Изучение синхронизации автоколебаний по универсальным данным при изменении частоты внешнего воздействия с использованием вейвлетного анализа. *Письма в Журнал технической физики* 2006; 32 (11): 81–88).
48. Moskalenko OI, Koronovskii AA, Hramov AE, Zhuravlev MO. Assessment of the synchronous mode of intermittent phase-locking time series (model systems and neurophysiological data). *Letters to Journal of Experimental and Theoretical Physics*. 2016; 103 (8): 606–610. Russian (Москаленко О.И., Короновский А.А., Храмов А.Е., Журавлев М.О. Оценка степени синхронности режима перемежающейся фазовой синхронизации по временному ряду (модельные системы и нейрофизиологические данные). *Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики* 2016; 103 (8): 606–610).
49. Kiselev AR, Mironov SA, Karavaev AS, et al. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. *Physiol Meas* 2016; 37 (4): 580–595.
50. Khovanova NA, Khovanov IA. Methods of analysis of time series. *GosUNTs "Kолledzh"*, 2001; 120 p. Russian (Хованова Н.А., Хованов И.А. Методы анализа временных рядов. *ГосУНЦ "Колледж"*, 2001; 120 с.).
51. Bernardi L, Radaelli A, Solda PL, et al. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves. *Clin Sci* 1996; 90: 345–355.
52. Middleton PM, Tang CHH, Chan GSH, et al. Peripheral photoplethysmography variability analysis of sepsis patients. *Med Biol Eng Comput* 2011; 49 (3): 337–347.
53. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas* 2007; 28 (3): R1–R39.
54. Hramov AE, Koronovskii AA, Makarov VA, et al. *Wavelets in neuroscience*. Springer: Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2015.
55. Pavlov AN, Hramov AE, Koronovskii AA, et al. Wavelet analysis in neurodynamics. *Physics-Uspokhi* 2012; 55 (9): 845–875.